



ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Begoña Verge Estefanía

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

ADN Mitocondrial, Herencia Materna y Características Clínicas Asociadas a las Enfermedades Mitocondriales en la Esquizofrenia

TESIS DOCTORAL

Begoña Verge Estefanía

La etiología de la esquizofrenia es aún desconocida pero hay evidencias de que el ADN mitocondrial (ADNmt), que se hereda exclusivamente a través de la madre, está implicado en el desarrollo de esta enfermedad. La presente tesis doctoral se realizó basándose en esta hipótesis. En el primer trabajo se recogieron todas las evidencias de herencia materna, disfunción mitocondrial y alteraciones del ADNmt asociadas a la esquizofrenia y se identificó la presencia de sintomatología psicótica en pacientes con un trastorno mitocondrial causado por una mutación en el ADNmt. El segundo trabajo analizó el riesgo de presentar esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas en familiares, considerando si compartían o no el ADNmt con el paciente. Los familiares que compartían el ADNmt con un paciente tenían más riesgo de presentar esquizofrenia y, además, las mujeres tenían más riesgo de presentar depresión, trastornos de ansiedad y características clínicas asociadas a trastornos mitocondriales. El tercer estudio comparó las características clínicas frecuentemente presentes en las enfermedades mitocondriales entre un grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo control. Se observó que la fatiga crónica y las crisis epilépticas eran significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes. Las conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. Existen evidencias de disfunción mitocondrial y de herencia materna en la esquizofrenia, y la sintomatología psicótica está presente en algunos pacientes con un trastorno mitocondrial causado por una mutación en el ADNmt.
2. Los familiares que comparten el ADNmt con un paciente de esquizofrenia tienen más riesgo de presentar la enfermedad que los familiares que no lo comparten.
3. Las mujeres que comparten el ADNmt con un paciente de esquizofrenia presentan más riesgo para desarrollar otras enfermedades psiquiátricas como la depresión y los trastornos de ansiedad, que las mujeres que no comparten este material genético con el paciente.
4. Determinadas características clínicas como la epilepsia y la fatiga crónica, frecuentemente asociadas a las enfermedades mitocondriales, son más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en la población control.



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA

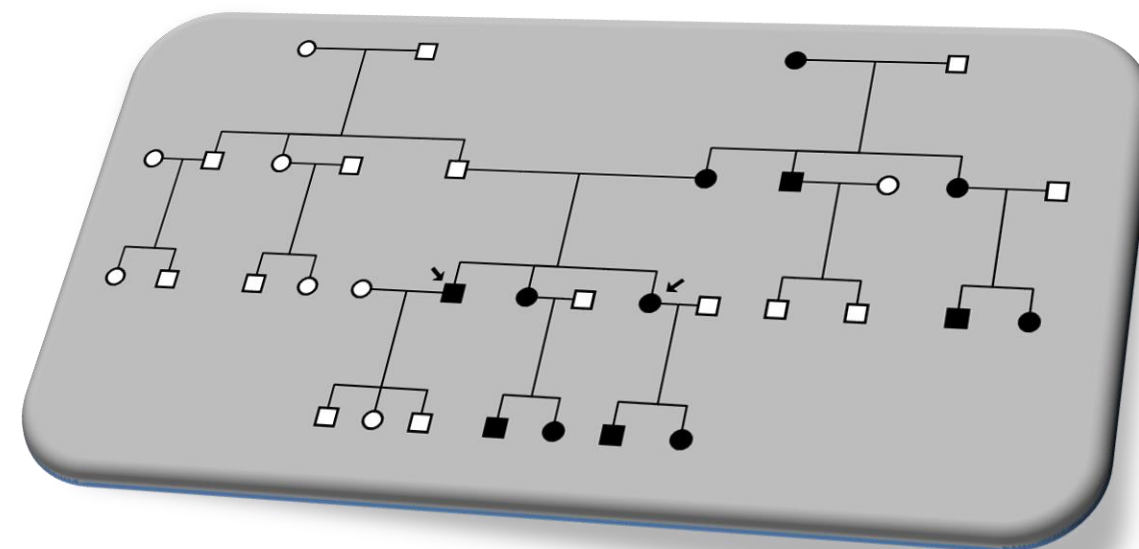
BEGOÑA VERGE ESTEFANÍA

ADN Mitocondrial, Herencia Materna y Características Clínicas Asociadas a las Enfermedades Mitocondriales en la Esquizofrenia

ADN Mitocondrial, Herencia Materna y Características Clínicas Asociadas a las Enfermedades Mitocondriales en la Esquizofrenia

TESIS DOCTORAL 2016

BEGOÑA VERGE ESTEFANÍA



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

Begoña Verge Estefanía

**ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS
ENFERMEDADES MITOCONDRIALES EN LA
ESQUIZOFRENIA**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la Dra. Lourdes Martorell Bonet

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Reus

2016

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Departament de Medicina i Cirurgia
Unitat de Psiquiatria i Psicologia Mèdica
C/Sant Llorenç 21
43201 Reus
Tel: 977 75 93 45
Fax: 977 75 93 22

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "ADN mitocondrial, herencia materna y características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales en la esquizofrenia" que presenta BEGOÑA VERGE ESTEFANÍA per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta universitat.

Reus, 18 de desembre de 2015

La directora de la tesi doctoral

Dra. Lourdes Martorell Bonet

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

*"A thousand dreams you gave to me...
And all those years you guided me
So I could find my way*

*How long your love had sheltered me...
A harbor holding back the sea
So I could find my way...*

*Yet only time keeps us apart ...
You're in the shadows of my heart
So I can find my way*

*So let me give this dream to you
Upon another shore...."*

So I Could Find My Way (Enya)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

AGRADECIMIENTOS

"Cualesquiera que hayan sido nuestros logros, alguien nos ayudó siempre a alcanzarlos". (Althea Gibson)

Agradezco al Institut Pere Mata el haberme propuesto iniciar este fantástico proyecto durante mi formación como Residente en Psiquiatría, y al interés y apoyo que ha mostrado durante estos años permitiendo que haya conseguido finalizarlo.

Muchas gracias, Lourdes, por ser mi tutora y posterior directora de tesis. Un trabajo intenso que has afrontado con ilusión, optimismo, empatía, implicación, dedicación, generosidad y espíritu de superación haciendo que no perdiese la esperanza y guiando, a veces andando conmigo, el camino que conducía a mi objetivo.

Este trabajo no hubiese sido posible sin la implicación de las personas anónimas que dedicaron parte de su tiempo a participar en las encuestas como pacientes, familiares o controles.

Tampoco sin la ayuda de los profesionales y compañeros que han participado en este proyecto directa o indirectamente, tanto en la realización de los artículos que lo componen como en el apoyo, ánimo y consejos recibidos durante todo este tiempo.

A mis padres, abuelos y madrina, que con su ejemplo me inculcaron los principios que me han permitido llegar hasta aquí. A mis hermanos, en especial a mi ahijada, a la que dedico este trabajo, que ha vivido como suyo, para que le anime a iniciar uno propio.

A las *abuelas*, que consiguen que la "conciliación familiar y laboral" sea posible.

A mis hijas, para las que ahora "el doctorado" es eso a lo que prefiere dedicar tiempo mamá en vez de pasar ratos juntas, que en el futuro sea ejemplo de superación y sacrificio para alcanzar las metas que uno se proponga.

A mi compañero de vida, implicado al cien por cien en mis proyectos, que me proporciona la seguridad que necesito a la hora de plantearnos nuevos retos. ¿A por el próximo? Te quiero.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

ÍNDICE

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

JUSTIFICACIÓN	18
ABREVIATURAS	22
INTRODUCCIÓN	26
1-LA ESQUIZOFRENIA	27
1.1-CARACTERÍSTICAS	28
1.1.1-Criterios diagnósticos	28
1.1.2-Comorbilidad	31
1.2-CURSO Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	32
1.2.1-Funcionalidad	33
1.2.2-Mortalidad	34
1.3-TRATAMIENTO	35
1.3.1-Tratamiento farmacológico	35
1.3.2-Técnicas de estimulación cerebral	37
1.3.3-Tratamiento psicosocial	38
1.3.4-Monitorización del estado de salud	39
1.4-EPIDEMIOLOGÍA	40
1.4.1-Prevalencia	40
1.4.2-Incidencia	40
1.5-ETIOLOGÍA	41
1.6-FACTORES DE RIESGO	42
1.6.1-Factores ambientales	42

ÍNDICE

1.6.2-Factores genéticos	42
1.6.3-Herencia materna en la esquizofrenia	48
2-LA MITOCONDRIA	50
2.1-ESTRUCTURA	51
2.1.1-Membrana externa	51
2.1.2-Espacio intermembrana	52
2.1.3-Membrana interna	52
2.1.4-Matriz mitocondrial	53
2.1.5-El genoma mitocondrial	53
2.2-DINÁMICA MITOCONDRIAL	58
2.3-EL GENOMA NUCLEAR EN EL FUNCIONAMIENTO MITOCONDRIAL	59
2.4-FUNCIÓN	61
2.4.1-Oxidación de nutrientes: Ciclo de Krebs	61
2.4.2-Cadena de transporte de electrones	64
2.4.3-Otras funciones	65
3-ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	68
3.1-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	69
3.2-SÍNDROMES CLÍNICOS	71
3.3-CARACTERÍSTICAS PSIQUIÁTRICAS	73
3.4-DIAGNÓSTICO	73
3.5-TRATAMIENTO	74

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
Artículo 1:	
MITOCHONDRIAL DNA (mtDNA) AND SCHIZOPHRENIA	
<i>B. Verge, Y. Alonso, J. Valero, C. Miralles, E. Vilella, L. Martorell</i>	
<i>European Psychiatry 2011</i>	83
Artículo 2:	
NEW EVIDENCE FOR THE INVOLVEMENT OF MITOCHONDRIAL INHERITANCE IN SCHIZOPHRENIA: RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL STUDY EVALUATING THE RISK OF ILLNESS IN RELATIVES OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS.	
<i>B. Verge, Y. Alonso, C. Miralles, J. Valero, E. Vilella, R.G. Boles, and L. Martorell</i>	
<i>Journal Of Clinical Psychiatry, 2012</i>	103
Artículo 3:	
CLINICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH MITOCHONDRIAL DISORDERS IN SCHIZOPHRENIA	
<i>B. Verge, A. Valiente, Y. Alonso, E. Vilella, L. Martorell</i>	
<i>The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2015 (Submitted)</i>	127
DISCUSIÓN GLOBAL	137
CONCLUSIONES	151
BIBLIOGRAFÍA	155

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

JUSTIFICACIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

JUSTIFICACIÓN

La etiología de la esquizofrenia sigue presentando muchas incógnitas. Hasta la fecha se han identificado algunas variantes genéticas que están asociadas al desarrollo de esta enfermedad y aunque aún no se conocen todos los mecanismos fisiopatológicos hay evidencias de que la disfunción mitocondrial puede ser uno de ellos. El grupo de investigación, en el que he desarrollado este trabajo de tesis doctoral, observó una herencia predominantemente materna en un conjunto de familias con varios miembros afectados de esquizofrenia. Este hecho dirigió la atención al estudio del ADN mitocondrial (ADNmt), ya que una de las propiedades que lo distinguen del ADN nuclear (ADNn) es que se hereda únicamente a través del oocito.

El ADNmt es una molécula de 16.569 pares de bases, que se encuentra en la matriz mitocondrial, y que tiene un papel importante en la generación de energía celular a través de la cadena de óxido-reducción mitocondrial. Cada célula posee centenares de moléculas de ADNmt. Esto permite que la disfunción de unas, pueda suplirse por las moléculas conservadas, hasta un umbral crítico por encima del cual la función celular se verá afectada. Que esta disfunción se dé más en unas células que en otras dependerá de varias circunstancias, como son: la naturaleza de la mutación, el gen que se afecte, la distribución de las moléculas alteradas durante la división y diferenciación celular, tanto en el oocito (en el caso de mutaciones heredadas) como en las células somáticas (en el caso de mutaciones espontáneas), o el aumento de las necesidades energéticas de la célula. Los tejidos más afectados serán los que precisen más energía como son el cerebro, el músculo y el hígado; aunque otros muchos tejidos también pueden verse afectados cuando hay una disfunción mitocondrial. A través de varios estudios se ha confirmado la asociación de determinados síndromes, y determinadas características clínicas, con

JUSTIFICACIÓN

determinadas mutaciones en el ADNmt. Características clínicas tan dispares como diabetes, fatiga crónica, cinetosis, migraña, y miocardiopatía, entre otras, pueden presentarse en un mismo paciente o en distintos pacientes de una misma familia según el tejido y grado de afectación de las mitocondrias. Si esta peculiaridad no se tiene presente, la disfunción mitocondrial puede pasar desapercibida aparentando distintos trastornos independientes.

La mayoría de los estudios genéticos realizados en la esquizofrenia, se han basado en el patrón de herencia mendeliana. Si bien algunos estudios han reportado un exceso de aparente herencia materna, no existen estudios de riesgo familiar basados en el patrón de herencia mitocondrial. Tampoco existen estudios que demuestren que las características clínicas frecuentemente asociadas a las enfermedades mitocondriales están presentes en los pacientes de esquizofrenia. Las enfermedades mitocondriales presentan una alteración de la producción de energía, ya se conocen determinados tratamientos que mejoran esta función y mejoran las características clínicas.

Si la esquizofrenia tuviese un componente mitocondrial, cabría pensar que un tratamiento dirigido a mejorar esta función, también mejoraría la clínica del paciente complementando el papel de los neurolépticos. Este es el objetivo final y lo que justifica el trabajo de esta tesis.

ABREVIATURAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

ABREVIATURAS

ADNmt	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial.
ADNn	Ácido desoxirribonucleico nuclear.
ADP	Adenosín difosfato.
AMP	Adenosín monofosfato.
ANT	Translocador de nucleótidos de adenina; <i>Adenine Nucleotide Translocator</i> .
ATP	Adenosín trifosfato.
APA	Asociación Americana de Psiquiatría; <i>American Psychiatric Association</i> .
ARNr	Ácido ribonucleico ribosómico.
ARNt	Ácido ribonucleico de transferencia.
C I-V	Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, del I al V.
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades.
CNV	Variaciones del número de copias; <i>Copy Number Variant</i> .
CoA	Coenzima A.
CPEO	Oftalmoplejía externa progresiva crónica; <i>Chronic Progressive External Ophthalmoplegia</i> .
C _x y C _y	Número de carbonos del Acil CoA.
DSM	Manual diagnóstico y estadístico; <i>Diagnostic and Statistical Manual</i> .
DSM-IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico-IV-texto revisado; <i>Diagnostic and Statistical Manual-IV-Text Revisión</i> .
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal.
FAD	Dinucleótido de flavina y adenina; <i>Flavin Adenine Dinucleotide</i> .
GTP	Guanosín trifosfato.
KSS	Síndrome de Kerns-Sayre; <i>Kerns Sayre Syndrome</i> .
LHON	Neuropatía óptica hereditaria de Leber; <i>Leber Hereditary Optic Neuropathy</i> .

ABREVIATURAS

LS	Síndrome de Leigh; <i>Leigh Syndrome</i> .
MELAS	Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de ictus; <i>Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes</i> .
MERRF	Epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas; <i>Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers</i> .
MIDD	Diabetes y sordera de herencia materna; <i>Maternally Inherited Diabetes and Deafness</i> .
NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina; <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i> .
OMIM	Herencia mendeliana humana en línea; <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> .
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	<i>Odss Ratio</i> .
OXPHOS	Fosforilación oxidativa; <i>Oxidative Phosphorylation</i> .
PEO	Oftalmoplegia externa progresiva; <i>Progressive External Ophthalmoplegia</i> .
rCRS	Secuencia de referencia Cambridge revisada; <i>revised Cambridge Reference Sequence</i> .
SNC	Sistema Nervioso Central.
SNP	Variante polimórfica de una única base; <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> .
TEC	Terapia electroconvulsiva.
TIM	Translocasa de la membrana interna; <i>Translocase of the Inner Membrane</i> .
TOM	Translocasa de la membrana externa; <i>Translocase of the Outer Membrane</i> .
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

INTRODUCCIÓN

1-LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un trastorno cerebral crónico que afecta entre un 0,3 y 0,7% de la población. Cuando la enfermedad está activa, los síntomas pueden incluir delirios, alucinaciones, alteraciones del pensamiento y la concentración, y falta de motivación. Estos síntomas dificultan o imposibilitan la capacidad de mantener una actividad educativa, social y/o laboral satisfactoria. Sin embargo, cuando estos síntomas son tratados, la mayoría de las personas con esquizofrenia mejoran considerablemente.

Actualmente los pacientes son tratados con fármacos antipsicóticos que ayudan a reducir los síntomas y previenen recaídas futuras. Los tratamientos psicológicos, como la terapia cognitivo-conductual, puede también reducir los síntomas y mejorar la funcionalidad. Otros tratamientos pueden estar dirigidos a reducir el estrés, servir de apoyo al empleo, o mejorar las habilidades sociales. Si bien actualmente no existe curación para la esquizofrenia, la investigación ha dado lugar a tratamientos cada vez más seguros. La investigación también está descubriendo las causas de la enfermedad mediante los estudios genéticos, del comportamiento, y de imagen estructural y funcional del cerebro. Estos enfoques permiten avanzar en el conocimiento sobre la etiología de la enfermedad y en la búsqueda de nuevas terapias más eficaces.

La teoría predominante sobre la causa de la enfermedad defiende que la interacción de un conjunto de factores genéticos de predisposición con determinados factores ambientales produce una alteración a nivel cerebral. El estrés puede desempeñar un papel en la aparición y curso de la enfermedad y todos los factores en conjunto desencadenan los mecanismos responsables de las características clínicas de la enfermedad, que clásicamente se han catalogado como

INTRODUCCION

sintomatología positiva y negativa. El estudio de estos factores, y de los mecanismos implicados en la aparición de los síntomas clínicos, son los que ayudarán a mejorar el abordaje de este síndrome, que probablemente abarca trastornos diferentes, pudiendo elegir el tratamiento más adecuado según la causa que haya originado el trastorno.

1.1-CARACTERÍSTICAS

La esquizofrenia es un trastorno psicótico que debuta, generalmente, entre el final de la adolescencia y la mitad de la treintena (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). El inicio de los primeros episodios psicóticos es, en general, más temprano en hombres (20-25 años) que en mujeres (25-30 años). El diagnóstico siempre se basa en criterios clínicos dado que no existen métodos más objetivos como pruebas radiológicas, de laboratorio ni psicométricas que hayan encontrado signos específicos para la esquizofrenia (Roiz-Santiañez et al., 2014). Aunque el inicio puede ser brusco o insidioso, frecuentemente la aparición de los síntomas es lenta, gradual e inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico en estas etapas iniciales (Bromet et al., 2011; Lyne et al., 2015). Se caracteriza por alteraciones a nivel emocional, del pensamiento, la percepción, el lenguaje, el comportamiento y la conciencia de uno mismo, aunque ningún síntoma es patognomónico de la enfermedad.

1.1.1-Criterios diagnósticos

Los dos sistemas utilizados para diagnosticar y clasificar los trastornos mentales son: la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE, o ICD, *International Classification of Diseases*), promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS); y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), promovido por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, *American Psychiatric Association*). Ambos han sufrido modificaciones desde sus primeras ediciones. Las ediciones vigentes en la actualidad son la CIE-10 publicada en 1990 (World Health Organization, 1990), aunque se está trabajando para poder editar la CIE-11 en 2018, y el DSM-5 publicado primero en inglés en 2013 y en castellano un año después (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

INTRODUCCIÓN

En la *tabla 1* se presentan las descripciones para establecer el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-5. El paciente debe presentar al menos dos de los síntomas del criterio A, siendo uno de ellos los delirios (A1), las alucinaciones (A2) o el discurso desorganizado (A3). También puede presentar comportamiento muy desorganizado o catatónico (A4) o síntomas negativos (A5) como alogia, abulia, apatía, anhedonia, aplanamiento afectivo y retraimiento social. Estos síntomas deben estar presentes durante un mes o más, a excepción de que éstos remitan al introducir medicación y se estime que, de no haber sido así, hubiesen persistido.

El criterio diagnóstico B hace referencia a la afectación en el funcionamiento del paciente en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal. Además, tal como se estipula en el criterio C, los signos de la enfermedad (sólo síntomas negativos o dos o más síntomas del criterio A atenuados) deben manifestarse durante un periodo continuo de 6 meses (incluido el mes en que el paciente presentaba síntomas suficientemente intensos y definidos como para cumplir el criterio A).

Para evitar diagnosticar de esquizofrenia a otras enfermedades con sintomatología psicótica, debe realizarse un diagnóstico diferencial teniendo en cuenta los criterios D, E y F.

El diagnóstico se completa con tres especificadores: de curso, de presencia de catatonía y, por último, de gravedad de los síntomas según la escala clínica de gravedad de los síntomas de las dimensiones de psicosis. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

En el estudio transversal realizado en el marco de esta tesis doctoral se utilizó la edición previa al DSM-5, el DSM-IV-TR (*Text Revision*). A diferencia de ésta, en el DSM-5 las ideas delirantes extrañas y las alucinaciones auditivas *schneiderianas* no se consideran específicas de la enfermedad, equiparándolas al resto de síntomas de los criterios A1 y A2 respectivamente, precisando siempre dos síntomas del criterio A para el diagnóstico. Además, en la última edición del DSM no se consideran subtipos: paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado o residual, debido a que esta subdivisión no aportaba mayores beneficios a nivel pronóstico ni terapéutico (Mattila et al., 2015) además de ser una clasificación inestable ya que es frecuente que un mismo paciente pueda presentar unos síntomas u otros según el momento en el que se le evalúa. Otra diferencia del DSM-5 respecto a ediciones previas, y que no está exenta de polémica (Ungvari, 2014), es la desvinculación

INTRODUCCION

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia según el DSM-5

- A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):
1. Delirios.
 2. Alucinaciones.
 3. Discurso desorganizado (p.ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
 5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
- B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
- C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p.ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
- D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de la fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p.ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
- F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

de la catatonía de la esquizofrenia pasando a ser especificador, tanto de esquizofrenia como de otras enfermedades mentales, no mentales, o de causa inespecífica (Tandon et al., 2013). Por último, en esta edición, se ha añadido la opción de poder evaluar la gravedad de los síntomas, lo que permite evaluar la respuesta al tratamiento (Mattila et al., 2015).

1.1.2-Comorbilidad

Los pacientes esquizofrénicos pueden presentar otras afecciones médicas que añadirán complejidad al diagnóstico, curso y tratamiento de la esquizofrenia, por lo que es importante conocerlas para poder abordarlas en conjunto (APA Work Group on Psychiatric Evaluation, 2015; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental., 2009).

Con otros trastornos mentales

Además de los síntomas que conforman el trastorno, el paciente puede presentar otros síntomas psiquiátricos aislados como por ejemplo ansiedad. Los trastornos de ansiedad están presentes en un 38% de los sujetos que presentan un trastorno del espectro de la esquizofrenia (Braga et al., 2013) y la prevalencia del trastorno obsesivo compulsivo en pacientes con diagnóstico primario de esquizofrenia es del 12% (Frías-Ibáñez et al., 2014).

Con trastornos por uso de sustancias

El uso, dependencia o abuso de sustancias es frecuente en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en especial el tabaco que contribuirá como factor de riesgo cardiovascular, pero también, cánnabis, alcohol y estimulantes como la cocaína y anfetaminas (APA Work Group on Psychiatric Evaluation, 2015; Lafeuille et al., 2014), lo que aumenta la necesidad de atención médica de estos pacientes (Sara et al., 2014).

Con otras enfermedades médicas

Es frecuente que el paciente con diagnóstico de esquizofrenia presente otras enfermedades médicas, por lo que hay que valorar al paciente en conjunto (De Hert et al., 2009; Janssen et al., 2015).

INTRODUCCION

Con el curso de la enfermedad los pacientes aumentan el riesgo de presentar síndrome metabólico que es predictor de enfermedad cardiovascular (Henderson et al., 2015). El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia en un mismo individuo de varios factores de riesgo cardiovascular, entre ellos hiperinsulinemia, diabetes, obesidad, dislipemia e hipertensión (Bernardo et al., 2009; Dickerson et al., 2006; Lafeuille et al., 2014; Sokal et al., 2004; Vancampfort et al., 2015). Este riesgo cardiovascular está relacionado con el estilo de vida como por ejemplo la falta de actividad física, dietas poco equilibradas y tabaquismo, y también con el uso de antipsicóticos (Vancampfort et al., 2015). En este sentido, los fármacos antipsicóticos se han asociado a alteraciones en las vías del metabolismo energético (Paredes et al., 2014). Sin embargo, cabe destacar que pacientes con un primer episodio psicótico que no habían tomado previamente antipsicóticos y los hermanos de éstos, tenían más riesgo de presentar síndrome metabólico que los participantes del grupo control. (Enez Darcin et al., 2015).

A parte del síndrome metabólico, los pacientes con esquizofrenia presentan con mayor frecuencia que la población general conductas de riesgo para infección del VIH, (Leucht et al., 2007), problemas pulmonares, hepáticos (Janssen et al., 2015; Sokal et al., 2004), cáncer, patología del sistema nervioso central (Kisely et al., 2013) y otras enfermedades como la osteoporosis, hiperprolactinemia, síndrome de colon irritable, e infección por *Helicobacter Pylori* (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental.,2009).

1.2-CURSO Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La esquizofrenia es una enfermedad heterogénea tanto en la presentación de los síntomas como en el curso de la enfermedad. Los estudios longitudinales realizados en pacientes esquizofrénicos de distintos orígenes revelan diferencias en la evolución de los síntomas y del funcionamiento (Levine et al., 2011; Novick et al., 2012; Rangaswamy, 2012; Revier et al., 2015; Schubert et al., 2015; Shibre et al., 2015). Alrededor de un 20% de pacientes tiene un curso favorable y unos pocos se recuperan por completo, pero lo más frecuente es que el curso de la enfermedad sea crónico presentando uno o más episodios de sintomatología positiva o negativa con más o menos deterioro funcional (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

Algunos de los predictores de la evolución del paciente son el funcionamiento y la gravedad de los síntomas en el primer episodio psicótico, el género, la edad de inicio de la enfermedad, el nivel socioeconómico, la dosis de antipsicótico necesaria y el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (Cuesta et al., 2015; Shibre et al., 2015; White et al., 2009) por lo que es importante diagnosticar y tratar de forma temprana.

1.2.1-Funcionalidad

La funcionalidad se refiere a la capacidad de adaptación a las necesidades personales, familiares, sociales y laborales que posee una persona adulta productiva y sin enfermedad. El objetivo último en el tratamiento de los pacientes de esquizofrenia es el de recuperar su máxima funcionalidad. Si bien hasta un 50-60% de pacientes pueden llegar a la remisión de la sintomatología, esto no significa que mantengan un buen funcionamiento (Lambert et al., 2010; Strassnig et al., 2015).

La sintomatología negativa al inicio de la enfermedad está asociada a un peor funcionamiento a nivel social, escolar o laboral en el primer año de la enfermedad y a una tendencia a que estos síntomas persistan (Ventura et al., 2015). En general, cuanto más pronto aparecen los síntomas, más afectación funcional tendrá el paciente. Menos del 15% de los pacientes logran una recuperación funcional completa (Valencia et al., 2015).

La estigmatización y discriminación que sufren las personas que presentan un trastorno mental grave como la esquizofrenia favorece el aislamiento social e impide el desarrollo de aptitudes preservadas, por lo que aumenta el grado de discapacidad. Esta falta de integración social y tendencia al aislamiento hace que esta enfermedad esté asociada a una tasa de fecundidad reducida respecto a la población general, sobre todo en hombres. Las mujeres presentan generalmente un inicio más tardío y menor sintomatología negativa y desorganización que favorecen un mejor funcionamiento social (Novick et al., 2012; Shibre et al., 2015). Por este motivo, diversos estudios han evidenciado que la fecundidad en los hombres se ve más severamente afectada que en las mujeres, por la menor probabilidad que los pacientes varones presentan de establecer una relación de pareja y tener descendencia (Bundy et al., 2011).

INTRODUCCION

La OMS ha estimado para el diagnóstico de esquizofrenia, en España, que los años perdidos por discapacidad son de 106,5/1.000 habitantes, siendo la cuarta enfermedad mental más discapacitante después de la depresión unipolar, los trastornos de ansiedad y el consumo de drogas (World Health Organization, 2014).

1.2.2-Mortalidad

Según los últimos datos de la Asociación Americana de Psiquiatría, la esperanza de vida de los pacientes psiquiátricos es 8 años menor que la de la población general y puede llegar a 25 años menos en patologías graves (APA Work Group on Psychiatric Evaluation, 2015). En España, se ha estimado específicamente para la esquizofrenia que los años de vida perdidos son 4,2 y se considera que es la tercera enfermedad mental más severa después del trastorno por consumo de drogas y el abuso de alcohol (World Health Organization, 2014).

Por enfermedades asociadas

Los pacientes esquizofrénicos tienen entre 2 y 2,5 más probabilidades de fallecer a una edad más temprana que la población general por comorbilidad con diversas enfermedades entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, metabólicas o infecciosas y esta tendencia ha ido aumentando en las últimas décadas (McGrath et al., 2008; World Health Organization, 2015).

La mortalidad de estos pacientes está relacionada, entre otros factores, con el riesgo cardiovascular y metabólico. Además, estas personas tienen más dificultades para el auto cuidado y son menos proclives a solicitar asistencia. Todo ello afecta el curso y pronóstico, tanto de la enfermedad mental como de las demás enfermedades comórbidas (De Hert et al., 2009). Un estudio multicéntrico reciente realizado en el ámbito de las psicosis incipientes ha identificado que la mortalidad debida a causas no naturales se reducía en un 90% cuando la familia se implicaba desde el primer contacto del paciente en comparación a aquellos casos sin participación de la familia, indicando que el apoyo familiar disminuye la mortalidad (Revier et al., 2015).

Por suicidio

Muchos pacientes esquizofrénicos presentan ideación suicida en contexto de sentimiento de desesperanza o respondiendo a órdenes de origen psicótico. Los

INTRODUCCIÓN

datos en este ámbito indican que un 20 % intenta el suicidio y de éstos un 5-6% fallece por suicidio consumado (Hor and Taylor, 2010).

El riesgo de suicidio está relacionado con la sintomatología depresiva, los antecedentes de intentos autolíticos, el número de ingresos previos con sintomatología alucinatoria y delirios, y con la conciencia de enfermedad. Los intentos autolíticos son más frecuentes en hombres, jóvenes, de nivel educativo alto, al poco de iniciarse la enfermedad, con abuso de sustancias y en periodo cercano al alta psiquiátrica (Hor and Taylor, 2010; Popovic et al., 2014).

1.3-TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento en la esquizofrenia son: disminuir la frecuencia y severidad de los episodios psicóticos, mejorar la funcionalidad y calidad de vida y prevenir las recaídas. Por este motivo se realiza un abordaje multidisciplinar combinando el tratamiento farmacológico, la psicoterapia y la atención psicosocial. Además debe tenerse en cuenta la comorbilidad de otras enfermedades por lo que es indispensable realizar una monitorización del estado de salud del paciente (APA Work Group on Psychiatric Evaluation, 2015; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental.,2009).

1.3.1-Tratamiento farmacológico

La primera molécula utilizada, hace más de 60 años, para el tratamiento de la sintomatología psicótica fue la clorpromacina. Posteriormente, se descubrió la propiedad antipsicótica del haloperidol y del resto de antipsicóticos que hoy se clasifican como típicos o de primera generación (Dold et al., 2015). Todos estos fármacos son bloqueadores de los receptores de dopamina D2. Aunque son efectivos en la sintomatología positiva, no lo son frente a la sintomatología negativa, y producen efectos secundarios como el extrapiramidalismo. Los efectos secundarios disminuyen la tolerabilidad y adherencia al tratamiento y por este motivo se buscaron nuevas moléculas (Haslam et al., 1975).

INTRODUCCION

A finales de los años 60 se descubrió la clozapina, que bloquea preferentemente los receptores dopaminérgicos D1 y D4 y ejerce un efecto menor sobre los receptores D2. La mayor eficacia de este fármaco en la esquizofrenia se cree que es debido a su efecto adicional sobre los receptores serotoninérgicos 5HT-2, además de muchos otros receptores como los alfa-adrenérgicos y los muscarínicos. Además de ser efectiva ante la sintomatología positiva, incluso en pacientes refractarios a otros neurolépticos, reduce el riesgo de suicidio y es de los que menos síntomas extrapiramidales presenta, tanto a corto como a largo plazo (Tandon et al., 2010). A pesar de esto, se limitó su uso por el riesgo de producir agranulocitosis (Idänpää-Heikkilä et al., 1975). La clozapina, junto a otros antipsicóticos que se han desarrollado posteriormente, pertenecen al grupo de antipsicóticos atípicos o de segunda generación y, a diferencia de los antipsicóticos típicos, cada uno actúa en diversos receptores neuronales.

Un caso a mencionar sería la loxapina que pertenece a la categoría de la dibenzoxazepina y estructuralmente está relacionada con la clozapina. Este antipsicótico de primera generación conocido desde hace 40 años es el primero para el que la industria farmacéutica ha desarrollado un sistema de administración por inhalación. Los datos disponibles sugieren que la eficacia antipsicótica de la loxapina es similar a la de otros antipsicóticos típicos o atípicos con un perfil de efectos adversos comparable a la de los antipsicóticos típicos a altas dosis para el tratamiento crónico. Su uso como tratamiento agudo en la agitación asociada a la esquizofrenia o al trastorno bipolar es una opción innovadora y rápida que parece ser eficaz y tolerable (Popovic et al., 2015).

Al inicio de la enfermedad se recomienda el tratamiento con antipsicóticos atípicos. En caso de resistencia puede utilizarse otro antipsicótico atípico con distinto perfil receptorial o probar con un antipsicótico típico. En aquellos pacientes que presentan múltiples resistencias se pueden combinar varios antipsicóticos o iniciar la terapia electroconvulsiva. Una vez estabilizado, el paciente debe mantener el tratamiento farmacológico a dosis terapéuticas durante 12-24 meses si es el primer episodio. Si hay recaída, se prolongaría a 2-4 años. El tratamiento crónico estaría indicado en pacientes que han presentado 2 recaídas o más (Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales, 2012).

Otros fármacos

Es frecuente que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presenten otros síntomas psiquiátricos que requieran tratamiento con otros fármacos. Entre estos cabe destacar las benzodiazepinas como tratamiento hipnótico o ansiolítico en pacientes que presenten ansiedad o inquietud; los fármacos anticolinérgicos como tratamiento para los efectos extrapiramidales producidos por la inhibición de los receptores dopaminérgicos; y los fármacos antidepresivos para el tratamiento de la sintomatología afectiva durante la evolución de la enfermedad (Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales, 2012). Los estabilizadores del estado de ánimo no son los fármacos de elección para el tratamiento de la esquizofrenia, pero existen evidencias a favor de su uso coadyuvante a los antipsicóticos en pacientes con resistencia al tratamiento o que no toleran altas dosis de neurolepticos (Berle and Spigset, 2005; Stahl, 2004). También se ha encontrado un aumento del uso de estos fármacos en pacientes más jóvenes, con conductas agresivas, con múltiples ingresos y con menor sintomatología negativa (Sim et al., 2011). No obstante, dado que los resultados no son claros, se debería considerar la relación riesgo-beneficio en cada caso particular (Citrome, 2009).

1.3.2-Técnicas de estimulación cerebral

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Este tratamiento psiquiátrico consiste en la inducción de convulsiones mediante electricidad y se ha utilizado en pacientes con esquizofrenia desde los años 30, es decir, antes del uso de los neurolepticos. Después de la introducción de la medicación psicotrópica en la década de los 50 hubo un descenso gradual en el uso de la TEC. Sin embargo, debido a que entre un 20-40% de los pacientes de esquizofrenia no presentan remisión con el tratamiento farmacológico, la TEC ha intensificado su uso en diversas partes del mundo (Iancu et al., 2015). En la actualidad, esta técnica que históricamente fue eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia, se considera aceptable en pacientes con depresión mayor además de que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las psicosis agudas, sobretudo de estados catatónicos (Tharyan and Adams, 2005; Zervas et al., 2012). En España, alrededor del 54,9% de las unidades psiquiátricas utilizan la TEC a una razón de 0,66 pacientes por cada 10.000 habitantes (Vera et al., 2015). Recientemente, un estudio retrospectivo en 30 pacientes ha mostrado que la

INTRODUCCION

administración continuada de TEC es segura y efectiva en pacientes crónicos hospitalizados (Iancu et al., 2015).

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

La EMT es un método no invasivo para estimular eléctricamente el córtex cerebral y poder valorar la excitabilidad del córtex motor y del tracto corticoespinal. Esta técnica ha sido propuesta como un tratamiento nuevo para la esquizofrenia, especialmente para aquellos pacientes que presentan alucinaciones auditivas persistentes. La revisión sistemática sobre los estudios que han aplicado la EMT indica que no hay evidencias suficientes para apoyar o refutar el uso de la EMT en la esquizofrenia (Dougall et al., 2015). Un grupo de expertos europeos reunidos con el objetivo de establecer una guía para el uso de la EMT en diversas enfermedades, entre ellas la esquizofrenia, considera que esta técnica es recomendable para el tratamiento de los síntomas negativos y posiblemente eficaz en el tratamiento de las alucinaciones auditivas (Lefaucheur et al., 2014). Dado que hay heterogeneidad en los protocolos utilizados en los distintos estudios, es necesario unificar criterios para poder obtener conclusiones más precisas.

1.3.3-Tratamiento psicosocial

Las intervenciones psicosociales engloban una serie de medidas encaminadas a minimizar la vulnerabilidad del paciente ante las situaciones de estrés, facilitar los procesos de recuperación, reforzar su adaptación y funcionamiento familiar, social y formativo-laboral, así como a aumentar sus recursos para hacer frente a los conflictos, problemas y tensiones interpersonales o biográficas. También pueden favorecer el análisis o la modificación de estilos perceptivos o mecanismos de defensa. Estas intervenciones pueden incidir en áreas como la prevención de recaídas, la adquisición de habilidades sociales, y el funcionamiento social y laboral.

La investigación ha permitido relacionar el grado de sintomatología negativa al inicio de la enfermedad con el grado de funcionamiento social, laboral o académico, y con la persistencia de sintomatología negativa en el tiempo, lo que sugiere que una intervención temprana sobre estos síntomas mejoraría la recuperación del paciente (Ventura et al., 2015). En este sentido, un estudio con 152 pacientes ha demostrado que el 97,5% de pacientes que, además del tratamiento farmacológico, recibía terapia psicosocial (en este caso entrenamiento en habilidades sociales y psicoeducación familiar), presentaba criterios de remisión

asintomática y de mejora funcional. En este mismo estudio sólo el 1,9% de los pacientes que únicamente recibía tratamiento farmacológico alcanzaba ambos criterios, lo que demuestra la importancia de estas terapias (Valencia et al., 2013).

Los tratamientos dirigidos a mejorar el funcionamiento del paciente se basan en programas de rehabilitación psicosocial, reinserción y promoción laboral protegidos, programas de psicoeducación y promoción de estilos de vida saludable y terapia de rehabilitación cognitivo-conductual. En un ensayo aleatorizado realizado en la red alemana de investigación en esquizofrenia se identificó recientemente que la menor presencia de síntomas negativos y el participar en un programa de tratamiento psicológico estándar eran los dos únicos predictores de remisión de un conjunto de factores analizados (Gaebel et al., 2014).

1.3.4-Monitorización del estado de salud

Los pacientes esquizofrénicos tienen una alta comorbilidad médica, tal y como se ha descrito en el apartado 1.1.2. Por este motivo, además de los criterios de valoración clínica del tratamiento antipsicótico mediante la evaluación de los cambios en los síntomas y la aparición de los efectos adversos, especialmente los síntomas extrapiramidales, las guías actuales sugieren que también se debe vigilar la salud física de las personas con enfermedades mentales entre las cuales se encuentra la esquizofrenia. Sin embargo, no hay estudios randomizados que aporten evidencias en este sentido (Tosh et al., 2014). A pesar de ello, la menor esperanza de vida y mayor mortalidad prematura en pacientes con esquizofrenia respecto a la población general sugiere la necesidad de monitorización de los pacientes ya en las fases tempranas de la enfermedad e incluso en sujetos con elevado riesgo de desarrollar psicosis, sobretodo en relación a parámetros cardiometabólicos (Archie et al., 2015; Carney et al., 2015).

La mayoría de pacientes con esquizofrenia presentan poca adherencia e incluso abandono del tratamiento durante el curso de la enfermedad por lo que los médicos deben evaluar la adherencia en cada visita y abordar rápidamente este aspecto. La adherencia al tratamiento puede verse afectada negativamente por el uso de sustancias, el deterioro cognitivo, pautas de tratamiento complejas y los efectos adversos inducidos por los antipsicóticos. Los médicos deben controlar estos factores de riesgo y también otros factores, especialmente los metabólicos y neurológicos, tanto para mejorar la adherencia al tratamiento como para proteger a los pacientes de otras afecciones de salud (Marder, 2013).

INTRODUCCION

1.4-EPIDEMIOLOGÍA

1.4.1-Prevalencia

Según datos de la OMS de 2014, basados en una población mundial de unos 7.130 millones de habitantes, más de 21 millones de personas están diagnosticadas de esquizofrenia. Se considera que entre un 0,3-0,7% de la población está diagnosticada de esquizofrenia. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014; McGrath et al., 2008). Esta enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres con un ratio hombre: mujer de un 1,4: 1 (McGrath et al., 2008; Mura, 2012).

Según datos de nuestra institución, el Hospital Universitari Institut Pere Mata, que presta asistencia pública en salud mental a la provincia de Tarragona, entre 2011 y 2013 se identificaron 15.051 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que habían contactado con un centro de salud mental. El número de habitantes en la provincia durante este período era de 782.766 habitantes; por consiguiente, la prevalencia de pacientes en seguimiento por la institución era de 2,27 por 1.000 habitantes (Gaviria et al., 2015).

1.4.2-Incidencia

En una revisión de 158 estudios publicados, realizados en varios países desde 1965 a 2002 se estimó que la incidencia media de esquizofrenia (cuantiles 10 y 90%) era de 15,2 casos (7,7-43,0) por cada 100.000 personas y año. Este estudio determinó que la tasa de incidencia difería significativamente entre hombres y mujeres con una incidencia estimada de 1,4 hombres por mujer. También se observaron diferencias entre población autóctona e inmigrante y entre población urbana y rural (McGrath et al., 2008). Los datos de incidencia y prevalencia dependen de los registros a partir de los cuales se analizan los datos. Los países escandinavos tienen los registros más completos de población, y cabe mencionar que según datos de población danesa nacida entre 1955 y 1993 que a los 15 años seguían con vida y de la que había datos sobre la identidad de la madre (2.486.646 millones de personas) se estableció una tasa de incidencia global de 3,36 por 10.000 personas y año (Sørensen et al., 2014).

Cabe mencionar la esquizofrenia de inicio tardío que se caracteriza por presentar el primer episodio a partir de los 40 años de edad y que puede representar un 20-29% de los casos de esquizofrenia (Howard et al., 2000). Es un diagnóstico controvertido, en el DSM-5 se especifica que estos pacientes cumplen los criterios diagnósticos de esquizofrenia pero aún no se sabe si es la misma enfermedad que la esquizofrenia que debuta alrededor del final de la adolescencia e inicio de la edad adulta (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). A pesar de que los dos patrones de presentación cumplen los mismos criterios de esquizofrenia, se han encontrado diferencias entre ambas (Maglione et al., 2014). Referente a la incidencia, se ha encontrado que la proporción de mujeres en el grupo de esquizofrenia de inicio tardío es mayor (47%) que en los casos de inicio en menores de 40 años (34%) (Vahia et al., 2010).

1.5-ETIOLOGÍA

Ya hace 100 años Emil Kraepelin y Alois Alzheimer fueron los primeros en buscar qué causaba la enfermedad. Su principal aportación fue definir la enfermedad "dementia praecox" como una forma de psicosis endógena que aisló como entidad nosográfica, por parte del primero, y la no presencia de gliosis en los cerebros de estos pacientes, por parte del segundo. A pesar de todos los estudios realizados en este tiempo y el avance tecnológico, no se ha encontrado una única causa responsable. Se considera que la esquizofrenia es producto de una predisposición biológica sobre la que actúan factores ambientales (Agerbo et al., 2015; van Os et al., 2010).

Se han observado varios mecanismos alterados en los pacientes esquizofrénicos que pueden estar relacionados con la etiología de la enfermedad, entre ellos: alteraciones en las vías de neurotransmisión de la dopamina, glutamina, y adenosina entre otros (Lau et al., 2013; Salavati et al., 2015); inmunoinflamatorias (Fineberg and Ellman, 2013; Najjar and Pearlman, 2014; Sommer et al., 2014); neurodegenerativas (Pasternak et al., 2012); del metabolismo cerebral (Buchsbaum et al., 2007); y hormonales (Huerta-Ramos et al., 2014; Schwarz et al., 2014; van der Leeuw et al., 2013). La teoría del neurodesarrollo indica que en distintas áreas cerebrales se producen alteraciones moleculares, citoarquitectónicas y anatomopatológicas asociadas a estresores ambientales perinatales que han

INTRODUCCION

actuado sobre una base de susceptibilidad genética y que se abordan en el apartado de factores de riesgo, (Khandaker et al., 2012; Nour and Howes, 2015; Piper et al., 2012).

1.6-FACTORES DE RIESGO

1.6.1-Factores ambientales

Diversos factores ambientales o sociales han sido descritos por estar asociados a un aumento del riesgo de esquizofrenia, entre ellos:

Medio urbano

En medios urbanos se ha descrito mayor incidencia de esquizofrenia que en medios rurales (McGrath et al., 2008; Mura, 2012). Entre la población danesa estudiada por Sørensen y colaboradores se calcula que la incidencia de esquizofrenia en personas nacidas en medios urbanos es 1,8 veces mayor que en medios rurales (Sørensen et al., 2014) siendo, de todos los factores de riesgo que se estudiaron, el que mayor riesgo atribuible presentaba, un 11,73%.

Estación del año al nacimiento

Entre los pacientes con esquizofrenia, es más frecuente haber nacido en invierno independientemente del hemisferio donde hayan nacido (Carrión-Baralt et al., 2004; Mura, 2012).

Exposición prenatal a agentes infecciosos

Infecciones por el virus de la gripe o *Toxoplasma Gondii* podrían producir daño en el cerebro fetal previamente a la aparición de los síntomas de esquizofrenia, lo que apoyaría la teoría del neurodesarrollo (Mura, 2012).

Latitud

En latitudes más altas, las prevalencias son mayores con una media geométrica de 7,5 en las más altas y de 3,3 en las más bajas (McGrath et al., 2008).

Estatus económico

El estado económico del país de origen también influye en la prevalencia, encontrando una prevalencia de 3,3/1.000 en países desarrollados y 2,6/1.000 en países con economías menos desarrolladas (Agerbo et al., 2015; McGrath et al., 2008).

A nivel individual, el riesgo que confiere pertenecer a la clase social pobre puede explicarse por la "deriva selectiva" asociada al deterioro que acompaña a la enfermedad (Cooper, 2005) o porque es más frecuente que se den otros factores de riesgo como los que siguen a continuación y que afectan al desarrollo neurológico en la infancia (Mura, 2012).

Inmigración

La ratio media de incidencia inmigrante/nativo encontrada tras la revisión de McGrath era de 4,6 y de 1,8 de prevalencia respectivamente (McGrath et al., 2008). Dentro de éstos, los que se encontraban más aislados y con menos apoyo social, tenían mayor riesgo (Cantor-Graae and Selten, 2005). También se ha descrito un aumento del riesgo en hijos de padres inmigrantes y este es mayor si ambos padres son inmigrantes (Sørensen et al., 2014).

Pérdida de un progenitor

La pérdida de un progenitor, indistintamente si es el padre o la madre, aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia si bien es un factor con una tasa de incidencia baja (1,2) cuando se considera en el contexto de diversos factores de riesgo (Sørensen et al., 2014).

Complicaciones perinatales

La investigación epidemiológica ha evidenciado que existen un gran conjunto de factores prenatales y perinatales. De entre estos factores cabe mencionar las infecciones, complicaciones durante el embarazo, alteraciones en el crecimiento y desarrollo fetal y complicaciones obstétricas (Mura, 2012; Sullivan, 2005).

Consumo de tóxicos

El cánnabis es una de las drogas más consumidas y, a pesar de la creencia generalizada que es una droga segura, su uso a largo plazo tiene consecuencias

INTRODUCCION

dañinas. Los estudios epidemiológicos han mostrado consistentemente que el consumo de cánnabis se asocia al posterior desarrollo de esquizofrenia (Casadio et al., 2011; Donoghue et al., 2014).

1.6.2-Factores genéticos

La esquizofrenia es hoy considerada un síndrome psicótico multidimensional y, desde el punto de vista genético, una enfermedad compleja (van Os et al., 2010). Los estudios de adopción, de gemelos y de familias indicaron ya en la década de los 90 que los factores genéticos tenían un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad (Sullivan, 2005; Sullivan et al., 2003; Tsuang, 1991). Además, los estudios realizados en gemelos identificaron que la heredabilidad, es decir, la proporción de la variación fenotípica atribuible a la variación genotípica, es del 81% (Sullivan, 2005). Esta elevada heredabilidad indica que la genética tiene una fuerte influencia en la etiología de la enfermedad. En referencia a los factores ambientales, se ha constatado que determinados factores prenatales y perinatales confieren riesgo para desarrollar la enfermedad, si bien el mayor factor de riesgo es la historia familiar de psicosis con una *odds ratio* (OR) de 9,8 para los familiares de primer grado (Sullivan, 2005).

El modelo etiológico vigente es el de vulnerabilidad al estrés y sostiene que determinados factores genéticos de riesgo presentes en determinados sujetos los hacen más vulnerables al estrés. Sin embargo, los estudios que consideran la interacción de los factores genéticos y los factores ambientales han sido escasos y este modelo ha sido difícil de validar. Recientemente, se han identificado factores de riesgo ambiental a los que se atribuyen una relevante fracción del riesgo en aquellos sujetos que presentan riesgo genético cuando son comparados con sujetos que no presentan este riesgo genético. Estos factores de riesgo ambiental son: la adversidad en los primeros años de vida, el crecer en un entorno urbano, la posición en un grupo social minoritario y el consumo de cánnabis. Todos estos factores tendrían un impacto en el desarrollo social del cerebro en períodos sensibles como por ejemplo, la organización de la materia gris, la neurogénesis, el crecimiento axonal, la mielinización, la sinaptogénesis, la poda sináptica, o la regulación neuro-endocrina (van Os et al., 2010). Muy recientemente, se ha reportado que el riesgo genético determinado por el *Polygenic Risk Score* que es una puntuación basada en la asociación de un conjunto de variantes genéticas, el

INTRODUCCIÓN

estatus socioeconómico parental y la historia familiar de enfermedad psiquiátrica están asociadas al desarrollo de la esquizofrenia (Agerbo et al., 2015).

Debido a la importancia de los factores genéticos en la esquizofrenia y a la dificultad de combinar el estudio de los factores genéticos y la interacción con los factores ambientales se han realizado numerosos estudios que han buscado mutaciones y variantes en regiones cromosómicas y genes que podían ser responsables o estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, el estudio de la base genética de la esquizofrenia no ha sido fácil y los hallazgos de los estudios genéticos no han sido relevantes hasta recientemente cuando el avance de las tecnologías de genotipado y la realización de estudios multicéntricos han permitido rastrear el genoma de un gran número de pacientes y de sujetos control. Hasta entonces los estudios eran incapaces de replicar los resultados por la presencia del error de tipo 1, cuando se rechaza la hipótesis verdadera (también conocido como resultado falso positivo) y el error de tipo 2, cuando se acepta la hipótesis falsa (también conocido como resultado falso negativo) (Sullivan, 2005). Después de décadas en las que el progreso en el conocimiento de la base genética de la esquizofrenia era lento, en estos años recientes se han identificado variantes polimórficas de una única base o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) y variantes estructurales conocidas como CNV (*Copy Number Variant*) que inequívocamente están asociadas a la esquizofrenia (Mowry and Gratten, 2013). La *tabla 2* muestra SNPs identificados por estar asociados a la esquizofrenia que han sido replicados en otros estudios. En esta tabla se observa que los OR para los distintos SNPs varían entre 0.78 y 1,29. Estos valores de OR indican que si bien se trata de variantes frecuentes en la población, los SNP asociados a la esquizofrenia tienen escasa relevancia en relación al riesgo genético. Sin embargo, estas asociaciones detectadas pueden contribuir al conocimiento de qué circuitos moleculares, celulares, sinápticos y neuronales están implicados en el desarrollo de la esquizofrenia sobre todo si se combinan con estudios de genómica funcional, biología celular y neuroimagen.

La *tabla 3* muestra las CNVs también asociadas a la esquizofrenia. En este caso se observa que la frecuencia de estas variantes es mucho menor que la de los SNPs pero los valores de OR no son despreciables puesto que oscilan entre 2,7 y 17,0 además de valores de OR ∞ debido a que ningún control analizado en el estudio era portador de la CNV presente en la 22q11.2.

INTRODUCCION

Tabla 2. Variantes identificadas y replicadas en estudios GWAS por estar asociadas de forma significativa a la esquizofrenia o esquizofrenia con trastorno bipolar. Tabla modificada de Mowry and Gratten, 2013.

Autor principal	Población	Locus	SNP	Alelo	Frec.	OR (IC-95%)	Valor de P	Gen más cercano
Esquizofrenia								
Purcell	EU	6p22.1	rs13194053	C	0.16	0.82 (NR)	9.54×10^{-9}	HIST1H2BJ
Shi	EU AA	6p22.1	rs13194053	C	0.16	0.88 (NR)	9.54×10^{-9}	HIST1H2BJ
Stefansson	EU	6p21.3-22.1	rs6932590	T	0.78	1.16 (1.11-1.21)	1.4×10^{-12}	PRSS16
		11q24.2	rs12807809	T	0.83	1.15 (1.10-1.20)	2.4×10^{-9}	NRGN
		18q21.2	rs9960767	C	0.06	1.23 (1.15-1.32)	4.1×10^{-9}	TCF4
Rietschel	EU	11p11.2	rs11819869	T	0.16	1.25 (NR)	3.89×10^{-9}	AMBRA1
Ripke	EU	1p21.3	rs1625579	T	0.80	1.12 (1.09-1.16)	1.59×10^{-11}	MIR137
		2q32.3	rs17662626	A	0.91	1.20 (1.13-1.26)	4.65×10^{-8}	PCGEM1
		6p21.3-22.1	rs2021722	C	0.78	1.15 (1.11-1.19)	2.18×10^{-12}	TRIM26
		8p23.2	rs10503253	A	0.19	1.11 (1.07-1.15)	4.14×10^{-8}	CSMD1
		8q21.3	rs7004633	G	0.18	1.16 (1.11-1.21)	1.45×10^{-8}	MMP16
		10q24.32	rs7914558	G	0.59	1.10 (1.07-1.13)	1.82×10^{-9}	CNNM2
		10q24.33	rs11191580	T	0.91	1.15 (1.10-1.20)	1.11×10^{-8}	NT5C2
		11q24.2	rs548181	G	0.88	1.20 (1.13-1.26)	2.91×10^{-8}	STT3A
		18q21.2	rs12966547	G	0.58	1.09 (1.06-1.12)	2.60×10^{-10}	CCDC68
18q21.2	rs17512836	C	0.02	1.40 (1.28-1.52)	2.35×10^{-8}	TCF4		
Shi	CH	1q24.2	rs10489202	A	0.14	1.19 (1.09-1.29)	9.50×10^{-9}	BRP44
		8p12	rs16887244	G	0.32	0.83 (0.78-0.89)	1.27×10^{-10}	LSM1
			rs1488935	T	0.32	0.87 (0.82-0.93)	5.06×10^{-9}	WHSC1L1
Steinberg	EU	2p15.1	rs2312147	C	0.61	1.09 (1.06-1.12)	1.9×10^{-9}	VRK2
		18q21.2	rs4309482	A	0.58	1.09 (1.06-1.12)	7.8×10^{-9}	TCF4
Yue	CH	6p21-22.1	rs1635	T	0.33	0.78 (0.73-0.82)	6.91×10^{-12}	NKAPL
		11p11.2	rs11038167	A	0.40	1.29 (1.23-1.36)	1.09×10^{-11}	TSPAN18
Esquizofrenia y trastorno bipolar								
O'Donovan	EU	2q32.1	rs1344706	T	0.59	1.12 (NR)	9.96×10^{-9}	ZNF804A
Ripke	EU	3p21.1	rs2239547	T	0.72	1.12 (1.08-1.16)	7.83×10^{-9}	ITIH3/4
		10q21.2	rs10994359	C	0.06	1.22 (1.15-1.29)	2.5×10^{-8}	ANK3
		12p13.3	rs4765905	C	0.33	1.11 (1.07-1.15)	7.0×10^{-9}	CACNA1C
Abreviaturas: AA, Afroamericano; IC, intervalo de confianza; EU, Europeo; GWAS, Estudio de asociación del genoma completo; CH, chino Han; NR, no reportado; OR, Odds Ratio; SNP, polimorfismo de nucleótido simple.								

Tabla 3. CNV replicadas en esquizofrenia. Tabla modificada de Mowry and Gratten, 2013

Locus	CNV	Tamaño (Mb)	Gen	Frecuencia de CNV en casos y controles		OR (IC-95%)	Valor de P	Otros trastornos
				Casos	Controles			
1q21.1	Del	1.67	11	0.00176 (20/11372)	0.00021 (10/47311)	8.3 (3.7-19.9)	2.2×10^{-8}	TEA, RM
2p16.3	Del ex	0.02-0.42	1 (NRXN1)	0.00182 (23/12627)	0.00022 (10/45284)	8.2 (3.8-19.4)	5.5×10^{-9}	TEA, RM
3q29	Del	0.84-1.6	19	0.00080 (6/7539)	0.00003 (1/39747)	17.0 (1.4-1198.4)	9.7×10^{-3}	TEA, RM
3q29	Dup	0.05	2	0.00121 (10/8280)	<0.00013 (0/7431)	∞ (1.6- ∞)	1.0×10^{-2}	
7q36.3	Dup ex	0.12-0.36	1 (VIPR2)	0.00191 (14/7322)	0.00047 (7/14814)	4.0 (1.5-11.9)	2.0×10^{-3}	
15q11.2	Del	0.5	4	0.00551 (26/4692)	0.00192 (79/41115)	2.7 (1.5-4.9)	6.0×10^{-4}	TEA, PWS/AS
15q13.3	Del	1.5	8	0.00193 (21/10866)	0.00020 (9/45913)	9.9 (4.3-24.4)	2.0×10^{-9}	TEA, RM, EGI
15q11.2-13.1	Dup mat	4.1-9.0	13-24	0.00053 (4/7578)	0.00007 (3/41367)	7.3 (1.2-50.0)	1.0×10^{-2}	
16p11.2	Dup	0.7	26	0.00313 (31/9859)	0.00027 (8/29589)	11.6 (5.6-29.3)	1.5×10^{-12}	TEA, RM, RD
16p13.1	Dup	1.16	11	0.00299 (13/4332)	0.00091 (32/35047)	3.3 (1.3-7.9)	7.1×10^{-3}	TEA, RM
17p12	Del	0.93-1.31	15	0.00151 (8/5292)	0.00015 (6/39213)	9.9 (3.4-28.5)	5.0×10^{-5}	NH
22q11.2	Del	1.4-2.5	29-43	0.00307 (35/11365)	<0.00002 (0/45361)	∞ (35.9- ∞)	$<1.0 \times 10^{-16}$	VCFS

Abreviaturas: CNV, variante de número de copias; Del, delección; Dup, duplicación; Dup Ex, duplicación exónica; Del ex, delección exónica; Dup mat, duplicación derivada de la madre; EGI, epilepsia generalizada idiopática; IC, intervalo de confianza; NH, neuropatía hereditaria con hipersensibilidad a la presión; OR, Odds ratio; PWS / AS, síndrome de Prader-Willi / Angelman; RD, retraso del desarrollo; RM, retraso mental; TEA, trastorno del espectro autista; VCFS, síndrome velocardiofacial.

INTRODUCCION

En relación a los estudios con SNPs, se han identificado distintas variantes asociadas en función de las poblaciones estudiadas y del número de muestras que incluyen. El trabajo más relevante hasta el momento es el estudio publicado por el Grupo de Trabajo en la Esquizofrenia del Consorcio de Psiquiatría Genómica. Este estudio realizado en 36.989 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 113.075 controles ha identificado asociaciones significativas en 108 genes 83 de las cuales no habían sido reportadas previamente. De entre ellos destacan genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica, genes relacionados con los canales de calcio y regiones del ADN que estimulan la transcripción de genes activos en tejidos con una importante función inmunitaria (Ripke et al., 2014).

La combinación de los *loci* identificados explica únicamente un pequeño porcentaje del riesgo genético y serán necesarios todavía más estudios para elucidar la base genética de la esquizofrenia y los factores ambientales que interceden en la expresión de los genes. El progreso tecnológico en el análisis de genotipado y la creación de consorcios que permiten aumentar el número de muestras a analizar hacen predecir que el avance en el conocimiento de la base genética de la esquizofrenia va a acelerarse en los próximos años y también que podrán desarrollarse nuevos tratamientos a partir de la identificación de nuevas dianas (Tansey et al., 2015). Sin embargo, también se es consciente de que los estudios futuros deberán, además, de ser capaces de integrar y analizar la interacción del ambiente en la expresión de los factores génicos (van Os and European Network of National Networks studying Gen-Environment Interactions in Schizophrenia, 2014). Además, estos estudios también deberán identificar cómo el riesgo genético incide en la expresión de la enfermedad. En este sentido, estudios recientes ya han identificado variantes génicas que contribuyen a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Edwards et al., 2015).

1.6.3-Herencia materna en la esquizofrenia

Tradicionalmente se ha considerado que la esquizofrenia puede presentarse en familias o de forma esporádica en función de que los pacientes presenten familiares también diagnosticados de esquizofrenia o no. Si bien esta clasificación ha sido criticada, diversos estudios han comparado casos familiares versus casos no familiares y, generalmente los pacientes con esquizofrenia familiar presentan más síntomas negativos, peor evolución de la enfermedad y menor edad de inicio cuando se comparan con casos no familiares (Alda et al., 1996; Malaspina et al.,

INTRODUCCIÓN

1998; Verdoux et al., 1996). En el grupo de esquizofrenia familiar se han descrito familias con varios individuos afectados de esquizofrenia que pertenecen sólo a la línea materna (Bertolin et al., 2011; DeLisi et al., 2000; Lindholm et al., 1997; Martorell et al., 2006; Torrell et al., 2014). Este patrón de herencia no es compatible con la herencia mendeliana y sí es compatible con la herencia mitocondrial. La mayoría de células además de las dos cadenas de ADNn que se heredan una de cada progenitor, poseen múltiples cadenas más pequeñas de ADN en las mitocondrias que en la fecundación son transmitidas al feto únicamente desde el óvulo, siendo sólo las progenitoras las posibles transmisoras de la enfermedad, aunque los hijos varones hayan heredado igualmente la alteración genética.

Aunque no todos los estudios en estas familias han podido demostrar el componente genético mitocondrial (Bertolin et al., 2011; Kato et al., 2011; Torrell et al., 2014), sí que se ha podido encontrar mayor frecuencia de la enfermedad en las madres que en los padres de estos pacientes (Sulejmanpasić Arslanagić, 2013), mayor riesgo de padecer la enfermedad si se tiene un familiar afecto en la línea materna que si es un familiar paterno (Shimizu et al., 1987) y mayor riesgo si el familiar afecto es mujer que si es hombre (Maier et al., 1993; Swerdlow et al., 1999; Wolyniec et al., 1992).

También son de interés los estudios que intentan relacionar el patrón de herencia materna de la esquizofrenia junto a otros fenotipos, como son, los patrones de huellas dactilares (Ponnudurai and Jayakar, 2015) o el transporte alterado de la tirosina a través de la membrana del fibroblasto (Flyckt et al., 2011), que también muestran un componente de herencia materna, con la intención de poder encontrar marcadores genéticos para la esquizofrenia.

Por último cabe mencionar que la herencia mitocondrial es compatible con la persistencia de la enfermedad a pesar de la fuerte presión de selección negativa debida a la disminución reproductiva de los pacientes de esquizofrenia. En este sentido se ha sugerido, a partir de los datos epidemiológicos, que variantes genéticas ubicadas en el ADNmt y por consiguiente transmitidas a través de las mujeres podrían ser las responsables de la persistencia de la esquizofrenia (Doi et al., 2012, 2009).

INTRODUCCION

2-LA MITOCONDRIA

La mitocondria es un orgánulo intracelular encargado de producir la energía necesaria para el funcionamiento de la célula. Está presente en todas las células nucleadas del ser humano con variaciones en el tamaño y número durante las diversas etapas del desarrollo, la diferenciación celular y en respuesta a diversas situaciones fisiológicas y patológicas (Galluzzi et al., 2012). En su interior contiene varias copias de ADNmt que posee características diferenciales del ADNn, una de ellas es el patrón de herencia exclusivamente materno ya que, en humanos, el cigoto resultante de la fecundación únicamente conserva las mitocondrias del óvulo (Song et al., 2014).

La mitocondria tiene la capacidad de transformar de forma eficiente la energía obtenida por el metabolismo oxidativo de los nutrientes en energía útil para la célula. Esta transformación energética se realiza mediante varios procesos interrelacionados, entre ellos el ciclo de Krebs, el transporte de electrones y la fosforilación de adenosín difosfato (ADP). Los dos últimos se realizan en la cadena respiratoria mitocondrial que está formada por 5 complejos proteicos. La síntesis de uno de estos complejos depende exclusivamente del ADNn, pero la de los 4 complejos restantes depende tanto del ADNn como del ADNmt (Chinnery and Schon, 2003).

Estas características estructurales y funcionales básicas se asemejan a las que presentan las células procariotas, lo que ha dado pie a desarrollar la teoría endosimbiótica (Margulis, 1970). Ésta defiende que la mitocondria, en su origen, habría sido una célula procariota aerobia, de pequeño tamaño, sin núcleo ni orgánulos y con una molécula de ADN circular que fue fagocitada por algún antepasado de las células eucariotas actuales, anaerobias, de mayor tamaño generalmente, con núcleo, orgánulos, y múltiples moléculas de ADN lineal

INTRODUCCIÓN

agrupadas formando varios cromosomas. La célula procariota acabó viviendo dentro de la anaeróbica, ya que ambas se beneficiaban de tal asociación endosimbiótica. La célula eucariota proporcionaría el sustrato a la procariota y ésta, a cambio, cedería energía a la eucariota.

2.1-ESTRUCTURA

La mitocondria es un orgánulo intracelular presente en todas las células nucleadas humanas. Visualizada al microscopio electrónico se identifican porque tienen forma ovalada o alargada, de entre 0,5-1 μm de diámetro y hasta 7 μm de longitud (Devlin, 2004). Presenta gran variabilidad en número, forma y posición dentro de la célula adaptándose a las necesidades de ésta. Por este motivo podemos encontrar desde células somáticas con tan solo 10 mitocondrias, a oocitos que contienen hasta 100.000 mitocondrias. De igual modo su disposición puede variar para aportar la energía necesaria en cada momento y según el tipo de célula. Por ejemplo, en los espermatozoides se disponen en la base de los flagelos y en los miocardiocitos entre las miofibrillas (Alberts et al., 2011).

La mitocondria está envuelta por una doble membrana, la membrana mitocondrial interna y externa. Ambas tienen estructura de bicapa lipídica pero cada una con diferente composición y función. Entre ambas se encuentra el espacio intermembranoso y envuelta por la membrana interna se encuentra la matriz mitocondrial (*Figura 1*).

2.1.1-Membrana externa

Un 60-70% de los componentes de la membrana externa son proteínas. Esta proporción de proteínas es ligeramente menor que en la interna, pero es característica la presencia de porinas, que son unas proteínas con estructura singular en forma de cilindro permeable observada únicamente en mitocondrias, bacterias y cloroplastos. Esto confiere a la membrana externa la suficiente permeabilidad para que moléculas de hasta 5.000 Dalton de masa, como por ejemplo presentan los azúcares, iones y muchos polipéptidos puedan pasar sin dificultad hacia el espacio intermembranoso (Cooper and Hausman, 2014).

INTRODUCCION

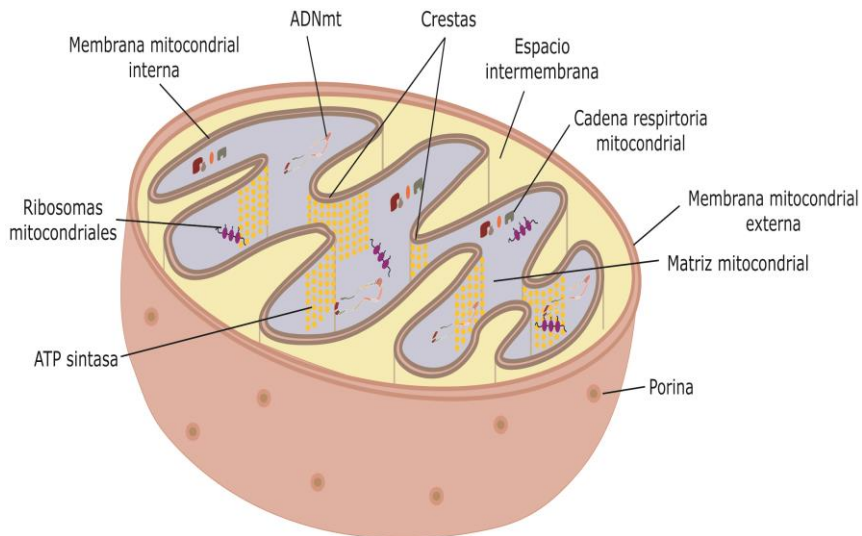


Figura 1: Estructura de una mitocondria

2.1.2-Espacio intermembrana

Es el espacio que se encuentra entre las dos membranas. Cumple un papel importante en el transporte y modificación de proteínas, lípidos e iones metálicos. Permite mantener el gradiente de protones que precisa la membrana interna para el buen funcionamiento de la cadena respiratoria, interviniendo en la regulación y ensamblaje de los complejos que la componen. De igual modo, interviene en varios procesos de óxido-reducción y de muerte celular programada. (Vogtle et al., 2012).

2.1.3-Membrana interna

La membrana interna no presenta poros por lo que es más selectiva que la externa. Como otras membranas celulares, es permeable a moléculas pequeñas no cargadas (O_2 , CO_2 , H_2O , N_2 , Glicerol, Etanol...), pero no deja pasar moléculas polares mayores e iones (Glucosa, Aminoácidos, H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ...) por lo que actuará de barrera manteniendo un gradiente entre el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial. Las partículas que no pueden difundir por la membrana, la atraviesan a través de proteínas de transporte que a veces están acopladas al gasto o

producción de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP, combustible químico básico de la mayor parte de las actividades celulares).

La membrana mitocondrial interna tiene una alta proporción de proteínas, hasta un 75%, en comparación a otras membranas celulares, además tiene un 20% de cardiolipina, lípido encontrado únicamente en las membranas bacterianas y que es indispensable para su funcionamiento (Cooper and Hausman, 2014). Gran parte de las proteínas de la membrana interna son las que componen los complejos proteínicos implicados tanto en el transporte de metabolitos entre el citosol y la mitocondria como en el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa (OXPHOS, *Oxidative Phosphorylation*) de la cadena respiratoria, procesos indispensables para la producción de energía por parte de la mitocondria.

La membrana interna se repliega formando crestas hacia la matriz, lo que aumenta su superficie y, dado que en ellas se concentran la mayor parte de complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, el número de crestas aumentará en situación de más demanda energética y metabólica por parte de la célula.

2.1.4-Matriz mitocondrial

Es un espacio de alto contenido en agua, CO₂ y oxígeno. En ella se encuentran los gránulos mitocondriales y enzimas que intervienen en el metabolismo oxidativo de nutrientes. En ella también se encuentran los ribosomas mitocondriales, varias moléculas de ADNmt y las proteínas necesarias para la replicación, transcripción y traducción de este genoma.

2.1.5-El genoma mitocondrial

Históricamente, ya era conocido que las mitocondrias funcionaban según sus propias normas. En este sentido, la primera observación fue que las mitocondrias sintetizaban proteínas de forma independiente (McLean et al., 1958) y también ácido ribonucleico (ARN) (Wintersberger, 1964). Posteriormente, se descubrió que contenían un genoma propio (Nass and Nass, 1963; Nass et al., 1965) y en los años 80 se publicó su secuencia (Anderson et al., 1981), aunque con ciertos errores que se subsanaron 18 años más tarde, con la publicación de una nueva secuencia de consenso conocida como secuencia de referencia Cambridge revisada (rCRS) (Andrews et al., 1999). Actualmente se dispone de páginas web donde se

INTRODUCCION

puede encontrar información de la rCRS, variantes o mutaciones del ADNmt y enfermedades asociadas a las mismas. (www.mitomap.org, www.omim.org).

Varias características diferencian el ADNmt del ADNn:

Estructura y composición

El ADNmt es una molécula de 16.569 pares de bases dispuestas en una doble cadena circular que se encuentra en la matriz mitocondrial (Chinnery and Schon, 2003). Cada una de las dos cadenas que conforman el ADNmt tienen diferente proporción de nucleótidos por lo que presentan diferentes pesos moleculares, la cadena pesada H (*Heavy*) es rica en Guanina, en cambio, la cadena ligera L (*Light*) es rica en Citosina (Andrews et al., 1999) (*Figura 2*).

El genoma mitocondrial, a diferencia del nuclear, es más compacto, presenta un porcentaje de región codificante de un 93% ya que no presenta intrones y algunos genes tienen regiones de superposición. Sólo tiene una región no codificadora conocida como D-loop (*displacement-Loop*) que es muy variable entre especies, y también dentro de una misma especie, aunque tiene elementos muy conservados como los orígenes de replicación O_H y O_L y los puntos de anclaje de los promotores de la transcripción P_H y P_L (Andrews et al., 1999). Los genes se encuentran distribuidos de manera asimétrica entre las dos cadenas. En total codifica para 37 genes: 22 ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt), 2 ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr), el 16S y el 12S, y 13 proteínas (Anderson et al., 1981). Estas proteínas corresponden a cadenas polipeptídicas de la cadena respiratoria mitocondrial y si bien representan una pequeña parte del total de subunidades (13 de 92) son cruciales para el buen funcionamiento de la misma (Schapira, 2006).

La molécula de ADNmt, se organiza en la célula formando parte de una estructura llamada nucleoide. Recientemente, el estudio con microscopio de alta resolución ha revelado que esta estructura está compuesta por una molécula de ADNmt envuelta de un conjunto de proteínas relacionadas con la replicación y traducción (Bogenghagen, 2012; Carelli et al., 2015).

Diferencias en el código genético

A pesar de que el código genético se considera universal, es decir, el mismo codón codifica para el mismo aminoácido en todos los organismos, existen algunas excepciones, entre ellas el código del ADNmt humano. Éste consta igualmente de

64 codones pero 4 de ellos tienen significados diferentes al del ADNn. A diferencia del ADNn que tiene 3 señales de terminación de síntesis de proteína o *stop*, en el ADNmt se han identificado 4 (UAA, UAG, AGA y AGG) aunque algunos autores han

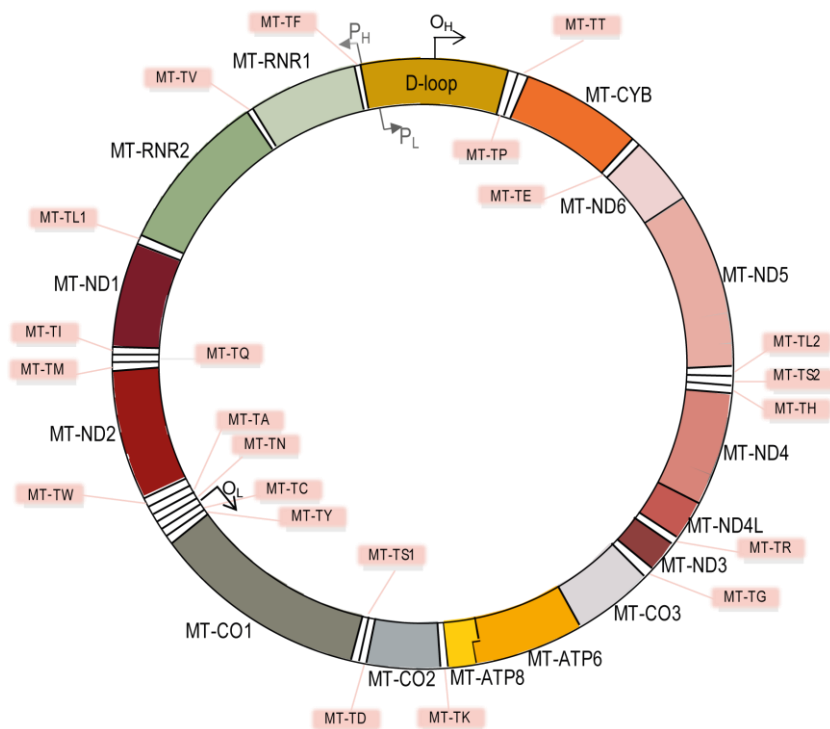


Figura 2. ADNmt humano. *MT-RNR1* y *MT-RNR2* son los genes de las subunidades 12 y 16 del ARN ribosómico; *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6* son genes codificantes para las subunidades de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADH) deshidrogenasa (Complejo I); *MT-CYB* es un gen codificante para Q-citocromo c oxidorreductasa (Complejo III); *MT-CO1*, *MT-CO2* y *MT-CO3* son genes codificantes para subunidades de citocromo c oxidasa (Complejo IV); y *MT-ATP6* y *MT-ATP8* son genes codificantes para subunidades de la ATP sintasa. Los nombres de los genes ARN de transferencia están sombreados en granate. O_H y P_L : orígenes de la replicación de la cadena pesada y ligera; P_H y P_L : Promotores de la transcripción de la cadena pesada y ligera. Los genes están localizados fuera o dentro del círculo dependiendo de si se localizan en la cadena pesada o ligera, respectivamente. Los colores de los 13 genes que codifican para cadenas polipeptídicas se corresponden con los de la *Figura 3*.

INTRODUCCION

puesto en duda esta diferencia (Korostelev, 2011; Lind et al., 2013; Soleimanpour-Lichaei et al., 2007; Temperley et al., 2010; Young et al., 2010). Los codones UAA y UAG coinciden con el código universal, en cambio los tripletes AGA y AGG en el código universal codifican ambos para arginina. Además, los codones UGA y AUA, que en el código universal corresponderían a una señal *stop* e isoleucina respectivamente, en el código mitocondrial humano codifican para tripsina el primero y para metionina el segundo.

Alta tasa de sustitución

Los procesos de replicación, transcripción y traducción del ADNmt se producen más frecuentemente que en el ADNn. Además, estos se realizan en un medio con alta concentración de radicales libres provenientes del metabolismo oxidativo de la mitocondria, sobre todo de los complejos I y III de la cadena respiratoria mitocondrial (Chinnery and Hudson, 2013). A pesar que ambos ADN, el nuclear y el mitocondrial, pueden incorporar mutaciones durante la replicación, es conocido que en el ADNmt éstas se presentan con una frecuencia hasta 10 veces mayor. Esta elevada tasa de mutación descrita en el ADNmt se ha asociado, entre otros factores, a la falta de histonas, proteínas que empaquetan el ADNn controlando la replicación y preservándolo de posibles mutágenos como los radicales libres (Akhmedov and Marín-García, 2015).

Las mutaciones originan dos tipos de variantes del ADNmt. El primer tipo son las variantes de un único par de bases que son heredadas y que pueden ser mutaciones comunes en la población como variantes neutras, o ser raras en la población pero más frecuentes en determinadas patologías, que serían las mutaciones del ADNmt. El otro tipo de variantes serían las reordenaciones, que son esporádicas, heteroplásmicas y frecuentemente patógenas. A su vez éstas pueden ser deleciones o inserciones según si se pierde o se añade material genético (Chinnery and Hudson, 2013).

La elevada tasa de sustitución tiene dos consecuencias, la primera es la acumulación de mutaciones somáticas con la edad y la segunda es la acumulación en la línea germinal y su transmisión a través de la herencia. La primera está asociada al proceso de envejecimiento y al desarrollo de ciertas enfermedades relacionadas con este proceso. La segunda está relacionada con la herencia de determinadas variantes causantes de enfermedad y de determinadas variantes

polimórficas que históricamente han caracterizado las distintas poblaciones del planeta y sus movimientos migratorios (Pakendorf and Stoneking, 2005).

Poliploidía

El genoma mitocondrial se presenta en poliploidía dado que cada mitocondria presenta entre 2 y 10 moléculas de ADNmt. Las células pueden tener de 700 a 100.000 moléculas de ADNmt, aproximadamente, dependiendo del tipo de tejido al que pertenece y la demanda energética que precisa en un cierto momento.

Heteroplasmia

Una célula puede contener varios centenares de mitocondrias y cada mitocondria puede presentar varias copias de ADNmt. Por este motivo, una única célula puede presentar unas moléculas de ADNmt con una determinada mutación y otras moléculas sin la mutación. Este fenómeno es conocido con el nombre de heteroplasmia y es el responsable de la variabilidad en la expresión de las enfermedades mitocondriales puesto que, existe un umbral de la proporción de moléculas de ADNmt mutantes propio para cada tipo de célula. Generalmente por encima del 50-60% de moléculas mutantes se producirá disfunción mitocondrial. Una vez traspasado el umbral, cuanto mayor sea el porcentaje de moléculas de ADNmt mutante, más grave será la expresión de la enfermedad (Chinnery and Hudson, 2013).

Segregación mitótica

En el momento de la división celular, a diferencia del ADNn, las mitocondrias no se reparten de forma equitativa entre las dos células hijas. Esto hace que, si una célula tiene moléculas de ADNmt con mutaciones en heteroplasmia, sus células hijas puedan tener diferente número de mitocondrias, con proporciones distintas de este ADNmt mutado (Dimauro and Davidzon, 2005).

Herencia materna

El ADNmt, a diferencia del ADNn se hereda exclusivamente de la madre puesto que las mitocondrias del espermatozoide que fecunda el óvulo se marcan por ubiquitinación para ser fagocitadas (Song et al., 2014).

Se ha descrito que muchas mutaciones de *novo* que se producen en el ADNmt del oocito (mutaciones germinales) son suprimidas y no se transmiten a la

INTRODUCCION

descendencia. Aun así algunas de ellas, sobre todo las mutaciones menos severas que pueden pasar más desapercibidas a los controles celulares, se transmitirán a la siguiente generación. En el proceso de replicación, fusión y fisión mitocondrial juega un papel importante el efecto del cuello de botella genético que se produce en un primer momento durante la oogénesis, tras la purificación y en una segunda ocasión durante la embriogénesis. En determinados casos el número de moléculas de ADNmt portadoras de una mutación puede aumentar de forma importante de una generación a otra (Mishra and Chan, 2014; Stewart and Chinnery, 2015).

Haplogrupos

Determinadas variantes del ADNmt que han surgido durante la evolución y son neutrales a la selección han perdurado en la población. Se han heredado de generación en generación creando subgrupos estables de población que se diferencian por las secuencias de variación comunes llamadas haplogrupos. Cada haplogrupo está definido por una determinada secuencia específica de variantes. La mayoría de las subdivisiones se produjeron hace más de 10.000 años en relación a los movimientos migratorios. Los 10 haplogrupos a los que pertenecen el 95% de europeos son el H, J, T, U, K (subgrupo de U), M, I, V, W y X (Chinnery and Hudson, 2013). Por este motivo, es posible determinar el linaje materno humano hasta nuestro ancestro femenino común más reciente conocido como Eva mitocondrial, que representa la primera mujer que habitó en la Tierra y de la que los genes han perdurado en el tiempo transmitiéndose de generación a generación (Cann et al., 1987).

2.2-DINÁMICA MITOCONDRIAL

En un principio, las mitocondrias fueron consideradas orgánulos independientes, distribuidos al azar en el citoplasma celular, pero la investigación ha indicado que, en la mayoría de las células, las mitocondrias están interconectadas por una red de túbulos cambiando de aspecto y posición dentro de la célula según las necesidades de la misma. El estudio de estos procesos se ha denominado dinámica mitocondrial. Aunque no se conocen todos los mecanismos moleculares, sus funciones y las patologías que produce cuando está alterada, se han realizado varios estudios en este campo (Chan, 2011; Stewart and Chinnery, 2015; Youle

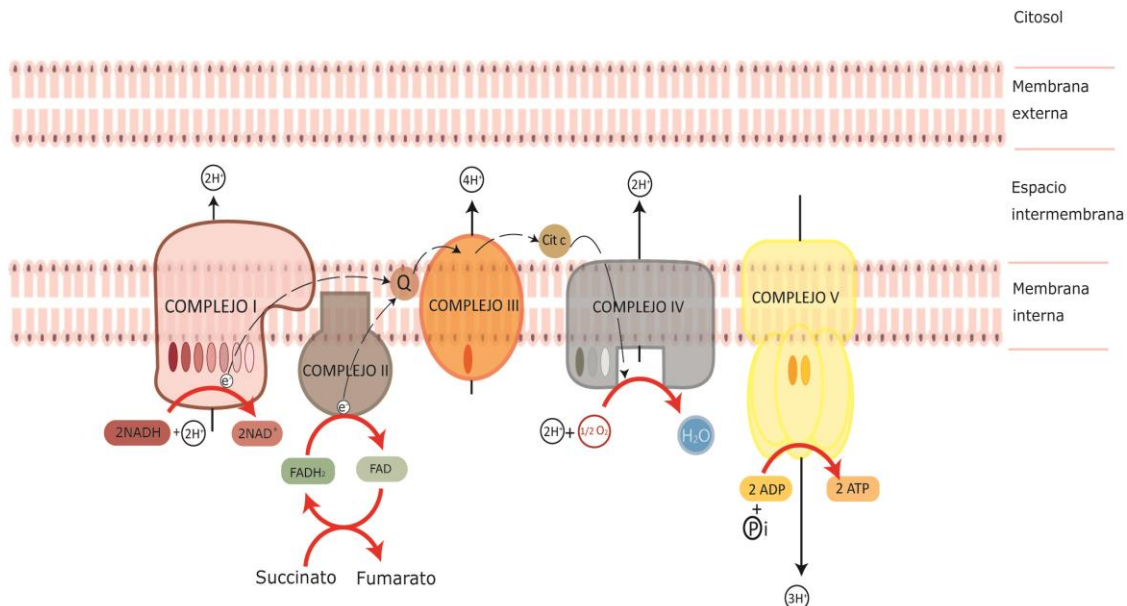
and Blik, 2012). Se conocen varias proteínas que actúan a este nivel permitiendo la fusión y fisión de las mitocondrias para mantener la función celular. La fusión permite el intercambio y diseminación de las proteínas y el ADNmt, también regula el potencial de membrana y la susceptibilidad de las mitocondrias a la autofagia promoviendo la homogeneidad entre ellas. La fisión permite la compartimentación, necesaria sobre todo en la división celular (Cagin and Enriquez, 2015). Se ha observado que ya antes de iniciarse la fisión los nucleoides están dispuestos para su segregación (Carelli et al., 2015). Estos mecanismos, como muchos otros, están regulados por el ADNn.

2.3-EL GENOMA NUCLEAR EN EL FUNCIONAMIENTO MITOCONDRIAL

Se han identificado 92 genes que codifican para las distintas subunidades polipeptídicas que constituyen la cadena respiratoria mitocondrial y sólo 13 de éstos se encuentran en el genoma mitocondrial, el resto están codificados por el genoma nuclear (Chinnery and Hudson, 2013). De las 44 subunidades del complejo I, sólo 7 están codificadas en el ADN mitocondrial por los genes *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND5* y *MT-ND6*. Las cuatro subunidades del Complejo II están codificadas todas en el núcleo. De las 11 subunidades del complejo III, sólo una está codificada en el ADNmt por el gen *MT-CYB*. El complejo IV tiene 3 subunidades codificadas por genes del ADNmt, *MT-CO1*, *MT-CO2* y *MT-CO3*; y 11 en el núcleo. En el complejo V, de 19 subunidades, 2 están codificadas por genes mitocondriales, *MT-ATP6* y *MT-ATP8* (Figura 3).

Un correcto funcionamiento de la cadena respiratoria requerirá una señalización y un transporte continuo entre el núcleo y la mitocondria. Las proteínas codificadas por el ADNn, son traducidas en los ribosomas libres del citoplasma. Se forman cadenas polipeptídicas unidas a otras proteínas chaperonas que impiden su plegamiento para que puedan ser introducidas por canales desde el citoplasma a la matriz mitocondrial gracias a señales directoras específicas. Estos canales están formados por un complejo de proteínas y se conocen con los nombres TIM y TOM (*Translocase of the inner membrane* y *Translocase of the Outer Membrane*, respectivamente). Todos los componentes que actúan en el proceso de importación de estas proteínas están codificados por el núcleo (Chinnery and Schon, 2003).

INTRODUCCION



Número de subunidades codificadas en:

	COMPLEJO I: NADH deshidrogenasa	COMPLEJO II: Succinato deshidrogenasa	COMPLEJO III: Q-citocromo c oxidorreductasa	COMPLEJO IV: Citocromo c oxidasa	COMPLEJO V: ATP sintasa	Total
ADNn	37	4	10	11	17	79
ADNmt	7	0	1	3	2	13

Figura 3. Cadena de transporte de electrones. Se representan los complejos que la forman y las subunidades codificadas por el ADNmt y los cofactores reducidos, NADH y dinucleótido de flavina y adenina (FADH₂), producidos en el metabolismo intermediario de los carbohidratos, proteínas y grasas. Estos cofactores ceden electrones al complejo I y al complejo II, que son transferidos a los transportadores de electrones coenzima Q y citocromo c. Al final del transporte de electrones el complejo IV cede un electrón al oxígeno, dando lugar a la formación de agua. Los protones son bombeados desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana a través de los complejos I, III y IV. El gradiente de protones genera el potencial electroquímico utilizado por el complejo V para sintetizar ATP desde ADP. Los colores de las subunidades polipeptídicas se corresponden a los de los genes de la *Figura 2*.

INTRODUCCIÓN

Son los propios ribosomas y los 22 ARNt mitocondriales los que intervienen en la transcripción y traducción de los genes que codifican para las 13 cadenas polipeptídicas mitocondriales, aunque también precisan de otras proteínas codificadas en el ADNn. Un ejemplo es la helicasa Twinkle que es una enzima que separa la doble cadena del ADNmt y actúa como primasa para facilitar el inicio y mantenimiento de la síntesis de ADNmt en el proceso de replicación (Fernández-Millán et al., 2015; Longley et al., 2010; Ziebarth et al., 2010).

Por todo lo mencionado la mitocondria depende del genoma nuclear, no solo para la generación de energía sino también para el mantenimiento y replicación del ADNmt así como para los procesos de proliferación y destrucción mitocondrial (Chinnery and Hudson, 2013).

2.4-FUNCIÓN

La mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADNn, sintetizadas en el citosol y transportadas a la mitocondria. Aún así, la mitocondria posee su propio ADN, y un sistema completo de transcripción y traducción que le permite sintetizar algunas de sus propias proteínas y por ello disponer de cierta independencia funcional.

La mitocondria se encarga de mantener la homeostasis celular a través de varias funciones. Está involucrada en los mecanismos de homeostasis del calcio, apoptosis y envejecimiento (Payne and Chinnery, 2015). Es el orgánulo encargado de aportar la mayor parte de la energía requerida por la célula gracias al conjunto de enzimas metabólicas de las que dispone, tanto para la síntesis como para la degradación de biomoléculas, por lo que la viabilidad de la célula depende del buen funcionamiento de sus mitocondrias.

2.4.1-Oxidación de nutrientes: Ciclo de Krebs

La principal fuente de energía de las células animales proviene de la degradación de carbohidratos, siendo la glucosa el más común. También se obtiene energía de los ácidos grasos y, en menor proporción, de los aminoácidos. Todos ellos proceden de los alimentos ingeridos (Chinnery and Schon, 2003). Las primeras reacciones de

INTRODUCCION

degradación de los carbohidratos y los ácidos grasos se producen en el citoplasma celular, pero es en la mitocondria, a través del ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs, donde se realiza la mayor parte de reacciones de óxido-reducción de forma gradual para que la energía se pueda almacenar en forma de ATP. Además de las moléculas de ATP, se obtienen las moléculas: guanósín trifosfato (GTP) con función similar al ATP como moneda energética, aunque además tiene otras funciones en la replicación y transcripción; dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADH); y dinucleótido de flavina y adenina reducida (FADH₂). Las moléculas NADH y FADH₂ son las que cederán sus electrones a los complejos I y II de la cadena transportadora de electrones (*Figura 4*).

El proceso se inicia con la degradación de la glucosa a dos moléculas de piruvato en el citoplasma celular precisando este paso de aportación de energía. En condiciones de baja concentración de oxígeno, alta demanda de ATP o no disponibilidad de mitocondrias, el piruvato se transformará a lactato regenerando la molécula de NAD⁺. Será una forma rápida pero no eficiente de obtener energía. Habitualmente la síntesis y degradación de lactato se encuentra en equilibrio pero cuando este equilibrio se rompe por una producción excesiva de lactato, éste se libera al torrente sanguíneo y puede producir acidosis láctica. Cuando la célula dispone de mitocondrias y en situación de aerobiosis, las moléculas de piruvato son transportadas a la matriz mitocondrial de forma activa donde se descarboxilan transformándose en acetil-coenzima A (CoA) liberando CO₂ y obteniendo otra molécula de NADH. Al final del proceso por cada molécula de glucosa se obtienen 2 moléculas de ATP y 2 de NADH.

Los ácidos grasos que se importan desde el citoplasma a la matriz mitocondrial se unen al CoA y con el gasto de un ATP se transforman en acil CoA. Por cada ciclo de β-oxidación que sufre el acil CoA, 2 carbonos del ácido graso se transformarán en una molécula de acetil-CoA, una molécula de FADH₂ y una de NADH quedando un acil CoA de 2 carbonos menos que podrá volver a ser β-oxidado.

Cada molécula de acetil-CoA, indistintamente del origen (glicólisis o β-oxidación), se metaboliza por las enzimas mitocondriales que conforman el ciclo de Krebs, con lo que se obtienen 2 moléculas de CO₂, una molécula GTP que se transforma rápidamente en ATP, 2 NADH y un FADH₂.

Una pequeña parte de la energía que obtiene la célula es a partir de algunos aminoácidos que son introducidos en la mitocondria donde también se oxidan en el

INTRODUCCIÓN

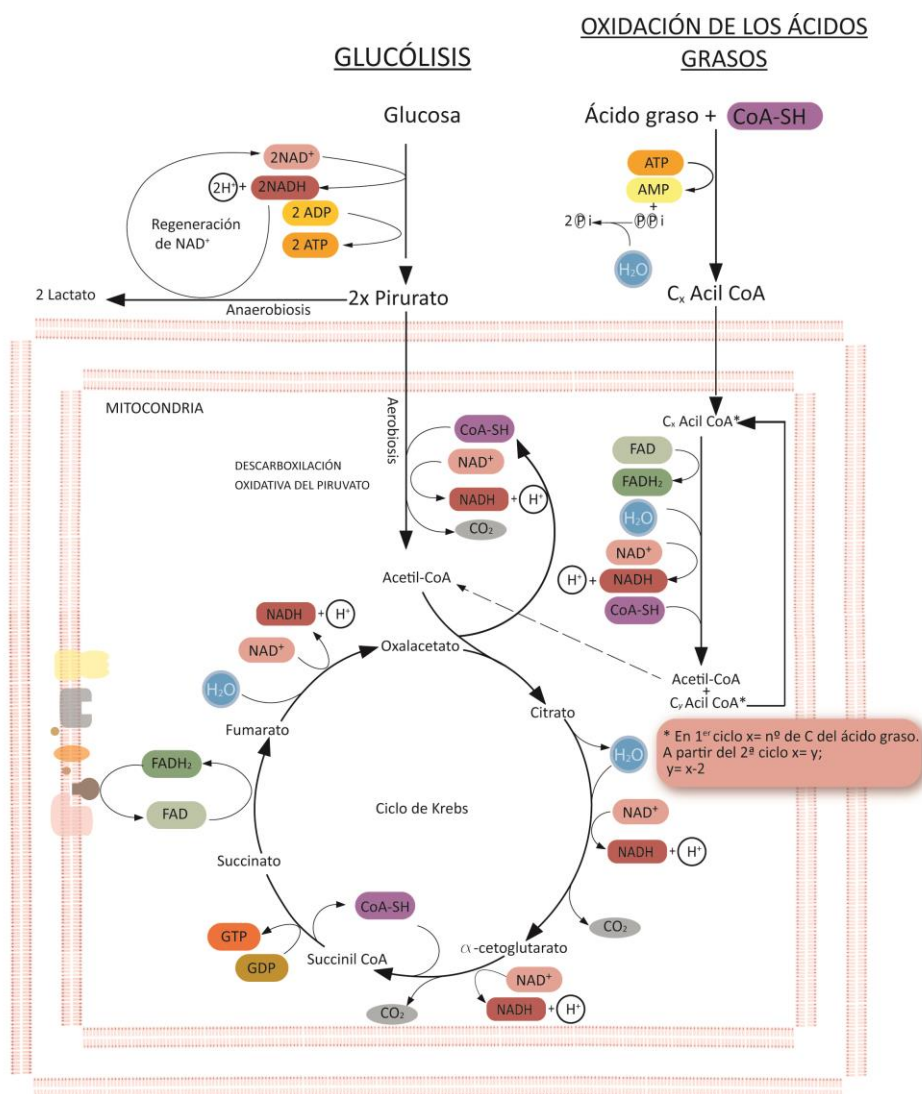


Figura 4. Ciclo de Krebs. También conocido como ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarbónicos. Se lleva a cabo en la matriz mitocondrial de las células eucariotas. Actúa como vía catabólica y anabólica. En estado de equilibrio, la mayor parte de moléculas de piruvato son introducidas en la mitocondria. El acil CoA, cuando entra en la mitocondria tiene tantos carbonos como el ácido graso del que proviene (x). Cada ciclo de oxidación que sufre, se convierte en una molécula de acetil-CoA y un acil CoA con dos carbonos menos (y) que vuelve a ser oxidado. El catabolismo glucídico y lipídico produce acetil-CoA, principal sustrato del ciclo. Este ciclo tiene la función de producir equivalentes reductores para el metabolismo, NADH y FADH₂, que transportarán electrones hasta la cadena respiratoria mitocondrial donde son cedidos para la síntesis de ATP.

INTRODUCCION

ciclo de Krebs. Por consiguiente, esta ruta metabólica realiza alrededor de dos tercios de la oxidación total de los compuestos carbonados en la mayoría de células (Cooper and Hausman, 2014).

2.4.2-Cadena de transporte de electrones

Las moléculas de NADH y FADH₂ obtenidas en estos procesos transfieren los electrones de alta energía a las enzimas de la cadena de transporte de electrones. La cadena de transporte de electrones está acoplada al sistema OXPHOS mediante el cual se obtiene ATP. Estos procesos ocurren en la membrana interna mitocondrial donde varias proteínas se agrupan formando 5 complejos: C-I (NADH deshidrogenasa o NADH-ubiquinona oxidorreductasa) formado por 44 polipéptidos, C-II (Succinato-Q oxidorreductasa o Succinato deshidrogenasa) de 4 polipéptidos, C-III (Citocromo b-c₁ o Citocromo c reductasa o Q-citocromo c oxidorreductasa) de 11 polipéptidos, C-IV (Citocromo c oxidasa) de 14 polipéptidos y C-V (ATP sintetasa o ATP sintasa) de 19 polipéptidos que conforman 2 subunidades, la F₀ y F₁ (Figura 3).

NADH cede sus electrones al C-I y FADH₂ los cede al C-II. Desde los complejos C-I y C-II, los electrones son transportados por una molécula que difunde por la bicapa lipídica, la ubiquinona o coenzima Q, al Complejo III. Aquí los electrones son transferidos del citocromo b al citocromo c. Éste transporta los electrones al Complejo IV donde finalmente son transferidos al O₂ (Cooper and Hausman, 2014). Los electrones son transportados por estos complejos por gradiente electroquímico, donde cada aceptor tiene más afinidad por el electrón que el aceptor anterior, disminuyendo paulatinamente la energía del electrón. La energía que se libera de esta transferencia de electrones de una molécula a otra se aprovecha para bombear los protones procedentes del agua de la matriz al espacio intermembrana.

La citocromo oxidasa o C-IV, además de bombear protones al espacio intermembrana, acepta electrones con menos carga energética, los cede al O₂, altamente afín a éstos, y lo combina con protones produciendo H₂O. Esta reacción comporta un riesgo debido a que, una vez que el oxígeno acepta un electrón, se forma el radical superóxido (O₂⁻) peligrosamente reactivo y que tenderá a captar los 3 electrones restantes para su estabilización. El riesgo es que, en vez de aceptarlos de la cadena respiratoria, los incorpore de otras moléculas como el ADN, proteínas o membranas lipídicas. Por este motivo es de gran importancia

INTRODUCCIÓN

mantener el buen funcionamiento del C-IV. En este proceso de obtención de energía por parte de la mitocondria se consume el 90% del oxígeno que respiramos y se libera dióxido de carbono y agua. En consecuencia este proceso recibe el nombre de "respiración celular".

En el espacio intermembrana se acumulan los protones por lo que quedará con un pH más bajo y potencial eléctrico positivo respecto a la matriz, produciendo un gradiente electroquímico. Este gradiente sirve para que el flujo de protones a través del C-V promueva la fosforilación de ADP a ATP liberando agua. El fenómeno de acoplamiento entre el transporte de electrones, el bombeo de protones y la síntesis de ATP ha recibido el nombre de acoplamiento quimiosmótico y fue propuesto por primera vez por Peter Mitchell en 1961 (Alberts et al., 2011).

La cantidad de ATP que se obtiene de cada molécula transportadora depende de varios factores, y uno de ellos es el nivel de la cadena respiratoria al que se incorporan sus electrones. NADH los cede al C-I que bombeará protones al espacio intermembrana, en cambio FADH₂ los cede al C-II que no bombeará protones por lo que producirá menor gradiente intermembrana que se traducirá en menor número de moléculas de ATP sintetizadas por el C-V. Otro factor a tener en cuenta es que el NADH producido en el citosol, para que pueda ceder sus electrones a la cadena respiratoria, tiene que atravesar la membrana interna impermeable a estas moléculas y ello requiere el gasto de un ATP. Por lo tanto, realizando los cálculos pertinentes se obtienen un total de 30 moléculas de ATP por oxidación completa en la mitocondria. En cambio, si los procesos de oxidación se producen en el citosol, sólo se obtienen 5 moléculas de ATP (Alberts et al., 2011).

El potencial electroquímico entre el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial es aprovechado por otros transportadores. Por ejemplo para expulsar ATP e importar ADP mediante el translocador de nucleótidos de adenina (ANT, *Adenine Nucleotide Translocator*) (Chinnery and Schon, 2003) o introducir piruvato y fosfato inorgánico a cambio de iones hidroxilo (OH⁻). Este gradiente también sirve de empuje para que proteínas sin plegar que entran desde el citosol pasen a través de la membrana interna a favor de gradiente (Cooper and Hausman, 2014).

2.4.3-Otras funciones

Como se ha descrito anteriormente, las mitocondrias, además de generar energía participan en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos. También

INTRODUCCION

tienen un papel relevante en el metabolismo del colesterol, nucleótidos, esteroides y del grupo hemo. Además realiza una función homeostática debida a la regulación de los canales de calcio, los niveles de radicales libres y al control de la apoptosis (Galluzzi et al., 2012).

Apoptosis

La apoptosis, o muerte celular programada, consiste en una destrucción o muerte de determinadas células que está provocada por el propio organismo, con el fin de autocontrolar su desarrollo y crecimiento. Este proceso está desencadenado por señales celulares controladas genéticamente. En determinados casos, proporciona un mecanismo de defensa por el que las células dañadas y potencialmente peligrosas (infectadas por virus o con lesiones en el ADN) pueden ser eliminadas por el bien del organismo. También juega un papel clave durante el desarrollo eliminando las células no deseadas de una variedad de tejidos (tejido interdigital, sistema nervioso central (SNC)). Es un proceso activo en el que la célula, de forma ordenada, sufre fragmentación del núcleo, se encoge y se rompe en fragmentos pequeños denominados cuerpos apoptóticos. Las células en proceso de apoptosis expresan en su superficie marcadores que son reconocidos por células fagocíticas para ser retiradas rápidamente de los tejidos sin producir inflamación.

Uno de los mecanismos reguladores de la apoptosis es la vía intrínseca que se induce intracelularmente. Este mecanismo está determinado por el equilibrio entre las distintas proteínas de la familia bcl-2, que se dividen en las que actúan como antiapoptóticas y las proapoptóticas (Siddiqui et al., 2015). Las señales que inducen la muerte celular por esta vía, como el estrés celular o los radicales libres, activan a las proteínas bcl-2 proapoptóticas que antagonizan a las antiapoptóticas y se dirigen a la mitocondria para formar poros de permeabilidad transitoria en la membrana externa que producen la salida de citocromo c y otras proteínas proapoptóticas mitocondriales del espacio intermembrana al citosol. Esto amplifica la señal de apoptosis en una cascada que tiene como resultado la muerte celular programada o apoptosis (Galluzzi et al., 2012).

Envejecimiento

Las alteraciones en el proceso de muerte celular están asociadas con una amplia variedad de patologías, incluyendo el cáncer, las patologías autoinmunes, los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento (Zhang and Ju, 2010).

INTRODUCCIÓN

Desde los años 50 en que Harman relacionó los niveles de radicales libres con el envejecimiento, se ha considerado a la mitocondria como elemento principal de producción y diana de estos radicales nocivos (Harman, 1956). Actualmente también se está prestando atención al papel protector de los radicales libres a niveles adecuados y al papel de los peroxisomas y a la longitud de los telómeros como otros candidatos que, junto a las mitocondrias, pueden regular el proceso de envejecimiento (Liu et al., 2014). Se han identificado varias mutaciones en el ADNmt de células somáticas y a la disminución en la renovación de las mitocondrias en relación con la edad, habiéndose postulado que la acumulación progresiva de mutaciones en el ADNmt a lo largo de los años de vida del individuo contribuye al proceso de envejecimiento (Gomez-Cabrera et al., 2012; Payne and Chinnery, 2015). Todo esto ha generado varias teorías para explicar el proceso de envejecimiento aunque en realidad parecen estar interrelacionadas (Fukada et al., 2014).

INTRODUCCION

3-ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales son un conjunto de trastornos clínicamente heterogéneos que surgen debido a una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial. Pueden estar causadas por mutaciones presentes en el ADNmt o en genes del ADNn que conllevan a una disfunción mitocondrial. En un principio este concepto se refería a mutaciones que afectaban a la producción de energía directamente por afectación de la cadena respiratoria mitocondrial (Zeviani, 2004). En la actualidad, con el mayor conocimiento de la dinámica y funcionalidad de la mitocondria, el concepto de enfermedad mitocondrial se está ampliando debido a que la funcionalidad mitocondrial no depende exclusivamente de la integridad de la cadena respiratoria sino además, de una adecuada dinámica mitocondrial, un correcto control de calidad en la segregación mitocondrial y una buena comunicación entre la mitocondria y otros orgánulos celulares como el retículo endoplásmico (Area-Gomez and Schon, 2014). De todas estas funciones, la única que puede verse alterada cuando se produce una mutación en el ADNmt es la integridad de la cadena respiratoria mitocondrial.

La mitocondria fue el primer orgánulo celular directamente relacionado con la enfermedad humana. La primera enfermedad mitocondrial fue descrita en 1962 (Luft et al., 1962), una miopatía mitocondrial en la que se identificaron alteraciones en las mitocondrias a partir del estudio ultraestructural, histoquímico y bioquímico del tejido muscular.

A nivel genético ya se ha mencionado que el genoma mitocondrial fue publicado en 1981, y las primeras mutaciones patogénicas en el ADNmt fueron descritas en 1988 (Wallace et al., 1988; Zeviani et al., 1988). La identificación de mutaciones en el ADNmt asociadas a patologías condujo a nuevas investigaciones buscando

otras mutaciones puntuales, deleciones o duplicaciones que pudiesen estar relacionadas con distintas enfermedades. En la última actualización de la base de datos MITOMAP (www.mitomap.org) del 15 de octubre de 2015, se describen 305 sustituciones nucleotídicas en los ARNr o ARNt y 302 mutaciones puntuales localizadas en la región no codificante o en los genes correspondientes a los 13 polipéptidos que están asociadas a enfermedad. En la base de datos de herencia mendeliana humana en línea (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man www.omim.org) en fecha 18/12/2015 se describen 94 fenotipos de los cuales se conoce la base genética, que están asociados a alteraciones del ADN mitocondrial. Los fenotipos pueden ser muy complejos, como consecuencia de los diversos tejidos que pueden verse afectados, y muy heterogéneos, como consecuencia de los distintos umbrales de energía según el nivel de heteroplasmia. El cerebro, el hígado y el músculo son los tejidos que precisan más energía para su buen funcionamiento, siendo los que se ven afectados con más frecuencia.

La prevalencia de las enfermedades mitocondriales ha resultado difícil de estimar debido a la heterogeneidad clínica y genética. En un estudio realizado en el Reino Unido con pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial recogidos durante más de 20 años se ha estimado que la prevalencia de mutaciones en el ADNmt sería de 20 por 100.000 y de mutaciones del ADNn asociadas a una enfermedad mitocondrial sería del 2,9 por 100.000, lo que daría una prevalencia total de enfermedades mitocondriales en adultos de aproximadamente 1/4.300 (Gorman et al., 2015) que se acerca a los resultados estimados con anterioridad en Australia de 1/5.000 (Skladal et al., 2003) considerándose las enfermedades mitocondriales como el grupo de trastornos neurológicos heredados más prevalente. Este trabajo de tesis doctoral se centra en el estudio del ADNmt y por este motivo se describen las características de las enfermedades mitocondriales directamente relacionadas con mutaciones en el ADNmt.

3.1-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones de las enfermedades mitocondriales pueden ser muy diversas. Aunque existen síndromes clínicos perfectamente definidos, en muchas ocasiones el paciente presenta una asociación de síntomas y signos que pueden modificarse a lo largo de la evolución del proceso, por lo que el estudio de la enfermedad

INTRODUCCION

mitocondrial puede ser complejo. Los pacientes pueden presentar síntomas o enfermedades que aparentemente no están relacionadas entre ellas dependiendo del tipo de célula que se encuentre afectada. Si bien algunos trastornos mitocondriales únicamente afectan un órgano, otros implican múltiples sistemas y órganos con frecuente afectación neurológica y miopática. No obstante, existe una gran variabilidad clínica y muchos pacientes no encajan perfectamente en una determinada categoría debido a la superposición de distintos fenotipos (Chinnery, 2014). Debido a que las características clínicas son el resultado de un estado de bajo aporte energético crónico, los tejidos con mayor necesidad energética serán los más afectados (Chinnery and Hudson, 2013).

Las enfermedades mitocondriales pueden presentarse a cualquier edad y pueden presentar patologías tan dispares como ataxia, demencia, migraña, accidente vascular cerebral, epilepsia, sordera, dolor neuropático, miocardiopatía, hepatitis, cirrosis biliar primaria, retinitis pigmentosa, diabetes, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, entre otros (Figura 5).

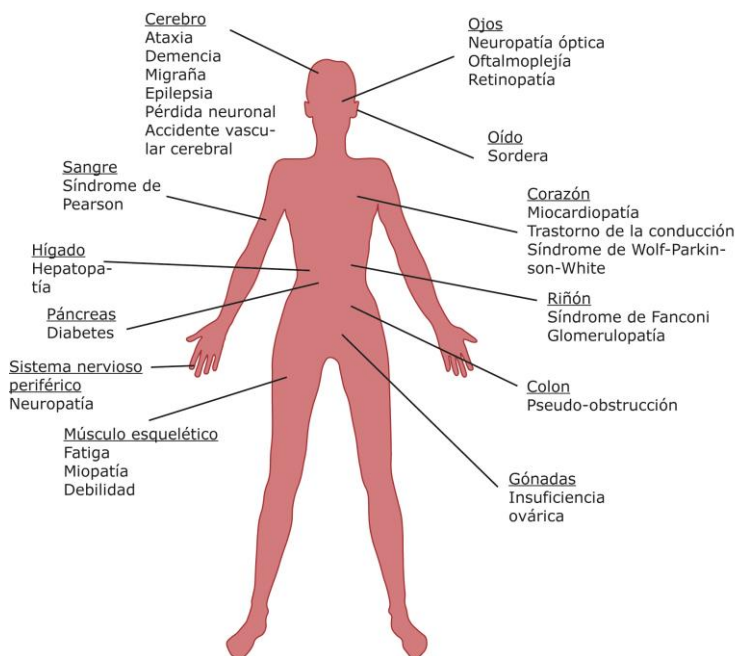


Figura 5. Manifestaciones clínicas más comunes de las enfermedades mitocondriales.

INTRODUCCIÓN

El nivel de complejidad de las enfermedades mitocondriales es extraordinario, una misma mutación puede estar asociada a distintos fenotipos; distintas mutaciones pueden causar un mismo fenotipo; y pueden identificarse mutaciones en el ADNmt que no impliquen el desarrollo de enfermedad (Hellebrekers et al., 2012). Los fenómenos de fisión y fusión mitocondrial ayudan a repartir el ADNmt mutado entre las mitocondrias, lo que podría disminuir la probabilidad de que se repliquen mitocondrias con todo el ADNmt mutado. Aun así, personas con alta carga de mutaciones en sus mitocondrias pueden no desarrollar la enfermedad haciendo sospechar que otros factores genéticos o ambientales, aún desconocidos, estarán implicados en desarrollo de la enfermedad. Una de las explicaciones sería el efecto umbral que tiene cada tipo de célula para una determinada mutación. En este sentido, individuos con una misma mutación como m.8993T>G presentan características clínicas distintas según el porcentaje de ADNmt mutado que presentan las células. Las personas que presentan el Síndrome de Leigh tienen más proporción de ADNmt mutado que las que presentan el síndrome NARP, caracterizado por neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (Uziel et al., 1997). De igual modo, un mismo fenotipo como la oftalmoplegia externa puede asociarse a distintas mutaciones como delección del ADNmt, variante de un único nucleótido en el ADNmt o incluso a una variante del ADNn. Todo esto hace que la clasificación de estos trastornos sea muy complicada (Chinnery, 2014).

3.2-SÍNDROMES CLÍNICOS

A pesar de la heterogeneidad clínica de las enfermedades mitocondriales, se han descrito varios síndromes entre los que destacan los síndromes Kerns-Sayre, Leigh, la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de ictus (MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), la epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF, *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*) y la neuropatía óptica hereditaria (LHON, *Leber Hereditary Optic Neuropathy*).

La mutación puntual del ADNmt más prevalente es la m.3243A>G. Los síntomas que más frecuentemente presentan las personas con esta mutación son la sordera, diabetes, episodios de ictus, debilidad muscular y crisis epilépticas, si bien pueden presentar muchos otros. Estos síntomas no se presentan aislados en la mayoría de

INTRODUCCION

casos sino que por la heterogeneidad con la que puede presentarse la mutación, los síntomas también serán muy heterogéneos. Aun así, se han identificado asociaciones más frecuentes entre los distintos síntomas que constituyen algunos de los síndromes clínicos clásicamente descritos (Mancuso et al., 2014): encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de ictus en el síndrome MELAS; sordera y diabetes de herencia materna en MIDD (*Maternally-Inherited Diabetes and Deafness*) que frecuentemente no se presentan de forma aislada sino asociadas a otras características clínicas mitocondriales; y oftalmoplejía externa progresiva en PEO (*Progressive External Ophthalmoplegia*) que también puede presentar trastornos cardíacos.

LHON es una enfermedad hereditaria poco frecuente, la presentan 1 de cada 10.000 personas, que debe sospecharse ante una ceguera por degeneración del nervio óptico con patrón de herencia materna en hombres jóvenes entre los 15 y 35 años. Es irreversible y generalmente no se asocia a otros síntomas (Chinnery and Hudson, 2013). Fue la primera enfermedad descrita con herencia materna asociada a una mutación del ADNmt (Wallace et al., 1988). Se han identificado 5 mutaciones puntuales en el ADNmt, cuatro de ellas afectan al complejo I de la cadena de transporte de electrones y una afecta al citocromo b del complejo III. Casi la mitad de los casos presentan la mutación m11.778G>A. Las mutaciones son típicamente homoplásmicas aunque no todos los pacientes que presentan la mutación presentan ceguera. Esto se ha asociado al posible efecto modulador de variantes comunes del ADNmt, a posibles factores ambientales o al efecto de un alelo de susceptibilidad en el ADNn.

El síndrome MERRF es una enfermedad hereditaria que en el 90% de los casos está causada por mutaciones en el gen que codifica el ARNt de lisina. La mutación de una sola base m.8344A>G en el gen *MT-TK* es responsable del 80% de casos en los que este gen está implicado. Esto produce una disminución en la síntesis de las proteínas mitocondriales que componen la cadena de transporte de electrones con disminución de la síntesis de ATP que se traduce a nivel clínico en debilidad del músculo esquelético con ataxia y del músculo cardíaco causando trastornos cardíacos, además de epilepsia, mioclonía o demencia. Debido que esta enfermedad se caracteriza por la heteroplasmia de su ADNmt, podemos ver expresiones clínicas variables. Además, esta misma mutación también se ha identificado en otros fenotipos como el síndrome de Leigh.

INTRODUCCIÓN

Otras enfermedades mitocondriales son las que se originan por duplicaciones o deleciones del ADNmt. Están descritas, por ejemplo, el síndrome de Kearns-Sayre (KSS, Kearns-Sayre Syndrome) que produce debilidad muscular, lesiones cerebelosas e insuficiencia cardíaca; el síndrome de Pearson con insuficiencia pancreática infantil, pancitopenia y acidosis láctica; y la oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, *Chronic Progressive External Ophthalmoplegia*).

Como se ha comentado anteriormente, existen trastornos mitocondriales debidos a mutaciones en genes del ADNn que pueden afectar la estabilidad del ADNmt, el sistema OXPHOS, la translación mitocondrial o la dinámica mitocondrial (Chinnery and Hudson, 2013) pero no son objeto de esta tesis.

3.3-CARACTERÍSTICAS PSIQUIÁTRICAS

El cerebro es uno de los órganos que requiere más energía. Es de esperar que se vea afectado cuando se produce un trastorno mitocondrial. Se han descrito, además de trastornos neurológicos (Finsterer, 2006; Gropman, 2004), también trastornos psiquiátricos que, dado que es uno de los temas que se revisó en el primer artículo realizado en el marco de la presente tesis doctoral, se aborda en el apartado de Resultados y Discusión, y en Discusión Global.

Como consecuencia de la heterogeneidad clínica característica de las enfermedades mitocondriales, es posible que el paciente que presenta una enfermedad mitocondrial no presente sintomatología psiquiátrica, pero al realizar una exploración de los antecedentes familiares, ésta se pueda presentar en los familiares (Ueda et al., 2004).

3.4-DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar de una enfermedad mitocondrial ante un trastorno multisistémico progresivo. Aunque el diagnóstico clínico puede ser difícil de realizar por la alta heterogeneidad, a no ser que presente un síndrome mitocondrial clásico, la presencia de ciertas características clínicas también deben alertar de que puede

INTRODUCCION

tratarse de una enfermedad mitocondrial. Por ejemplo, la presencia de sordera, diabetes, molestias gastrointestinales, debilidad muscular, fatiga, epilepsia, sintomatología cardíaca, ptosis, oftalmoplejía y disfunción cognitiva (Anglin et al., 2012a).

Las pruebas diagnósticas consisten en: una analítica de sangre básica complementada con niveles de lactato y creatinina quinasa en reposo y niveles de hemoglobina glicosilada A_{1c}; resonancia magnética para poder apreciar atrofia, lesiones en la sustancia blanca o infartos; electrocardiograma para poder identificar defectos de la conducción o hipertrofia; electroencefalograma para valorar la existencia de encefalopatía o presencia de crisis epilépticas; electromiografía para demostrar miopatía; y una prueba auditiva. Los pacientes en los que las características clínicas y las pruebas diagnósticas indiquen sospecha de enfermedad mitocondrial se solicitará una biopsia muscular y estudio genético mitocondrial para hacer el diagnóstico definitivo (Anglin et al., 2012a).

Es importante tener en cuenta la historia familiar para saber si presentan una clara herencia materna, que orienta el diagnóstico directamente a una alteración en el ADNmt; o autosómica, que indica la implicación del ADNn (Chinnery and Hudson, 2013).

3.5-TRATAMIENTO

No existe en la actualidad una terapia curativa y los tratamientos ensayados aportan actualmente escasos beneficios para mejorar la disfunción mitocondrial, pero sí se han descrito medidas terapéuticas que pueden mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes. El tratamiento es necesariamente multidisciplinario para la evaluación y tratamiento de las alteraciones cardíacas, sensoriales, endocrinas, etc. Estas terapias tienen como finalidad mejorar la biogénesis mitocondrial en la que participan receptores estrogénicos y activadores de cascadas de señalización de transcripción de genes involucrados en la respiración mitocondrial y la biogénesis; mejorar la función de la cadena respiratoria mediante la administración de sustratos como la L-carnitina y la niacina, o la administración de cofactores de la vía de transporte de electrones como el succinato o coenzima Q10; y eliminar la exposición a productos nocivos tanto ambientales como

INTRODUCCIÓN

metabólicos mediante la administración de vitaminas A, B1, B2, y B3, y cofactores antioxidantes (Pieczenik and Neustadt, 2007).

Otras terapias más novedosas propuestas consisten en: cambiar la tasa de heteroplasmia órgano específica introduciendo de forma intravenosa una endonucleasa de restricción dirigida a la mitocondria; alterar la dinámica mitocondrial; modular la homeostasis del calcio; transferir citoplasma; terapia génica introduciendo un alelo de un gen normal en el núcleo y una señal que dirigiese el producto del gen a la mitocondria para sustituir a la proteína defectuosa (Finsterer and Bindu, 2014); y suplementar nucleótidos en los síndromes de depleción del ADNmt con desoxirribonucleótidos monofosfatos o desoxirribonucleótidos (Scarpelli et al., 2014).

Además, según las características clínicas del paciente puede ser necesario el tratamiento con otros fármacos, sustitución de las células sanguíneas, hemodiálisis, ventilación artificial, implantes, cirugía, ejercicio de entrenamiento, fisioterapia, terapia ocupacional, psicoterapia, dieta, y evitar agentes y ambientes tóxicos mitocondriales (Finsterer and Bindu, 2014).

En las mujeres portadoras de mutaciones en el ADNmt, que deseen tener hijos, puede realizarse terapia genética preimplantacional que consiste en el trasplante del núcleo de la madre a un ovocito de una donante sana y posterior fecundación in vitro con esperma paterno.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

HIPÓTESIS

La esquizofrenia es una enfermedad compleja en la que están involucrados factores genéticos y ambientales; algunos conocidos y muchos otros aún por identificar. Se han descrito casos de aparente transmisión materna de la enfermedad y también se han reportado síntomas psiquiátricos, entre los cuales los síntomas psicóticos, en pacientes con enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADNmt. El cerebro es uno de los órganos más sensibles a las alteraciones mitocondriales. Esto hace pensar que parte de los factores genéticos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia podrían encontrarse en el ADNmt, por lo que se plantean las siguientes hipótesis:

1. Los síntomas psicóticos están presentes en los pacientes con enfermedades mitocondriales.
2. El riesgo de esquizofrenia en los familiares de un paciente con este diagnóstico es mayor en aquellos sujetos que comparten el ADNmt con el paciente que en los que no comparten este material genético.
3. Las características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales son más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en sujetos control.
4. Los familiares que comparten el ADNmt con un paciente esquizofrénico presentan mayor frecuencia de características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales que los que no comparten este material genético.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos planteados para demostrar estas hipótesis han sido:

1. Identificar las características del ADNmt y conocer qué evidencias existen de la implicación del ADNmt en la esquizofrenia:
 - a. Identificar las características clínicas presentes en los síndromes causados por mutaciones del ADNmt.
 - b. Identificar la presencia de trastornos psicóticos en pacientes con enfermedades mitocondriales.
 - c. Identificar evidencias de herencia materna en la esquizofrenia.
 - d. Identificar los resultados de los estudios donde se han buscado alteraciones del ADNmt en pacientes esquizofrénicos.
2. Analizar la presencia de herencia materna en familias con paciente/s con diagnóstico de esquizofrenia:
 - a. Conocer cuántos pacientes presentan un patrón de probable herencia materna.
 - b. Conocer el riesgo que tienen los familiares de estos pacientes de presentar esquizofrenia u otras enfermedades psiquiátricas en función de si comparten o no el ADNmt con el paciente.
3. Comparar las frecuencias de una serie de características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales entre un grupo de pacientes esquizofrénicos y un grupo control.
4. Comparar las frecuencias de una serie de características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales entre los familiares que comparten el ADNmt con un paciente de esquizofrenia y los que no comparten este material genético con los pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

En el momento de iniciar este trabajo de tesis doctoral, se sabía que, los factores genéticos tenían un papel relevante en el desarrollo de la esquizofrenia; pero no se conocían variantes genéticas que estuviesen inequívocamente relacionadas con la esquizofrenia, a pesar de la gran cantidad de estudios genéticos realizados hasta la fecha. La mayoría de estos estudios se habían realizado en el genoma nuclear y basado en la herencia mendeliana.

La hipótesis de esta tesis doctoral, se basó en que el genoma mitocondrial está implicado en el desarrollo de la esquizofrenia. Por este motivo, se realizó un primer trabajo de revisión (Verge et al., 2011), para identificar las características y peculiaridades del ADNmt, su implicación en las características y en las enfermedades humanas; y qué evidencias existían sobre su implicación en la esquizofrenia. Se identificaron diversas evidencias: presencia de síntomas psicóticos en pacientes con un trastorno mitocondrial causado por mutación del ADNmt, herencia materna, disfunción mitocondrial y alteraciones del ADNmt asociadas a la enfermedad. El segundo trabajo (Verge et al., 2012), es el primer estudio publicado; que analiza el riesgo de esquizofrenia y otros trastornos mentales, en familiares de pacientes con este diagnóstico en función de la herencia del ADNmt y no del ADNn. El estudio identificó, que compartir el ADNmt con un paciente de esquizofrenia, era factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad, y en las mujeres también confería riesgo para otros trastornos afectivos y de ansiedad. Además, los familiares de pacientes que compartían el ADNmt con éstos, presentaban más características clínicas frecuentemente asociadas a las enfermedades mitocondriales, que los familiares que no compartían este material genético. Por último, el tercer trabajo (Verge et al., submitted), evaluó si estas características que frecuentemente están presentes en las enfermedades mitocondriales, eran más frecuentes en los pacientes de esquizofrenia, que en la población general, que no presentaba antecedentes personales ni familiares de trastornos psicóticos ni afectivos. Este estudio identificó que la fatiga crónica y la epilepsia, eran frecuentes en los pacientes de esquizofrenia, y no estaban presentes en la población general, y que en los hombres, el estreñimiento y la diabetes eran más frecuentes en pacientes que en controles.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

ARTÍCULO 1

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía



Available online at
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Review

Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia

B. Verge, Y. Alonso, J. Valero, C. Miralles, E. Vilella, L. Martorell*

Unitat de Psiquiatria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Hospital Psiquiàtric, Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 March 2010

Received in revised form 17 June 2010

Accepted 22 August 2010

Available online 25 October 2010

Keywords:

mtDNA

Mitochondrial DNA

Mutation

Variant

Psychotic disorders

Schizophrenia

ABSTRACT

The poorly understood aetiology of schizophrenia is known to involve a major genetic contribution even though the genetic factors remain elusive. Most genetic studies are based on Mendelian rules and focus on the nuclear genome, but current studies indicate that other genetic mechanisms are probably involved. This review focuses on mitochondrial DNA (mtDNA), a maternally inherited, 16.6-Kb molecule crucial for energy production that is implicated in numerous human traits and disorders. The aim of this review is to summarise the studies that have explored mtDNA in schizophrenia patients and those which provide evidence for its implication in this illness. Alterations in mitochondrial morphometry, brain energy metabolism, and enzymatic activity in the mitochondrial respiratory chain suggest a mitochondrial dysfunction in schizophrenia that could be related to the genetic characteristics of mtDNA. Moreover, evidence of maternal inheritance and the presence of schizophrenia symptoms in patients suffering from a mitochondrial disorder related to an mtDNA mutation suggest that mtDNA is involved in schizophrenia. The association of specific variants has been reported at the molecular level; however, additional studies are needed to determine whether the mitochondrial genome is involved in schizophrenia.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. The human mitochondria

The mitochondrion is a cytoplasmic double membrane-bound organelle that plays a key role in the development and normal function of an organism. It is present in all nucleated mammalian cells and involved in cellular homeostasis. The essential processes in which it is involved are energy production, intracellular calcium buffering, and apoptosis. Mitochondria also participate in the metabolism of carbohydrates, amino acids, lipids, cholesterol, nucleotides, and steroids. The primary function of mitochondria is energy production in the form of ATP, which is generated from the breakdown of carbohydrates, proteins, and fats [14,31,37]. This metabolic pathway, called oxidative phosphorylation (OXPHOS), occurs in the inner mitochondrial membrane and is mediated by the mitochondrial respiratory chain, also known as electron transport chain, which requires the presence of oxygen and associated protein cofactors (Fig. 1). In this process, reactive oxygen species (ROS) such as hydrogen peroxide (H₂O₂), the superoxide anion (O₂⁻), and the hydroxyl free radical (.OH) are generated. It is believed that ROS are necessary for some physiological processes; however, excessive ROS can damage the cell, producing an “oxidative stress” that has been implicated

in normal ageing, neurodegenerative disorders, and schizophrenia [73,87,159]. The mitochondrial respiratory chain is composed of several enzymes corresponding to five multisubunit complexes. Complexes I through IV reduce substrates by transferring electrons and pumping protons out of the mitochondrial inner membrane, thus creating an electrochemical gradient used by complex V (the ATP synthase) to phosphorylate ADP [31,37].

As the primary function of mitochondria is to generate energy, they have an important role in tissues such as the brain and muscle because of these tissues' high-energy demand. The number of mitochondria in a cell increases with energy requirements and varies significantly among types of cells. The number of mitochondria in a somatic cell varies between 200 and 2000. Spermatozoa contain 16 mitochondria, whereas oocytes can hold up to 100,000. Brain, cardiac and skeletal muscle, and the liver have high densities of mitochondria due to their dependence on OXPHOS [94].

1.1. The human mitochondrial DNA (mtDNA)

The unique characteristic of mitochondria is that they contain another genetic system distinct from the nuclear genome, the mitochondrial genome. The entire sequence of the human mtDNA was first published in 1981 [6] and a revised consensus sequence, known as the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS), was published in 1999 [7]. Human mtDNA consists of a circular double

* Corresponding author. Tel.: +34 977 759338; fax: +34 977 759322.
 E-mail address: lourdes.martorell@urv.cat (L. Martorell).

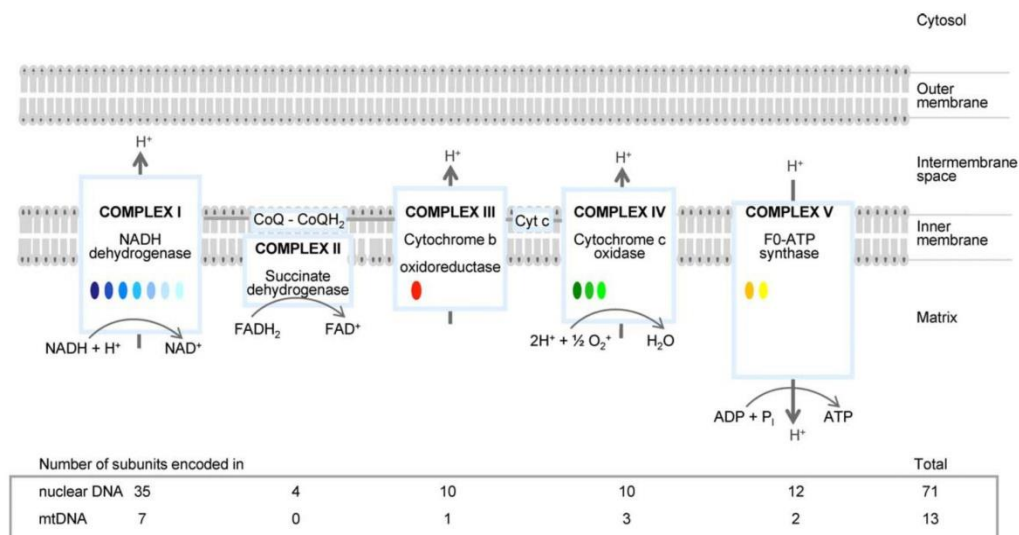


Fig. 1. The mitochondrial respiratory chain. Schematic representation of the mitochondrial respiratory chain showing the mtDNA-encoded subunits (the circles represent the mtDNA genes and are shaded in accordance with the scheme in Fig. 2). Reduced cofactors, NADH and FADH₂, are produced from the intermediary metabolism of carbohydrates, proteins, and fats. These cofactors donate electrons to complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase) and complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase) which are transferred to the electron (e⁻) transfer carriers coenzyme Q and cytochrome c. At the end of electron transport, complex IV donates an electron to oxygen which results in the formation of water. Protons are pumped from the matrix to the intermembrane space through complexes I, III and IV. The proton gradient generates the mitochondrial electrochemical potential, which is used by complex V to synthesise ATP from ADP.

strand molecule of 16,569 bp that encodes for 13 essential polypeptides of the mitochondrial respiratory chain, two ribosomal RNAs, 22 specific transfer RNAs, and the displacement loop (Fig. 2 and Table 1). The D-loop is a 1.1 kb non-coding region

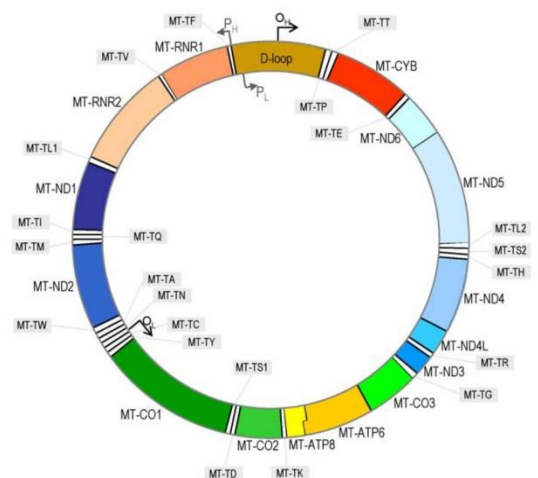


Fig. 2. Human mitochondrial DNA. MT-RNR1 and RNR2 are the 12S and 16S ribosomal RNA genes. The 13 polypeptide genes are shaded in the same way as in Fig. 1: MT-ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, and ND6 are genes coding for subunits of NADH dehydrogenase (complex I); MT-CYB is a gene coding for cytochrome b oxidoreductase (complex III); MT-CO1, CO2, and CO3 are genes coding for subunits of cytochrome c oxidase (complex IV); and MT-ATP6 and ATP8 are genes coding for subunits of ATP synthase. Transfer RNA gene names are shaded in gray. O_H and O_L: origins of heavy- and light-strand replication; P_H and P_L: promoters of heavy- and light-strand transcription. Genes are located in or outside the circle depending on whether they are coded in the light- or heavy-strand, respectively.

required for replication of the mtDNA molecule and involved in transcription regulation. Human mtDNA is extremely compact, as its length is much shorter than most nuclear genes. There are approximately 90 polypeptides in the mitochondrial respiratory chain, 13 of which are encoded by the mtDNA and the remaining 77 are encoded in the nuclear genome. The normal function of the mitochondrial respiratory chain requires both nuclear-encoded and mtDNA-encoded genes. Even though the number of subunits encoded in the mtDNA represent a small proportion of the total mitochondrial respiratory chain polypeptides, they are vital to its proper function [121].

Mitochondrial DNA is continuously replicating in dividing and non-dividing cells and requires mtDNA transcription to initiate replication. The mitochondrial proteome consists of approximately 1500 proteins. A majority of these proteins are encoded in the nucleus such as those required for transcription, RNA processing, translation, and replication of the mtDNA [18].

Mitochondrial genetics involves several specific characteristics that are distinct from nuclear genetics.

1.1.1. Uniparental inheritance

mtDNA presents a non-Mendelian inheritance as the mtDNA is inherited only from the mother. Therefore, the mtDNA presents maternal transmission [48,99].

1.1.2. Slightly distinct genetic code

The human mtDNA genetic code differs from the universal code. AUA (rather than coding for arginine) and AUG are both initiation codons that code for methionine. AGA and AGG are termination codes rather than arginine codons. UGA codes for tryptophan rather than termination. AUU codes for isoleucine during elongation but can code for methionine for initiation, as occurs in MTND2 [42].

Table 1

Map position of the 37 mtDNA-encoded genes.

Mitochondrial genes	Map position
<i>Polypeptide genes</i>	
MT-ND1 → NADH dehydrogenase subunit 1	3307–4262
MT-ND2	4470–5511
MT-CO1 → Cytochrome c oxidase subunit 1	5904–7445
MT-CO2	7586–8269
MT-ATP8 → ATP synthase subunit 8	8366–8572
MT-ATP6	8527–9207
MT-CO3	9207–9990
MT-ND3	10059–10404
MT-ND4L	10470–10766
MT-ND4	10760–12137
MT-ND5	12337–14148
MT-ND6	14149–14673
MT-CYB	14747–15887
<i>Ribosomal RNA genes</i>	
MT-RNR1 → 12S rRNA	648–1601
MT-RNR2 → 16S rRNA	1671–3228
<i>Transfer RNA genes</i>	
MT-TF → Phe	577–647
MT-TV → Val	1602–1670
MT-TL1 → Leu 1	3230–3304
MT-TI → Ile	4263–4331
MT-TQ → Gln	4329–4400
MT-TM → Met	4402–4469
MT-TW → Trp	5512–5579
MT-TA → Ala	5587–5655
MT-TN → Asn	5657–5729
MT-TC → Cys	5761–5826
MT-TY → Tyr	5826–5891
MT-TS1 → Ser 1	7446–7516
MT-TD → Asp	7518–7585
MT-TK → Lys	8295–8364
MT-TG → Gly	9991–10058
MT-TR → Arg	10405–10469
MT-TH → His	12138–12206
MT-TS2 → Ser 2	12207–12265
MT-TL2 → Leu 2	12266–12336
MT-TE → Glu	14674–14742
MT-TT → Thr	15888–15953
MT-TP → Pro	15955–16023

www.mitomap.org.

1.1.3. High substitution rate

The substitution rate in the mtDNA genome is 5–10 times higher than that of nuclear DNA [22]. This high substitution rate has been attributed to the lack of mitochondrial histones and a high concentration of ROS, leading to two consequences. The first consequence is mtDNA susceptibility to somatic mutations that accumulate with ageing and, therefore, can be associated with conditions related to the ageing process. In the normal human brain, mtDNA mutations accumulate with age in neuronal and glial cells [25]. The second consequence is the gradual accumulation of germinal mutations along the transmission of the mtDNA through generations, giving rise to the differences among populations and among individuals.

1.1.4. Polyploidy

Each diploid human cell contains between hundreds and thousands of mitochondria per cell and each mitochondrion contains from two to 10 copies of mtDNA. Therefore, diploid human cells contain two copies of nuclear DNA and many more copies of mtDNA (from 1000 to 100,000, depending on the cell type and its energy requirement). At birth, all mtDNA copies are identical in healthy subjects, whereas patients harbouring mtDNA mutations typically present mutated and wild-type molecules. Homoplasmy refers to the condition in which all mtDNA molecules

are identical and heteroplasmy refers to the existence of subpopulations of mtDNA genomes within an individual [98,164].

1.1.5. Highly polymorphic

A large number of polymorphisms have been reported within mtDNA [19,112]. Specific patterns of polymorphisms are the basis of the mtDNA haplogroups, which are characteristic of specific ethnic groups even though several differences exist in the mtDNA sequence between individuals from the same ethnic group. Moreover, polymorphisms are involved in the expression of some mtDNA mutations, the ageing process, and susceptibility to some diseases [119,141,153].

1.2. Mitochondrial disorders due to mutations in mtDNA

The term “mitochondrial disorders” refers to disorders with a mitochondrial dysfunction. Genetic impairments can be located in mtDNA, nuclear DNA, or both. Furthermore, mutations in mtDNA may be spontaneous, maternally inherited, or the result of an inherited nuclear defect in the genes that maintain mtDNA. Several nuclear encoded-genes are involved in replicating and supplying dNTP to maintain mtDNA copy number [33,111]. Mutations in these genes cause mitochondrial dysfunction; however, this review refers only to those conditions in which a genetic mutation related to the disorder is located in the mtDNA. Mitochondrial disorders, resulting from point mutations or rearrangements (primarily deletions) of the mtDNA, have been associated with a variety of clinical presentations. Large-scale rearrangements are typically sporadic, whereas point mutations are typically maternally inherited. Inherited conditions in which the mitochondrial dysfunction is caused by an mtDNA mutation are presented in Table 2. Kearns-Sayre syndrome (KSS), Pearson syndrome (PS), and Progressive external ophthalmoplegia (PEO) present large-scale rearrangements of mtDNA. These rearrangements are primarily sporadic; however, maternal transmission has been reported in some cases. Indeed, a multicentre study determined that the recurrence risk in the offspring of affected women is 4.11% [30,165]. PEO can be either autosomal dominant or recessive; moreover, it can present mtDNA deletions. *ANTI*, *TWINKLE* and *POLG* are nuclear genes that affect mtDNA stability and are involved in autosomal dominant PEO. Furthermore, mutations in *POLG* are responsible for several clinical presentations, including autosomal recessive PEO [91].

The remaining syndromes are typically caused by heteroplasmic maternally-inherited mtDNA mutations, but some cases resulting from homoplasmic mutations have also been reported.

Besides the typical syndromes caused by mtDNA mutations, mtDNA has been hypothesised to be associated with some clinical phenotypes. Table 3 highlights some of the clinical phenotypes associated with mtDNA that have been confirmed by different studies.

The specific diagnosis of an mtDNA disorder is often difficult because genetic and clinical heterogeneity are hallmarks of these diseases. Symptoms vary from case to case and there are wide ranges in its age of onset and rate of progression. Due to this heterogeneity, a definitive molecular diagnosis requires information from distinct areas of evaluation, including clinical, biochemical, radiological, histopathological, ultrastructural, molecular, and family history [158]. The variability in the clinical presentation of disorders associated with heteroplasmic mutations is influenced by the nature of the mutation, the affected gene, the mutation load, its tissue distribution, and its dependence on the energy supply of the affected organ. In disorders associated with homoplasmic mutations in which a single tissue is typically affected, environmental factors, mtDNA polymorphisms, and nuclear gene(s) influence variability in clinical presentations [165].

Table 2
Syndromes caused by mtDNA mutations.

Diseases	MtDNA mutations	Typical symptoms	Other symptoms
Kearns-Sayre syndrome; KSS OMIM #530000	Deletions of the mtDNA (> 150 species)	Progressive paralysis of certain eye muscles (chronic progressive external ophthalmoplegia [CPEO]) Abnormal accumulation of colored (pigmented) material on the retina (atypical retinitis pigmentosa), leading to chronic inflammation and progressive degeneration of the retina; and heart disease (cardiomyopathy) such as cardiac conduction defects and heart block	Muscle weakness Short stature Hearing loss Loss of ability to coordinate voluntary movements (ataxia) Deafness Dementia Kidney dysfunction Growth retardation Diabetes
Leigh syndrome; LS OMIM #256000	T10158C ND3 T12706C ND5 G13513A ND5 G14459A ND6 T9176C ATP6 T8993C ATP6 T8993G ATP6	General onset in infancy or childhood Seizures, hypotonia, fatigue, nystagmus, poor reflexes, eating & swallowing difficulties, breathing problems, poor motor function, ataxia It is characterized on MRI by visible necrotizing (dead or dying tissue) lesions on the brain, particularly in the midbrain and brainstem The inheritance could be X-linked, autosomal recessive or maternal, and also there may be sporadic cases	Irritability Loss of appetite Vomiting Seizures Heart, kidney, vision and breathing complications
Mitochondrial myopathy with diabetes OMIM #500002	T14709C tRNA Glu	Myopathy (muscle weakness) Greatly increased muscle lipid Diabetes mellitus	Cerebellar ataxia Dysarthria Severe peripheral vascular disease with motor and sensory neuropathy Weakness of the orbicularis, neck and limbs muscles Exercise intolerance Mental retardation
MELAS OMIM #540000	G583A tRNA Phe G12147A tRNA His T8356C tRNA Lys A3243G tRNA Leu T3271C tRNA Leu G13513A ND5	Mitochondrial myopathy (muscle weakness) Encephalopathy (brain and central nervous system disease) Lactic acidosis (build-up of a cell waste product) Stroke-like episodes (partial paralysis, partial visual loss, or other neurologic abnormalities)	Short stature Seizures Stroke-like episodes with focused neurological deficits Recurrent headaches Cognitive regression Disease progression Ragged-red fibers Exercise intolerance Limb weakness Hearing loss Diabetes
Myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers; MERRF OMIM #54500	G12147A tRNA His A8344G tRNA Lys T8356C tRNA Lys	Myoclonus (brief, sudden, twitching muscle spasms) Epileptic seizures Progressive ataxia Ragged-red fibers (a characteristic microscopic abnormality observed in muscle biopsy of patients with MERRF and other mitochondrial disorders)	Hearing loss Lactic acidosis Short stature Exercise intolerance Dementia Cardiac defects Eye abnormalities Speech impairment
Leber hereditary optic neuropathy; LHON OMIM #535000	G3460A ND1 G11778A ND4 T14484C ND6 These 3 mutations represent ~95% of cases Other mutations have been reported in: ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6, ATP6, CO3, and CYB	Acute or subacute, painless, central vision loss leading to central scotoma	Mild dementia Ataxia Spasticity Peripheral neuropathy Heart conduction defects
Infantile histiocytoid cardiomyopathy OMIM # 500000	G15498A CYB	Children younger than 2 years of age Clear predominance of females over males Dysrhythmia or cardiac arrest The clinical course is usually fulminant, sometimes simulating sudden infant death syndrome	High frequency of anomalies involving the nervous system and eyes Oncocytic cells in various glands
Mitochondrial infantile striatonigral degeneration OMIM #500003	T9176C ATP6	Hypotonia Choreoathetotic movements and extensor plantar responses	Lesions in the caudate and putamen showed by MRI

Table 2 (Continued)

Diseases	MtDNA mutations	Typical symptoms	Other symptoms
Neuroathy, ataxia, and retinitis pigmentosa; NARP OMIM #551500	T8993G ATP6 T8993C ATP6	Neurogenic muscle weakness Ataxia Retinitis pigmentosa	<i>Leigh Syndrome may result if the percentage of mutation is high enough</i>

MELAS: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

Table 3

Conditions associated with mtDNA mutations.

Conditions	MtDNA mutations	References
MIDD syndrome	A3243G tRNA Leu	[32,53,109,122,130,145,149]
	T14709C tRNA Glu	[151]
	A8296G tRNA Lys	[64]
MELAS	G4332A tRNA Gln	[9]
	A11084G ND4	[34,71]
LS	A5537insT tRNA Trp	[118]
	T9185C ATP6	[27]
CVS	A3243G tRNA Leu	[116]
Aging	C150T HV2	[162]
	T408A LSP	[154]
	T414G LSP	[85]
	A1489G 12S rRNA	[154]
Mitochondrial Parkinson disease	A8344G tRNA Lys	[55]
	A12397G ND5	[101]
	T14319C ND6	
Aminoglycoside-induced deafness	A155G 12S rRNA	[106]
	G7444A 12S rRNA	[161]
Nonsyndromic sensorineural deafness	A155G 12S rRNA	[20]
Cardiomyopathy and deafness	G8363A tRNA Lys	[117]
Maternally transmitted diabetes	C3256T tRNA Leu	[54]
Ataxia, progressive seizures, mental deterioration, and hearing loss	G1606A tRNA Val	[114,138]
Dystonia	T14487C ND6	[108,143]
Leber optic atrophy and dystonia	G14459A ND6	[61,127,155]

MIDD: Maternally transmitted diabetes-deafness syndrome; MELAS: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; LS: Leigh syndrome; CVS: Cycling vomiting syndrome; HV2: hypervariable segment 2; LSP: L-strand promoter.

2. Schizophrenia

Schizophrenia is a severe form of mental illness characterised by the presence of positive, negative, or both types of symptoms. Positive symptoms are hallucinations, delusions, and thought disorders. Negative symptoms are social withdrawal, self-neglect, loss of motivation and initiative, emotional blunting, and paucity of speech. Moreover, patients fail to appreciate that these symptoms are caused by illness [102]. The prevalence of schizophrenia is approximately 0.7% and is characterised by a variable phenotypic expression and a complex aetiology involving a major genetic contribution that interacts with environmental factors [59]. Environmental factors found to be involved in schizophrenia include season of birth, birth complications (e.g., premature birth, low birth weight, and perinatal hypoxia), parental age, migrant status, urban residence, infections, and cannabis use [84]. The greatest risk factor for developing schizophrenia, however, is having a first-degree relative with the disease, with an odds ratio of nearly ten [131]. Furthermore, the risk for schizophrenia in patients whose parents are both admitted to a psychiatric facility with a schizophrenia diagnosis is four times

greater than people who have only one admitted parent [51]. A large amount of genome-wide linkage studies and association studies have been conducted to elucidate the genetic variations involved in schizophrenia, but identifying specific susceptibility genes has not been straightforward. This is due to lack of valid phenotypic definition and absence of good theories of pathophysiology [97]. The mitochondrial dysfunction in schizophrenia has been hypothesised as an explanation for the heterogeneity of clinical and pathological manifestations [15] and the mtDNA has been indicated as an underlying etiologic genetic factor [38,66].

2.1. Evidence for the mitochondrial dysfunction in schizophrenia

Alterations in mitochondrial morphometry, brain energy metabolism, and enzymatic activity of the respiratory chain are not consistently found in schizophrenia, but rather described by several studies suggesting a mitochondrial dysfunction in its pathophysiology [15].

According to morphometry, a swelling of mitochondria has been described in white blood cells, although this change could be attributed to medication [92,57]. In postmortem brain tissue, the structural integrity of mitochondria in the striata of schizophrenic patients was not different from controls; however, the caudate and putamen contained significantly fewer mitochondrial profiles, suggesting that these structures had decreased energy demands or a diminished capacity for energy generation [70]. Furthermore, a significant decrease in the volume density of mitochondria has been observed in oligodendroglial cells of the caudate nucleus and the prefrontal cortex of schizophrenia patients when compared to controls [144]. In the substantia nigra of four schizophrenic patients, presynaptic boutons specific to dopaminergic neurons showed hyperplasia of mitochondria, among other ultrastructural changes compared to three control subjects [69]. Some of these structural abnormalities observed in the mitochondria of schizophrenia patients may be related to medication as it has been observed in vitro that medication can interfere with the mitochondrial respiratory chain [57]. For example, the antipsychotics chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, risperidone, quetiapine, and olanzapine inhibit the mitochondrial respiratory chain [94]. Similarly, tobacco smoke contains reactive oxygen and nitrogen species associated with a multitude of physiologic effects likely to contribute to oxidative stress and mitochondrial damage [23]. Schizophrenia patients tend to smoke more, favor stronger cigarettes, and extract more nicotine from their cigarettes than the general population [163]. However, apart from the effects of medication and tobacco smoke, the mitochondrial dysfunction proposed to be involved in schizophrenia may be related to an abnormal function of nuclear, mitochondrial, or both types of genes.

Studies of brain energy metabolism, which can be measured by ³¹P NMR spectroscopy of ATP, a molecule directly involved in mitochondrial function, have produced inconsistent results. Two studies observed a reduction in the ATP concentration in the frontal and temporal lobes of schizophrenic patients compared to controls [45,152]. However, in a more recent study, researchers did not observe differences between schizophrenia patients and controls with regard to ATP or other high-energy phosphates, such as phosphocreatine or inorganic phosphate in the prefrontal

cortex [126]. Both nuclear- and mtDNA-coded genes may contribute to energy metabolism dysfunction.

The activity of enzymatic complexes located in the mitochondrial respiratory chain has been studied in peripheral blood cells and brain tissue. Complex I activity measured in mitochondria isolated from platelets significantly increased in schizophrenia patients with acute psychosis, regardless of whether they were medicated, compared to controls [17,40]. Interestingly, in both patients and controls, this activity was significantly reduced when dopamine is added to the platelets; however, in the reduction of mitochondria of schizophrenia patients is twice that of controls [21]. Conversely, differences in complex I activity have been found when it was measured in the peripheral blood mononuclear cells of patients following specific medications [26]. In another study, complex I activity measured in platelets revealed differences between patients with a high positive PANSS score and control subjects [16]. In postmortem brain specimens, a reduction in complex I and III activity in the temporal cortex and basal ganglia has been observed, whereas complex IV activity was reduced in the frontal and temporal cortices [83]. Another study revealed that complex IV activity decreased in the caudate nucleus but increased in putamen and nucleus accumbens; complex II activity increased in putamen and nucleus accumbens; and there were not differences in complex I [107]. Even though these results are not in conflict, it is necessary to determine whether differences between patients and controls are present in the enzymatic activity of complexes in the mitochondrial respiratory chain as well as to identify the regions where these differences are localised. It will also be interesting to examine the influence of medication in both peripheral blood cells and brain cells.

2.2. Evidence of maternal inheritance in schizophrenia

Traditionally, schizophrenia has been considered to exist as familial and nonfamilial (or sporadic) forms. If a patient has one or more biological relatives affected by the disorder, schizophrenia is considered "familial" and if not, the disorder is considered "sporadic". This classification has been criticised but differences between familial and sporadic types of schizophrenia have been consistently reported. Typically, familial schizophrenia patients present more negative symptoms, worse disease evolution, and a younger age of onset compared to nonfamilial cases [2,77,150]. With regard to familial subtypes, it has been reported that relatives of female patients are at a greater risk of developing schizophrenia than relatives of male patients [49,76,125,135,157]. Likewise, some studies have found a maternal pattern of inheritance. For instance, Gottesman and Bertelsen analysed schizophrenia risk in the offspring of identical and fraternal twins, one of whom was affected. In this study, most of the children who developed schizophrenia had a mother, rather than a father, who was diagnosed with schizophrenia [50]. Furthermore, DeLisi et al. found no significant differences in the frequency of unilineal maternal and unilineal paternal inheritance as a whole in study on 439 families, although the authors observed a near-significant trend for greater maternal inheritance ($p < 0.08$) [35]. We observed an excess of maternal transmission in a series of parent-offspring pairs presenting a diagnosis of schizophrenia; in 21 of 23 parent-offspring pairs, the mother was the affected parent [81]. Females with schizophrenia usually have later age of onset and lighter symptoms, allowing them to marry and have children more easily compared to males with schizophrenia. This fact could bias some familial studies. However, the inheritance of maternal mtDNA mutations or variants could explain the aetiological heterogeneity of schizophrenia. Inheritance of maternal mtDNA mutations may also explain the persistence of the

disease at a high prevalence despite a strong negative selection pressure due to patients' diminished reproductive fitness [38]. Likewise, epidemiological data support the existence of pathogenic genes located in mtDNA that may persist through sex-related mechanisms [39].

2.3. Comorbidity of mitochondrial disorders related to mutations in mtDNA and schizophrenia

In patients affected by mitochondrial disorders, symptoms vary from case to case. There is also great variability in its age of onset and rate of progression. Therefore, mitochondrial disorders' clinical manifestations are extremely heterogeneous and lesions could affect anywhere from a single tissue to a widespread number of organs (e.g., brain, muscle, nerves, kidneys, heart, liver, eyes, ears, pancreas, gastrointestinal tract, blood). When the affected organ (system) is the brain (central nervous system), the following manifestations have been reported: developmental delay, mental retardation, autism, dementia, seizures, epilepsy, atypical cerebral palsy, atypical migraine, stroke and stroke-like events, spasticity, neuropsychiatric disturbances, extrapyramidal abnormalities, bulbar dysfunction, neuropsychological deficits, myoclonus, and other movement disorders [43,52].

Major psychiatric disorders, including bipolar depression, major depressive disorder, and schizophrenia have been reported in adult patients with mitochondrial diseases [41]. The high prevalence of major psychiatric disorders might explain the reported comorbidity with mitochondrial disorders. However, cognitive impairments – including dementia – are also neuropsychiatric disturbances frequently reported in mitochondrial diseases related to mtDNA mutations [44]. Table 4 summarises the studies that have identified patients with mitochondrial disorders related to mtDNA mutations and either psychotic disturbances or schizophrenia. Interestingly, there are two reports in which maternal inheritance has been observed for both the mitochondrial disorder and the psychiatric disturbance. The first observed a patient with atypical mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS, a rare progressive neurodegenerative disorder) and schizophrenia whose mother and maternal uncle were also diagnosed with schizophrenia [96]. This apparent maternal inheritance likely indicates the presence of an mtDNA mutation; however, an mtDNA analysis was not conducted in this report. The second case study concerns a 6-year-old girl presenting the 3303C>T mutation (*MT-TL1* gene; mitochondrial tRNA for leucine) related to a mitochondrial myopathy and cardiomyopathy phenotype. Her mother had a short stature, migraines, and since adolescence, had complained of tiredness and early fatigue with moderate exercise. The mother also suffered psychosis and episodes of depression since adolescence, and these psychiatric disturbances were observed in maternal, but not paternal, relatives of the pedigree (the maternal aunt presented psychoses and manic-depressive crises and the maternal grandmother suffered a psychiatric disease similar to that of her daughters) [24]. As observed in Table 4, the most reported comorbidity of psychotic symptoms and mitochondrial disorder is the MELAS phenotype; however, other syndromes such as atypical MELAS, myopathy and cardiomyopathy, encephalomyopathy, and cardiomyopathy with lactate-pyruvate elevation have also been reported with psychosis. In all of these cases, a mutation in the *MT-TL1* gene, coding for the tRNA of leucine is involved (with the most frequent mutation being the 3243G>A mutation, but also the 3251A>G, 3256C>T, and 3303C>T) and, moreover, a deletion in the mtDNA has been reported. The 3243G>A mutation has been observed in children with autistic spectrum disorders and a family history of mtDNA disease [103]. Autism and early-onset schizophrenia share common dimensions of social communication

Table 4
 Patients reported with a mitochondrial disorder and comorbidity with a psychiatric disorder or psychotic-related disturbances.

Mitochondrial disorder	mtDNA mutation	Psychotic signs or symptoms	Number of patients, gender	References
Kearns-Sayre	–	Psychosis	1, –	[36]
MELAS	–	Psychosis: persecutory delusions, auditory hallucinations, disorganised behaviour, progressive dementia	1, F	[132]
MELAS	–	Schizophrenic psychosis	1, M	[160]
MELAS	–	Visual and auditory hallucinations	1, M	[115]
MELAS	–	Schizophrenia-like mental disorder	1, F	[88]
Mitochondrial myopathy	A3251G tRNA Leu	Psychotic depression in one patient and agoraphobia and anorexia in the other patient	2, F	[134]
MELAS	A3243G tRNA Leu	Psychosis	1, F	[62]
MELAS, atypical	A3243G	Schizophrenia	1, M	[133]
MELAS, atypical	–	Schizophrenia. History of schizophrenia in the mother and the maternal uncle	1, F	[96]
Short stature, cardiomyopathy and lactate-pyruvate elevation without muscle symptoms and without stroke-like episodes	A3243G	The psychiatric picture was characterised by psychotic episodes, including delusions of reference and influence, paranoid ideation, and auditory hallucinations, and sometimes suicidal behaviour	1, F	[56]
MELAS	A3243G	Schizophrenia	1, F	[105]
MELAS	A3243G	Aggressive and paranoid behaviour, neglect of body care	1, F	[137]
MELAS	A3243G	Delirium, acute psychosis	1, F	[124]
Mitochondrial encephalomyopathy	C3256T tRNA Leu	Delusion and confusion	1, M	[5]
MELAS	A3243G	Psychosis	1, M	[129]
Mitochondrial skeletal muscle myopathy and cardiomyopathy	C3303T tRNA Leu	Psychosis in maternal relatives presenting the mutation. The patient was 6 years old	3, F	[24]
Mitochondrial myopathy	G3274A tRNA Leu	Psychosis	1, M	[60]
MELAS	A3243G	Acute psychosis, odd behaviour, paranoid-hallucinatory psychosis, diminished volition, blunted affect, diminished self care, lack of insight, under-activity, social withdrawal	1, M	[120]
MELAS	A3243G	Severe visual hallucinations, somatic delusions	1, M	[68]
MELAS	A3243G	Hallucination and delusion	1, M	[93]
MELAS	A3243G	Paranoia, agitation, and hallucinations	1, F	[8]
Encephalopathy, lactic acidosis, myopathy with ragged red fibres	Deletion	Social withdrawal, blunting affect, visual and auditory hallucinations, persecutive delusions. Schizophrenia diagnoses	1, M	[147]
MELAS	A3243G	Organic brain syndrome	1, F	[100]

MELAS: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

deficits [140] and either diagnosis can be observed in adults with intellectual disabilities [1].

3. Studies of mtDNA in schizophrenia

3.1. Studies of mtDNA variants

The mtDNA of schizophrenic patients has been sequenced in several studies. Lindholm et al. sequenced the mtDNA of two patients with apparent maternal transmission of schizophrenia and two patients presenting low cytochrome oxidase activity. The

authors identified five substitutions in coding regions that they later analysed in a group of patients and in five control groups. No differences were found between patients and controls but some variants presented at a distinct frequency between some control groups [74]. We sequenced the mtDNA of six schizophrenia patients with apparent maternal transmission of the disorder. We found three new missense variants in both the patients and their respective mothers, but not in the 95 control subjects [82]. Banne et al., in pooled samples, sequenced the mtDNA of distinct groups of patients and controls from Caucasian ancestry. They compared the distribution of some polymorphisms between patients and controls but no association was found [11]. Both Lindholm et al.

and Bamne et al. found a higher frequency of mtDNA substitutions in the patients compared to the controls, indicating that some haplogroups may be more frequent in schizophrenia patients.

Kazuno et al. selected seven patients with “atypical psychosis” who presented some of the following conditions: confusion, emotional instability, psychomotor disturbance, a familial history of epilepsy, and endocrinological abnormalities. According to the DSM-IV criteria, the diagnoses were schizoaffective disorder ($n=2$), psychotic disorder not otherwise specified ($n=1$), and bipolar disorder ($n=4$). Some rare variants were present in patients belonging to the F1b1a haplogroup and the authors hypothesized that this may represent a risk factor for atypical psychosis [67].

Other researchers who analysed specific mtDNA variants did not observe differences in the frequency distribution between patients and controls [95,47]. Odawara et al. analysed the 3243 A>G mutation involved in the MELAS phenotype and in other mitochondrial syndromes. They analysed, by PCR-RFLP, the DNA extracted from leukocytes of 289 patients and from the autopsied brain tissue of 11 patients. None of DNA samples presented this mutation [95]. Recently, Munakata et al. analysed, using the same methodology (PCR-RFLP), postmortem brains and livers from 15 control subjects, 13 with schizophrenia, 11 with bipolar disorder, and 11 with major depression, and did not detect the 3243A>G mutation. However, when using the PNA-clamped PCR-RFLP method, they detected the mutation in two patients with bipolar disorder and one patient with schizophrenia. The mutation ratios in the postmortem brain samples were 0.9 and 1% in the two patients with bipolar disorder and 0.6% in the patient with schizophrenia. Most of the subjects presented a minimum amount of the 3243A>G mutation (< 0.3%) in the liver. Interestingly, the three patients harbouring the 3243A>G mutation in the brain presented percentages higher than 5% and higher expression of the LARS2 gene—a nuclear gene that encodes the enzyme catalysing mitochondrial tRNA^{Leu} aminoacylation [90]. Therefore, the negative results of Odawara et al. could be related to the methodology used (PCR-RFLP), and the 3243A>G mutation may be present in the brain of schizophrenia patients because the PCR-RFLP method has been demonstrated to present the lower sensitivity to detect heteroplasmy compared to other methods [10].

Marchbanks et al. found differences between schizophrenia patients and controls in the frequency distribution of the 12027T>C variant located on the *MT-ND4* gene, which results in a change from isoleucine to threonine at position 423 of the NADH dehydrogenase, subunit 4. This variant was associated with schizophrenia in males and also with oxidative stress [79]. However, the studies analysing mtDNA variants have received some criticisms and some recommendations, such as resequencing the whole mtDNA in patients and controls and taking into consideration the current mtDNA databases in order to determine the phylogenetic position of variants, have been provided [12,13].

Recently, two studies have sequenced the whole mtDNA in schizophrenia patients. Rollins et al. analysed mtDNA sequence variants and heteroplasmy levels in brain specimens in a cohort of schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder patients and age-matched controls ($N=77$). The main findings of the study were an increased number of synonymous base substitutions in schizophrenia patients compared to controls and an association of the brain pH with the super haplogroup UK [110]. Ueno et al. analysed the mtDNA from 93 Japanese schizophrenia patients and found that three non-synonymous homoplasmic variants located in the *MT-ATP6* gene of the ATP synthase (m.8843T>C, m.8902G>A, and m.8945T>C) were present in patients but not in controls. They also identified three novel heteroplasmic variants: m.1227G>A on the *MT-RNR1* (mitochondrial 12S ribosomal RNA), m.5578T>C on the *MT-TW* (mitochondrial tRNA

for tryptophan), and m.13418G>A on the *MT-ND5* (mitochondrial NADH dehydrogenase, subunit 5) [142].

The proportion of normal and mutant molecules in a specific tissue (known as the heteroplasmy level) largely determines the clinical expression of a pathogenic mtDNA. Determining the heteroplasmy level is important because it is related to the degree of mitochondrial dysfunction and disease severity, and therefore, it is of interest to know the technology capacity to detect it.

There is no single variant that should be considered an *a priori* candidate to be involved in schizophrenia. Thus, the study of the entire mtDNA is more appropriate. The two methods most widely used to identify mtDNA variants are direct Sanger sequencing and the Affymetrix GeneChip Human Mitochondrial Resequencing Array; however, these methods are neither sensitive nor specific enough to detect heteroplasmy. Interestingly, new technologies such as Next Generation Sequencing are now being made available to identify all the mutations in mtDNA and to detect heteroplasmy. There are five Next Generation Sequencing platforms based on massive parallel sequencing characterised as simple, cost-effective, and high-throughput [80]: the Illumina Genome Analyzer (GA; San Diego, CA, USA); the Roche 454 Genome Sequencer FLX system (Indianapolis, IN, USA); the Applied Biosystems SOLiD system (Foster City, CA, USA); the Helicos True Single Molecule Sequencing system (Cambridge, MA, USA); and the Pacific Biosciences Single Molecule Real Time system. The Illumina Genome Analyzer has detected levels of heteroplasmy $\geq 5\%$ with sensitivity and specificity. Lower percentages can also be detected; however, false positive variants are also identified demonstrating low specificity [136].

Techniques used to perform mtDNA genetic analysis are the same as those for genomic DNA; however, coamplification of nuclear mtDNA pseudogenes (known as numts; nuclear mtDNA sequences) is an important methodological problem in mtDNA analysis. The natural transfer of DNA from mitochondria to the nucleus generates numts. This ongoing evolutionary process must be taken into account for mtDNA sequencing. Next generation sequencing avoids it because it performs large amplification of mtDNA prior to identifying the base sequence of mtDNA. Direct Sanger sequencing or specific variant identification needs to assert that amplification primers are specific for mtDNA.

3.2. Studies of mtDNA haplogroups

Two studies have compared the distribution of mtDNA haplogroups in schizophrenia patients to those of controls. One was conducted using an Israeli Arab sample and found that the mtDNA lineage cluster HV was overrepresented in the patients, with an increased OR of 1.8 [4]. The other study, conducted using an Italian sample, did not find differences in the frequency distribution of the haplogroups; however, patients harbouring the JT haplogroup had a mean age of onset approximately 5 years earlier than patients who did not present this haplogroup [75]. In addition, Rollings et al. found that patients with bipolar disorder or schizophrenia were over-represented in the Pre HV haplogroup compared to other haplogroups [110]. Ueno et al. did not find any of the 10 major Japanese haplogroups to be significantly associated with schizophrenia [142].

Studies of haplogroups have been conducted using small samples, the largest being a study conducted in 202 patients and 202 controls [4]. Therefore, large studies (i.e., analysing 1000 patients and 1000 controls) are necessary to determine whether specific haplogroups are involved in schizophrenia. For this purpose, MALDI-TOF mass spectrometry genotyping using an mtSNP panel specific to the population of study is suitable for case-control medical studies [29].

3.3. Studies of mtDNA deletions

The mtDNA 4977 deletion was first analysed by quantitative PCR in the gyrus frontalis and in the nucleus caudatus in postmortem tissues of schizophrenia patients and controls and found similar percentages in both groups. Furthermore, this study did not find accumulation of deletion with age [28]. Similar results were obtained later by Real-Time-PCR using both the TaqMan and the SYBR green assays in distinct areas of postmortem brains in schizophrenic patients and controls [63,113]. Conversely, Fuke et al. found, by real-time PCR with SYBR green, an age-dependent accumulation of the 4977-bp deletion in the frontal cortex that was significantly higher in females than in males. However, this significant accumulation was not associated with either schizophrenia or bipolar disorder [46]. Furthermore, the age-dependent accumulation was observed in the study of Shao et al. and found to be associated with bipolar disorder, but not with schizophrenia [123].

Mancuso et al. reported an Italian pedigree presenting multiple maternal relatives affected by psychiatric disorders (e.g., bipolar disorder, schizophrenia, and depression). The proband of this pedigree presented multiple deletions of the mtDNA in muscle without other neurological or non-neurological features of mitochondrial disorders, although she exhibited episodes of migraine, mild exercise intolerance, short stature, overweight, and mild cognitive impairment. Furthermore, the patient's blood lactate was mildly increased and electromyography revealed mild myopathic changes; however, even though several of the patient's maternal relatives presented psychiatric symptoms, the pattern of inheritance in the pedigree was autosomal dominant [78].

In summary, studies analysing mtDNA deletions have been performed in distinct brain areas, most have analysed specifically the common deletion and only one study have hypothesised that other mtDNA regions may be deleted. An age-dependent accumulation of the common deletion seems to be confirmed by distinct studies. Therefore, future studies should quantify preferably by real-time quantitative PCR multiple mtDNA deletions in distinct brain areas and consider covariates such as age and gender in analyses comparing patients to controls.

3.4. Studies of mtDNA gene expression

One of the first studies analysing differences between mRNA expression in patients and control subjects identified five abnormal cDNAs corresponding to mtDNA-encoded genes (four corresponding to mitochondrial rRNA and one encoding part of the cytochrome oxidase II). In the same study, increased levels of cytochrome oxidase mRNA were detected in a further set of extracts from the frontal cortex of eight schizophrenic patients and in five controls [89]. Most gene expression studies reveal alterations in genes and metabolic pathways related to mitochondria, but they are nuclear-encoded [3,58,65,86,104]. Later, these studies received some criticism because they were conducted in postmortem brain samples and it has been demonstrated that the expression of genes related to mitochondria are influenced by the effects of agonal-pH state, being the expression higher as higher is the agonal duration [72,139,148]. Recently, expression of the 13 genes encoded in the mtDNA was measured in the dorsolateral prefrontal cortex of 14 schizophrenia patients and 37 controls that underwent a rapid death (and, therefore, the agonal-pH did not influence the expression or the mtDNA genes). The expression of 10 genes was significantly decreased in schizophrenia, although when the mtDNA transcripts were internally normalised, no differences were observed [123].

Reverse transcription real-time quantitative PCR has been considered the preferred method in gene expression studies

because of its sensitivity and reproducibility, which leads to achieve reliable results [146]. However, if they are conducted in postmortem brain samples, they should require both, considering multiple factors that can influence mRNA expression (e.g., age at death, postmortem interval, pH, among others) [156] and selecting suitable reference genes for normalization if the relative quantification method is used to compare patients and controls [128].

4. Conclusions

Evidence demonstrates that genetic factors related to the mtDNA could be implicated in the heterogeneous aetiology of schizophrenia. Among them, some evidence of maternal inheritance in schizophrenia have been reported. In addition, research has found the presence of psychiatric disturbances in patients presenting mitochondrial disorder related to an mtDNA mutation. More clinical studies exploring both the patterns of inheritance in familial cases of schizophrenia and the presence of psychiatric symptoms in mitochondrial disorders will elucidate whether the hypothesis of the mtDNA implication in schizophrenia is correct. Likewise, only few genetic studies have been performed and most have used small sample sizes. Therefore, more studies analysing the mtDNA sequence, the presence of mtDNA rearrangements, and the expression of mtDNA genes is necessary to determine whether the mitochondrial genome is involved in schizophrenia. Current high-throughput technologies such as Next Generation Sequencing and MALDI-TOF mass spectrometry allow the analysis of larger samples, and therefore have greater power to identify whether mtDNA variants, mutations, rearrangements, and changes in gene dosage or gene expression are related to schizophrenia.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment

This work was supported by grants PI06/1586 and PS09/01052 from the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation.

References

- [1] Akande E, Xenitidis K, Roberston MD, Gorman JM. Autism or schizophrenia: a diagnostic dilemma in adults with intellectual disabilities. *J Psychiatr Pract* 2004;10:190–5.
- [2] Alda M, Ahrens B, Lit W, Dvorakova M, Labelle A, Zvolosky P, et al. Age of onset in familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:447–50.
- [3] Altar CA, Jurata LW, Charles V, Lemire A, Liu P, Bukhman Y, et al. Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biol Psychiatry* 2005;58:85–96.
- [4] Amar S, Shamir A, Ovadia O, Blararu M, Reshef A, Kremer I, et al. Mitochondrial DNA HV lineage increases the susceptibility to schizophrenia among Israeli arabs. *Schizophr Res* 2007;94:354–8.
- [5] Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, et al. Psychosis and progressing dementia: presenting features of a mitochondrialriopathy. *Neurology* 2000;55:600–1.
- [6] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457–65.
- [7] Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet* 1999;23:147.
- [8] Apostolova LG, White M, Moore SA, Davis PH. Deep white matter pathologic features in watershed regions: A novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol* 2005;62:1154–6.
- [9] Bataillard M, Chatzoglou E, Rumbach L, Sternberg D, Tournade A, Laforêt P, et al. Atypical MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA glutamine point mutation. *Neurology* 2001;56:405–7.
- [10] Ballana E, Govea N, de Cid R, Garcia C, Arribas C, Rosell J, et al. Detection of unrecognized low-level mtDNA heteroplasmy may explain the variable

- phenotypic expressivity of apparently homoplasmic mtDNA mutations. *Hum Mutat* 2008;29:248–57.
- [11] Bamne MN, Talkowski ME, Moraes CT, Manuck SB, Ferrell RE, Chowdari KV, et al. Systematic association studies of mitochondrial DNA variations in schizophrenia: focus on the ND5 gene. *Schizophr Bull* 2008;34:458–65.
- [12] Bandelt HJ, Olivieri A, Bravi C, Yao YG, Torroni A, Salas A. 'Distorted' mitochondrial DNA sequences in schizophrenic patients. *Eur J Hum Genet* 2007;15:400–2 [author reply 402–4].
- [13] Bandelt HJ, Yao YG, Kivisild T. Mitochondrial genes and schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;72:267–9.
- [14] Bandelt H, Macaulay V, Richards M. Human mitochondrial DNA and the evolution of homo sapiens. In: Gross HJ, editor. *Nucleic acids and molecular biology*. Leipzig, Germany: Springer; 2006. p. 3–5.
- [15] Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002;83:1241–51.
- [16] Ben-Shachar D, Bonne O, Chisin R, Klein E, Lester H, Aharon-Peretz J, et al. Cerebral glucose utilization and platelet mitochondrial complex I activity in schizophrenia: a FDG-PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:807–13.
- [17] Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Reshef A, Sheinkman A, Klein E. Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:245–53.
- [18] Bonawitz ND, Clayton DA, Shadel GS. Initiation and beyond: multiple functions of the human mitochondrial transcription machinery. *Mol Cell* 2006;24:813–25.
- [19] Brandon MC, Lott MT, Nguyen KC, Spolim S, Navathe SB, Baldi P, et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database-2004 update. *Nucleic Acids Res* 2005;33:D611–3.
- [20] Bravo O, Ballana E, Estivill X. Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying the deafness-associated A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;344:511–6.
- [21] Brenner-Lavie H, Klein E, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P, Ben-Shachar D. Dopamine modulates mitochondrial function in viable SH-SY5Y cells possibly via its interaction with complex I: relevance to dopamine pathology in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta* 2008;1777:173–85.
- [22] Brown WM, Prager EM, Wang A, Wilson AC. Mitochondrial DNA sequences of primates: tempo and mode of evolution. *J Mol Evol* 1982;18:225–39.
- [23] Cakir Y, Yang Z, Knight CA, Pompilius M, Westbrook D, Bailey SM, et al. Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2007;43:1279–88.
- [24] Campos Y, Garcia A, Eiris J, Fuster M, Rubio JC, Martín MA, et al. Mitochondrial myopathy, cardiomyopathy and psychiatric illness in a Spanish family harbouring the mtDNA 3303C > T mutation. *J Inherb Metab Dis* 2001;24:685–7.
- [25] Cantuti-Castelvetri I, Lin MT, Zheng K, Keller-McGandy CE, Betensky RA, Johns DR, et al. Somatic mitochondrial DNA mutations in single neurons and glia. *Neurobiol Aging* 2005;26:1343–55.
- [26] Casademont J, Garrabou G, Miro O, Lopez S, Pons A, Bernardo M, et al. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:284–8.
- [27] Castagna AE, Addis J, McInnes RR, Clarke JT, Ashby P, Blaser S, et al. Late onset Leigh syndrome and ataxia due to a T to C mutation at bp 9185 of mitochondrial DNA. *Am J Med Genet A* 2007;143A:808–16.
- [28] Caveller L, Jazin EE, Eriksson I, Prince J, Bave U, Oreland L, et al. Decreased cytochrome-c oxidase activity and lack of age-related accumulation of mitochondrial DNA deletions in the brains of schizophrenics. *Genomics* 1995;29:217–24.
- [29] Cerezo M, Cerný V, Carracedo A, Salas A. Applications of MALDI-TOF MS to large-scale human mtDNA population-based studies. *Electrophoresis* 2009;30:3665–73.
- [30] Chimnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004;364:592–6.
- [31] Chimnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1188–99.
- [32] Chimnery PF, Zwienezburg PJ, Walker M, Howell N, Taylor RW, Lightowlers RN, et al. Nonrandom tissue distribution of mutant mtDNA. *Am J Med Genet* 1999;85:498–501.
- [33] Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med* 2008;59:131–46.
- [34] Danks RA, Dorevitch M, Cummins JT, Byrne E. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): adolescent onset with severe cerebral edema. *Aust N Z J Med* 1988;18:69–72.
- [35] DeLisi LE, Razi K, Stewart J, Relja M, Shields G, Smith AB, et al. No evidence for a parent-of-origin effect detected in the pattern of inheritance of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:706–9.
- [36] Desnuelle C, Pellissier JF, Serratrice G, Pouget J, Turnbull DM, Kearns-Sayre syndrome: mitochondrial encephalomyopathy caused by deficiency of the respiratory chain. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145:842–50.
- [37] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656–68.
- [38] Doi N, Hoshi Y. Persistence problem in schizophrenia and mitochondrial DNA. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:1–4.
- [39] Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, Usui C, Yoshikawa T, Tachikawa H. Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint. *PLoS One* 2009;4:e7799.
- [40] Dror N, Klein E, Karry R, Sheinkman A, Kirsh Z, Mazor M, et al. State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:995–1001.
- [41] Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics* 2006;47:1–7.
- [42] Fearnley IM, Walker JE. Initiation codons in mammalian mitochondria: differences in genetic code in the organelle. *Biochemistry* 1987;26:8247–51.
- [43] Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006;114:217–38.
- [44] Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci* 2008;272:20–33.
- [45] Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. Study of chronic schizophrenics using 31P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:455–62.
- [46] Fuke S, Kametani M, Kato T. Quantitative analysis of the 4977-bp common deletion of mitochondrial DNA in postmortem frontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 2008;439:173–7.
- [47] Gentry KM, Nimgaonkar VL. Mitochondrial DNA variants in schizophrenia: association studies. *Psychiatr Genet* 2000;10:27–31.
- [48] Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:6715–9.
- [49] Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tsuang MT. Gender and the familial risk for schizophrenia disentangling confounding factors. *Schizophr Res* 1992;7:135–40.
- [50] 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.
- [51] Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252–7.
- [52] Gropman AL. The neurological presentations of childhood and adult mitochondrial disease: established syndromes and phenotypic variations. *Mitochondrion* 2004;4:503–20.
- [53] Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;134:721–8.
- [54] Hirai M, Suzuki S, Onoda M, Hinokio Y, Hirai A, Ohtomo M, et al. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 3256C-T mutation in a Japanese family with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:992–4.
- [55] Horvath R, Kley RA, Lochmüller H, Vorgerd M. Parkinson syndrome, neuropathy, and myopathy caused by the mutation A8344G (MERRF) in tRNALys. *Neurology* 2007;68:56–8.
- [56] Inagaki T, Ishino H, Seno H, Ohguni S, Tanaka J, Kato Y. Psychiatric symptoms in a patient with diabetes mellitus associated with point mutation in mitochondrial DNA. *Biol Psychiatry* 1997;42:1067–9.
- [57] Inuwa IM, Peet M, Williams MA. QSAR modeling and transmission electron microscopy stereology of altered mitochondrial ultrastructure of white blood cells in patients diagnosed as schizophrenic and treated with antipsychotic drugs. *Biotech Histochem* 2005;80:133–7.
- [58] Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet* 2005;14:241–53.
- [59] Jablensky AV, Kalaydjieva LV. Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *Am J Psychiatry* 2003;160:425–9.
- [60] Jaksch M, Lochmüller H, Schmitt F, Volpel B, Obermaier-Kusser B, Horvath R. A mutation in mt tRNALeu(UUR) causing a neuropsychiatric syndrome with depression and cataract. *Neurology* 2001;57:1930–1.
- [61] Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6206–10.
- [62] Kaido M, Fujimura H, Soga F, Toyooka K, Yoshikawa H, Nishimura T, et al. Alzheimer-type pathology in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neuropathol* 1996;92:312–8.
- [63] Kakiuchi C, Ishiwa M, Kametani M, Nelson C, Iwamoto K, Kato T. Quantitative analysis of mitochondrial DNA deletions in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:515–22.
- [64] Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, Azukari K, Fujimura Y, Shiota Y, et al. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A->G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:523–7.
- [65] Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 2004;55:676–84.
- [66] Kato T. The other, forgotten genome: mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol Psychiatry* 2001;6:625–33.
- [67] Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Tanaka M, Nanko S, Kunugi H, et al. Mitochondrial DNA sequence analysis of patients with 'atypical psychosis'. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:497–503.

- [68] Kiejna A, DiMauro S, Adamowski T, Rymaszweska J, Leszek J, Pachalska M. Psychiatric symptoms in a patient with the clinical features of MELAS. *Med Sci Monit* 2002;8:CS66–72.
- [69] Kolomeets NS, Uranova NA. Synaptic contacts in schizophrenia: studies using immunocytochemical identification of dopaminergic neurons. *Neurosci Behav Physiol* 1999;29:217–21.
- [70] Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse* 1999;31:67–75.
- [71] Lertrit P, Noer AS, Jean-Francois MJ, Kapsa R, Dennett X, Thyagarajan D, et al. A new disease-related mutation for mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome affects the ND4 subunit of the respiratory complex I. *Am J Hum Genet* 1992;51:457–68.
- [72] Li JZ, Vawter MP, Walsh DM, Tomita H, Evans SJ, Choudary PV, et al. Systematic changes in gene expression in postmortem human brains associated with tissue pH and terminal medical conditions. *Hum Mol Genet* 2004;13:609–16.
- [73] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787–95.
- [74] Lindholm E, Caveller L, Howell WM, Eriksson I, Jalonen P, Adolfsson R, et al. Mitochondrial sequence variants in patients with schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 1997;5:406–12.
- [75] Magri C, Gardella R, Barlati SD, Valsecchi P, Sacchetti E, Barlati S. Mitochondrial DNA haplogroups and age at onset of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:496–501.
- [76] Maier W, Lichtermann D, Minges J, Heun R, Hallmayer J. The impact of gender and age at onset on the familial aggregation of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:279–85.
- [77] Malaspina D, Friedman JH, Kaufmann C, Bruder G, Amador X, Strauss D, et al. Psychobiological heterogeneity of familial and sporadic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43:489–96.
- [78] Mancuso M, Ricci G, Choub A, Filosto M, Dimauro S, Davidzon G, et al. Autosomal dominant psychiatric disorders and mitochondrial DNA multiple deletions: report of a family. *J Affect Disord* 2008;106:173–7.
- [79] Marchbanks RM, Ryan M, Day IN, Owen M, McGuffin P, Whatley SA. A mitochondrial DNA sequence variant associated with schizophrenia and oxidative stress. *Schizophr Res* 2003;65:33–8.
- [80] Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:387–402.
- [81] Martorell L, Pujana MA, Valero J, Joven J, Volpini V, Labad A, et al. Anticipation is not associated with CAG repeat expansion in parent-offspring pairs of patients affected with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999;88:50–6.
- [82] Martorell L, Segues T, Folch G, Valero J, Joven J, Labad A, et al. New variants in the mitochondrial genomes of schizophrenic patients. *Eur J Hum Genet* 2006;14:520–8.
- [83] Maurer I, Zierz S, Moller H. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:125–36.
- [84] Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:323–38.
- [85] Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999;286:774–9.
- [86] Middleton FA, Mirmics K, Pierri JN, Lewis DA, Levitt P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22:2718–29.
- [87] Migliore L, Coppede F. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res* 2009;674:73–84.
- [88] Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, Shirashi H, Koizumi J, Ohkoshi N, et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 1992;83:449–52.
- [89] Mulcrone J, Whatley SA, Ferrer IN, Marchbanks RM. A study of altered gene expression in frontal cortex from schizophrenic patients using differential screening. *Schizophr Res* 1995;14:203–13.
- [90] Munakata K, Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Mitochondrial DNA 3243A>G mutation and increased expression of LARS2 gene in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:525–32.
- [91] Naimi M, Bannwarth S, Proccacio V, Pouget J, Desnuelle C, Pellissier JF, et al. Molecular analysis of ANTI1, TWINKLE and POLG in patients with multiple deletions or depletion of mitochondrial DNA by a dHPLC-based assay. *Eur J Hum Genet* 2006;14:917–22.
- [92] Naneishvili BR, Zurabashvili ZA. The ultrastructure of formed white blood elements (neutrophils) in schizophrenia. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1976;103:160–5.
- [93] Narita H, Odawara T, Matsumoto T, Kimura S, Yamada T, Iseki E, et al. A case with late-onset MELAS with hallucination and delusion. *No to Shinkei* 2004;56:345–9.
- [94] Neustadt J, Pieczenik SR. Medication-induced mitochondrial damage and disease. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:780–8.
- [95] Odawara M, Arinami T, Tachi Y, Hamaguchi H, Toru M, Yamashita K. Absence of association between a mitochondrial DNA mutation at nucleotide position 3243 and schizophrenia in Japanese. *Hum Genet* 1998;102:708–9.
- [96] Odawara M, Isaka M, Tada K, Mizusawa H, Yamashita K. Diabetes mellitus associated with mitochondrial myopathy and schizophrenia: a possible link between diabetes mellitus and schizophrenia. *Diabet Med* 1997;14:503.
- [97] O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis: insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009;126:3–12.
- [98] Ozawa T. Mitochondrial DNA mutations and age. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:128–54.
- [99] Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:165–83.
- [100] Patel IB, Sidani M, Zoorob R. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome (MELAS): a case report, presentation, and management. *South Med J* 2007;100:70–2.
- [101] Piccoli C, Ripoli M, Quarato G, Scrima R, D'Aprile A, Boffoli D, et al. Coexistence of mutations in PINK1 and mitochondrial DNA in early onset parkinsonism. *J Med Genet* 2008;45:596–602.
- [102] Piccioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007;335:91–5.
- [103] Pons R, Andreu AL, Checcarelli N, Vila MR, Engeldat K, Sue CM, et al. Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. *J Pediatr* 2004;144:81–5.
- [104] Prabhakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2004;9:684–97.
- [105] Prayson RA, Wang N. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy report. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:978–81.
- [106] Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289–94.
- [107] Prince JA, Blennow K, Gottfries CG, Karlsson I, Oreland L. Mitochondrial function is differentially altered in the basal ganglia of chronic schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:372–9.
- [108] Raspall-Chaure M, Solano A, Vázquez E, Macaya-Ruiz A, del Toro-Riera M, Cabezuolo-Briones A, et al. A patient with bilateral lesion in the striatum and slowly progressive dystonia secondary to T14487C mutation in the ND6 gene of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Rev Neurol* 2004;39:1129–32.
- [109] Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376–9.
- [110] Rollins B, Martin MV, Sequeira PA, Moon EA, Morgan LZ, Watson SJ, et al. Mitochondrial variants in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PLoS One* 2009;4:e4913.
- [111] Rotig A, Poulton J. Genetic causes of mitochondrial DNA depletion in humans. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:1103–8.
- [112] Ruiz-Pesini E, Lott MT, Proccacio V, Poole JC, Brandon MC, Mishmar D, et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mitochondrial phylogeny. *Nucleic Acids Res* 2007;35:D823–8.
- [113] Sabuncyan 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.
- [114] Sacconi S, Salvati L, Gooch C, Bonilla E, Shanske S, DiMauro S. Complex neurologic syndrome associated with the G1606A mutation of mitochondrial DNA. *Arch Neurol* 2002;59:1013–5.
- [115] Saijo T, Naito E, Ito M, Takeda E, Hashimoto T, Kuroda Y. Therapeutic effect of sodium dichloroacetate on visual and auditory hallucinations in a patient with MELAS. *Neuroepidemiology* 1991;22:166–7.
- [116] Salpietro CD, Briuglia S, Merlino MV, Di Bella C, Rigoli L. A mitochondrial DNA mutation (A3243G mtDNA) in a family with cyclic vomiting. *Eur J Pediatr* 2003;162:727–8.
- [117] Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M, Casali C, Shanske S, Baram TZ, et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996;58:933–9.
- [118] Santorelli FM, Tanji K, Sano M, Shanske S, El-Schahawi M, Kranz-Eble P, et al. Maternally inherited encephalopathy associated with a single-base insertion in the mitochondrial tRNA^{Phe} gene. *Ann Neurol* 1997;42:256–60.
- [119] Santoro A, Salvati S, Raule N, Capri M, Sevinci F, Valensin S, et al. Mitochondrial DNA involvement in human longevity. *Biochim Biophys Acta* 2006;1757:1388–99.
- [120] Sartor H, Loose R, Tucha O, Klein HE, Lange KW. MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke*. *Acta Neurol Scand* 2002;106:309–13.
- [121] Schapira AH. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006;368:70–82.
- [122] Schulz JB, Klockgether T, Dichgans J, Seibel P, Reichmann H. Mitochondrial gene mutations and diabetes mellitus. *Lancet* 1993;341:438–9.
- [123] Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akl H, Myers RM, et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 2008;40:281–95.
- [124] Sharfstein SR, Gordon MF, Libman RB, Malkin ES. Adult-onset MELAS presenting as herpes encephalitis. *Arch Neurol* 1999;56:241–3.
- [125] Shimizu A, Kurachi M, Yamaguchi N, Torii H, Isaki K. Morbidity risk of schizophrenia to parents and siblings of schizophrenic patients. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1987;41:65–70.
- [126] Shirayama Y, Yano T, Takahashi K, Takahashi S, Ogino T. In vivo ³¹P NMR spectroscopy shows an increase in glycerophosphorylcholine concentration without alterations in mitochondrial function in the prefrontal cortex of medicated schizophrenic patients at rest. *Eur J Neurosci* 2004;20:749–56.
- [127] Shoffner JM, Brown MD, Stugard C, Jun AS, Pollock S, Haas RH, et al. Leber's hereditary optic neuropathy plus dystonia is caused by a mitochondrial DNA point mutation. *Ann Neurol* 1995;38:163–9.

- [128] Silberberg G, Baruch K, Navon R. Detection of stable reference genes for real-time PCR analysis in schizophrenia and bipolar disorder. *Anal Biochem* 2009;391:91–7.
- [129] Spellberg B, Carroll RM, Robinson E, Brass E. mtDNA disease in the primary care setting. *Arch Intern Med* 2001;161:2497–500.
- [130] Sue CM, Holmes-Walker DJ, Morris JG, Boyages SC, Crimmins DS, Byrne E. Mitochondrial gene mutations and diabetes mellitus. *Lancet* 1993;341:437–8.
- [131] Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e212.
- [132] Suzuki T, Koizumi J, Shiraishi H, Ishikawa N, Ofuku K, Sasaki M, et al. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with mental disorder. CT, MRI and SPECT findings. *Neuroradiology* 1990;32:74–6.
- [133] Suzuki Y, Taniyama M, Muramatsu T, Atsumi Y, Hosokawa K, Asahina T, et al. Diabetes mellitus associated with 3243 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation: clinical features and coenzyme Q10 treatment. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl.):S181–8.
- [134] Sweeney MG, Bunde S, Brockington M, Poulton KR, Winer JB, Harding AE. Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA leucine transfer RNA(UUR) gene. *Q J Med* 1993;86:709–13.
- [135] Swerdlow RH, Binder D, Parker WD. Risk factors for schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;341:371–2 [author reply 372].
- [136] Tang S, Huang T. Characterization of mitochondrial DNA heteroplasmy using a parallel sequencing system. *BioTechniques* 2010;48:287–96.
- [137] Thomeer EC, Verhoeven WM, van de Vlasakker CJ, Klompenhouwer JL. Psychiatric symptoms in MELAS; a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:692–3.
- [138] Tiranti V, D'Aguma L, Pareyson D, Mora M, Carrara F, Zelante L, et al. A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Val) gene associated with a complex neurological presentation. *Ann Neurol* 1998;43:98–101.
- [139] Tomita H, Vawter MP, Walsh DM, Evans SJ, Choudary PV, Li J, et al. Effect of agonal and postmortem factors on gene expression profile: quality control in microarray analyses of postmortem human brain. *Biol Psychiatry* 2004;55:346–52.
- [140] Tordjman S. Reunifying autism and early-onset schizophrenia in terms of social communication disorders. *Behav Brain Sci* 2008;31:278–9.
- [141] Torroni A, Petrozzi M, D'Urbano L, Sellitto D, Zeviani M, Carrara F, et al. Haplotype and phylogenetic analyses suggest that one European-specific mtDNA background plays a role in the expression of leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of the primary mutations 11778 and 14484. *Am J Hum Genet* 1997;60:1107–21.
- [142] Ueno H, Nishigaki Y, Kong QP, Fuku N, Kojima S, Iwata N, et al. Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. *Mitochondrion* 2009;9:385–93.
- [143] Ugalde C, Triepels RH, Coenen MJ, van den Heuvel LP, Smeets R, Uusimaa J, et al. Impaired complex I assembly in a Leigh syndrome patient with a novel missense mutation in the ND6 gene. *Ann Neurol* 2003;54:665–9.
- [144] Uranova N, Orlovskaya D, Vikhrev O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 2001;55:597–610.
- [145] van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368–71.
- [146] Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paep A, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol* 2002;3: RESEARCH0034.
- [147] Vasconcellos LF, Leite AC, Cavalcanti JL, Moreira DM, Feijo D, Souza CF. Psychotic syndrome developing into dementia as a clinical manifestation of mitochondrial DNA deletion. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:114–7.
- [148] Vawter MP, Tomita H, Meng F, Bolstad B, Li J, Evans S, et al. Mitochondrial-related gene expression changes are sensitive to agonal-pH state: implications for brain disorders. *Mol Psychiatry* 2006;11:615. 663–679.
- [149] Velho G, Byrne MM, Clément K, Sturis J, Pueyo ME, Blanché H, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene mutation. *Diabetes* 1996;45:478–87.
- [150] Verdoux H, van Os J, Sham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis? A follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996;168:620–6.
- [151] Vialettes BH, Paquis-Flucklinger V, Pelissier JF, Bendahan D, Narbonne H, Silvestre-Aillaud P, et al. Phenotypic expression of diabetes secondary to a T14709C mutation of mitochondrial DNA. Comparison with MIDD syndrome (A3243G mutation): a case report. *Diabetes Care* 1997;20:1731–7.
- [152] Volz HR, Riehemann S, Maurer I, Smeets S, Sommer M, Rzanny R, et al. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a ³¹P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry* 2000;47:954–61.
- [153] Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 1999;238:211–30.
- [154] Wang Y, Michikawa Y, Mallidis C, Bai Y, Woodhouse L, Yarasheski KE, et al. Muscle-specific mutations accumulate with aging in critical human mtDNA control sites for replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4022–7.
- [155] Watanabe M, Mita S, Takita T, Goto Y, Uchino M, Imamura S. Leber's hereditary optic neuropathy with dystonia in a Japanese family. *J Neurol Sci* 2006;243:31–4.
- [156] Weickert CS, Sheedy D, Rothmond DA, Dedova I, Fung S, Garrick T, et al. Selection of reference gene expression in a schizophrenia brain cohort. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:59–70.
- [157] Wolyniec PS, Pulver AE, McGrath JA, Tam D. Schizophrenia: Gender and familial risk. *J Psychiatr Res* 1999;26:17–27.
- [158] Wong LJ. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion* 2007;7:45–52.
- [159] Wood SJ, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Neurobiology of schizophrenia spectrum disorders: the role of oxidative stress. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:396–401.
- [160] Yamazaki M, Igarashi H, Hamamoto M, Miyazaki T, Nonaka I. A case of mitochondrial encephalomyopathy with schizophrenic psychosis, dementia and neuroleptic malignant syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 1991;31:1219–23.
- [161] Yuan H, Qian Y, Xu Y, Cao J, Bai L, Shen W, et al. Cosegregation of the G7444A mutation in the mitochondrial COI/tRNA(Ser(UCN)) genes with the 12S rRNA A1555G mutation in a Chinese family with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet A* 2005;138A:133–40.
- [162] Zhang J, Asin-Cayuela J, Fish J, Michikawa Y, Bonafe M, Olivieri F, et al. Strikingly higher frequency in centenarians and twins of mtDNA mutation causing remodeling of replication origin in leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11116–21.
- [163] Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Wu GY, Cao LY, et al. Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2020–4.
- [164] Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neuro* 2003;16:585–94.
- [165] Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004;127:2153–72.

MITOCHONDRIAL DNA (mtDNA) AND SCHIZOPHRENIA

B. Verge, Y. Alonso, J. Valero, C. Miralles, E. Vilella, L. Martorell

European Psychiatry 2011

El objetivo de este estudio fue recoger las características del ADNmt y buscar evidencias de su posible implicación en la esquizofrenia.

1. Características del ADNmt

- Se trata de una molécula de ADN circular de doble cadena, que consta de 16.569 pares de bases y codifica para genes imprescindibles para el buen funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, a través de la cual la célula obtiene energía.
- Presenta un patrón de herencia uniparental ya que se hereda únicamente a través de la madre.
- El código genético del ADNmt difiere ligeramente del código genético del ADNn, exactamente en 4 codones.
- Presenta una alta tasa de substitución, de 5 a 10 veces mayor que la del ADNn, permitiendo una mayor variabilidad genética somática que aumenta con la edad y, por consiguiente, puede estar relacionada con aquellas condiciones que están directamente relacionadas con ella; y variabilidad germinal que permite diferencias entre personas y poblaciones.
- La alta tasa de substitución contribuye a que el ADNmt sea muy polimórfico.
- Presenta poliploidía, debido a que cada mitocondria puede contener de 2 a 10 moléculas de ADNmt y cada célula entre centenares y millares de mitocondrias.

Al tratarse de material genético, éste también está sujeto a la presencia de variantes que pueden causar o estar asociadas a enfermedades. El siguiente objetivo del estudio fue identificar qué características clínicas presentaban las

enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADNmt. Para ello se realizó una revisión de la base de datos OMIM (www.omim.org), para identificar los síndromes mitocondriales causados por mutaciones en el ADNmt descritos hasta el momento y qué características clínicas presentaban:

Síndromes mitocondriales causados por mutaciones en el ADNmt

- KSS, OMIM #530000
- Síndrome de Leigh (LS, del inglés *Leigh Syndrome*), OMIM #256000
- Miopatía mitocondrial y diabetes, OMIM #500002
- MELAS, OMIM #540000
- MERRF, OMIM #545000
- LHON, OMIM #535000
- Cardiomiopatía histiocítica infantil, OMIM #500000
- Degeneración estriatonigra mitocondrial infantil, OMIM #500003
- Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, OMIM #551500

También se identificaron algunas características y enfermedades que si bien no estaban causadas por mutaciones en el ADNmt sí estaban asociadas a ellas.

Condiciones asociadas a variantes del ADNmt

- MIDD
- MELAS
- LS
- Síndrome de vómito cíclico
- Envejecimiento
- Enfermedad de Parkinson mitocondrial
- Sordera inducida por aminoglucósidos
- Sordera sensorineural no sindrómica
- Cardiomiopatía y sordera
- Diabetes de transmisión materna
- Ataxia, crisis epilépticas progresivas, deterioro mental y pérdida auditiva
- Distonía
- Atrofia óptica de Leber y distonía

2. Evidencias de la posible implicación del ADNmt en la esquizofrenia

Presencia de sintomatología psicótica en pacientes con trastornos mitocondriales causados por mutaciones en el ADNmt. Identificamos 23 estudios en los que se describían pacientes que presentan un trastorno mitocondrial, en un 70% MELAS, y sintomatología psicótica.

Herencia materna. Diversos estudios indicaban que el riesgo de desarrollar esquizofrenia en los familiares de un paciente de esquizofrenia es mayor si éste es mujer que si es hombre. En el mismo sentido, un estudio en hijos de gemelos, en el que uno de éstos tenía diagnóstico de esquizofrenia, mostró que en aquellos que desarrollaron la enfermedad era más frecuente que el progenitor con diagnóstico de esquizofrenia fuese la madre en lugar del padre. Estos estudios se suman a los resultados obtenidos por el grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta tesis que, de una muestra de 23 familias con parejas progenitor-hijo, ambos diagnosticados de esquizofrenia, en 21 de ellas el progenitor afectado era la madre.

Disfunción mitocondrial. Se han descrito diversas alteraciones morfológicas mitocondriales cuando se comparaban pacientes con esquizofrenia y sujetos control entre las que destacan tumefacción en leucocitos, menor número en caudado y putamen, menor densidad en células de la oligodendroglía e hiperplasia en botones presinápticos de neuronas dopaminérgicas. También se han descrito alteraciones en la actividad de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial: los pacientes presentaban mayor actividad del complejo I en plaquetas que además correlacionaba con la gravedad de los síntomas positivos; menor actividad en el córtex temporal y ganglios basales; mayor actividad del complejo II en putamen y núcleo accumbens; menor actividad del complejo III en córtex temporal; y también menor actividad del complejo IV en el caudado y mayor en putamen y núcleo accumbens.

Alteraciones del ADNmt. Diversos estudios han analizado el genoma mitocondrial buscando mutaciones o variantes que pudiesen ser causantes o estar asociadas a la esquizofrenia con diversos resultados de variantes asociadas. Algunos de estos estudios han cuantificado el porcentaje de heteroplasmia de la variante asociada a la esquizofrenia. Los estudios de haplogrupos han identificado una mayor frecuencia del haplogrupo HV en los pacientes comparado con sujetos control en población israelí y una menor edad de inicio en los portadores del haplogrupo JT en población italiana. Del mismo modo, algunos estudios han analizado la presencia de deleciones y la expresión de genes mitocondriales con resultados a favor y en contra de que estas alteraciones genéticas estén presentes en la esquizofrenia.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

ARTÍCULO 2

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

New Evidence for the Involvement of Mitochondrial Inheritance in Schizophrenia: Results From a Cross-Sectional Study Evaluating the Risk of Illness in Relatives of Schizophrenia Patients

Begoña Verge, MD; Yolanda Alonso, MD, PhD; Carmen Miralles, BSc(Psych); Joaquín Valero, MD; Elisabet Vilella, PhD; Richard G. Boles, MD; and Lourdes Martorell, PhD

ABSTRACT

Objective: One of the hypotheses about the genetic factors that contribute to schizophrenia involves mitochondrial DNA (mtDNA), an approximately 16,569-base pair molecule inherited only from the mother. If this hypothesis were true, one would expect a higher frequency of schizophrenia among matrilineal relatives who share mtDNA with a schizophrenia patient than among relatives who do not. This article reports the risk of presenting with schizophrenia, other psychiatric disorders, and conditions related to mitochondrial disorders in relatives who share mtDNA with a schizophrenia patient versus those who do not.

Method: We interviewed 100 schizophrenia patients (DSM-IV criteria) and 147 of their first-degree relatives from November 2007 to November 2009 to collect clinical data from patients and from both sides of each patient's pedigree. The study was conducted at a psychiatric teaching hospital in Reus, Spain. Contingency tables were established, and odds ratios were calculated to estimate relative risk.

Results: Relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient had a higher risk of presenting with schizophrenia than those who did not share mtDNA (odds ratio [OR] = 3.05; 95% CI, 1.65–5.72; $P < .001$). Female but not male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient also had a higher risk of unipolar depression (OR = 10.19; 95% CI, 4.07–32.80; $P < .001$), panic attack (OR = 15.52; 95% CI, 2.41–643.6; $P < .001$), and other anxiety disorders (OR = 4.14; 95% CI, 1.84–9.71; $P < .001$). Some conditions frequently associated with mitochondrial disorders were also more frequent among female relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient than among those who did not.

Conclusions: The results of this study support the hypothesis that mtDNA may be involved in schizophrenia. In females, mtDNA could also be involved in the development of other psychiatric and nonpsychiatric conditions. Further studies are needed to confirm the role of mtDNA in psychiatric disorders.

J Clin Psychiatry 2012;73(5):684–690

© Copyright 2012 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Submitted: November 16, 2010; accepted June 24, 2011.

Online ahead of print: March 20, 2012

(doi:10.4088/JCP.10m06718).

Corresponding author: Lourdes Martorell, PhD, Unitat de Psiquiatria; C/ Sant Llorenç, 21, 43201 Reus, Spain (lourdes.martorell@urv.cat).

Genetic factors have been proposed to be relevant in the development of schizophrenia, as first-degree relatives of schizophrenia patients are at higher risk for developing the illness (odds ratio [OR] = 9.8; 95% CI, 6.2–15.5), and the heritability of susceptibility for schizophrenia is about 81% (95% CI, 73%–90%).¹ A large number of genetic studies have been performed; however, the identification of specific variants or genetic mechanisms associated with schizophrenia has proven difficult. Most of the genetic studies thus far have focused on the nuclear genome and ignored the mitochondrial DNA (mtDNA; GenBank accession number NC_012920). Human mtDNA is a circular, double-stranded molecule of about 16,569 base pairs and encodes 37 genes: 2 ribosomal ribonucleic acids (RNAs), 22 specific transfer RNAs, and 13 polypeptides of the mitochondrial respiratory chain (MITOMAP, 2009). These 13 polypeptides represent a small fraction of the total number of respiratory chain subunits but are essential for its proper function and, therefore, for efficient generation of energy in the form of adenosine triphosphate.² Some characteristics of mtDNA are distinct from those of nuclear DNA: maternal inheritance, high substitution rate, polyploidy, and high level of polymorphism. These polymorphisms include some of those involved in the susceptibility to certain diseases and in the expression of some mtDNA mutations.³ Specific mtDNA variants and mutations have been associated with, and implicated in, a number of human traits and multisystem disorders such as aging (Online Mendelian Inheritance in Man accession no. 502000), Alzheimer's disease (no. 502500), Parkinson's disease (no. 556500), and other classical mitochondrial disorders such as myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome (MERRF, no. 545000), mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke (no. 540000), and Leber's hereditary optic neuropathy (no. 535000). Mutations in mtDNA can be spontaneous, maternally inherited, or the result of an inherited nuclear defect in the genes that maintain mtDNA, as several nuclear-encoded genes are involved in replicating and supplying deoxyribonucleotide triphosphates to maintain mtDNA copy number.

Several lines of evidence suggest that mtDNA could be involved in schizophrenia, recently reviewed by Verge et al⁴:

1. Some studies have indicated that rates of schizophrenia are higher among relatives of female patients compared to relatives of male patients.^{5–7}
2. A wide range of studies has noted lower mating and offspring rates in schizophrenia patients than in the general population.^{8–15} Recently, it has been hypothesized and demonstrated that the persistence of schizophrenia can be explained only if genetic susceptibility variants are located in the mtDNA and transmitted through female siblings.^{16,17}
3. Alterations in mitochondrial morphometry, brain energy metabolism, and enzymatic activity of the respiratory chain

have been reported in schizophrenia, suggesting mitochondrial dysfunction as part of the pathophysiology of schizophrenia,¹⁸ which could be related to mtDNA dysfunction.

4. Major psychiatric disorders, including schizophrenia, have been reported in adult patients with mitochondrial diseases.^{4,19}

The aim of this study was to investigate whether matrilineal relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient had a higher frequency of schizophrenia, other psychiatric disorders, or clinical features associated with mitochondrial diseases than those relatives who did not. Confirmation of this hypothesis would support the idea that mtDNA variants and/or mutations could be involved in the development of schizophrenia.

METHOD

Sample

This study was conducted from November 2007 to November 2009 at the inpatient and outpatient units of a psychiatric teaching hospital, Hospital Universitari Psiquiàtric Institut Pere Mata (Reus, Catalonia, Spain). A total of 100 white patients with a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, diagnosis of schizophrenia and 147 of their first-degree relatives were interviewed. Patients diagnosed with a schizoaffective disorder, affective psychosis, or other presentations of psychosis were excluded from the study. Patients and their first-degree relatives were interviewed by the first author of the study, an experienced master's level psychiatrist. For 47 of the patients, both parents were interviewed; for 34 patients, only the mother was interviewed; for 7 patients, only the father was interviewed; and for the remaining 12 patients, a sibling was interviewed. Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the patients.

Procedures

This research was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitari Sant Joan in Reus and also received the approval of the review board of the Institut Pere Mata. All patients were clinically stable and in a condition to understand the purpose of the study in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from both the patients and their relatives.

Interviews and Questionnaires

Patients completed a semistructured interview to provide clinical, sociodemographic, and drug consumption data at the onset of the illness. Information regarding a family history of schizophrenia and/or other psychiatric disorders was obtained from direct interviews of patients and their first-degree relatives (in independent interviews), and this information was compared to identify any inconsistencies. First-degree relatives also completed a questionnaire focused on the conditions commonly reported among individuals with

- Mitochondrial DNA is shared among matrilineal relatives, and the risk of developing schizophrenia is higher in matrilineal than non-matrilineal relatives of a schizophrenia patient.
- Female matrilineal relatives of a schizophrenia patient are at high risk of presenting with a depressive or anxiety disorder.
- Detection of high-risk individuals leads to the development of early intervention programs that have been shown to improve both prognosis and disease progression.

Clinical Points

mtDNA mutations, which can be ascribed to the following categories: migraine headaches, peripheral neurovascular disorders, gastrointestinal dysmotility, neurologic disorders, cardiac abnormalities, skeletal muscle disorders, endocrine disorders, and constitutional disorders. This same questionnaire has been used in previous studies to identify maternal inheritance in disorders with presumed mitochondrial dysfunction.²⁰⁻²² At the beginning of the interview, a family pedigree was generated, and relatives were asked for a history of the clinical features associated with mitochondrial disorders for all first- and second-degree relatives of the schizophrenia patient. Workflow charts of data collection, guides, and data sheets used to interview the patients and relatives are available in the online supplementary material (available at PSYCHIATRIST.COM).

Data Analysis

Four groups were established in 2 × 2 contingency tables to compare the presence of schizophrenia and other psychiatric disorders in relatives depending on whether they shared mtDNA with a schizophrenia patient. (Figure 1 shows a genogram for relatives who shared mtDNA with a patient and for those who did not.) To avoid gender-related bias, male and female relatives were also analyzed separately. We calculated odds ratios (ORs) and exact 95% confidence intervals, and Fisher exact test was used if the number of counts or the expected value was less than 5.

The presence of other clinical conditions associated with inherited mtDNA disorders was compared between all of the relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient and all of the relatives who did not, between mothers (who shared mtDNA) and fathers (who did not), and between maternal grandmothers (who shared mtDNA) and paternal grandmothers (who did not). To avoid false positive results, conditions not related to mitochondrial disorders were included as control questions (eg, coronary artery disease, cancer, hypertension, and arthritis), and we compared the prevalence of these conditions between maternal grandfathers and paternal grandfathers.

The statistical analyses were performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) and EpiInfo 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia).

RESULTS

Matrilineal, Familial Non-Matrilineal, and Sporadic Schizophrenia

Of the 100 schizophrenia patients evaluated, 37 presented with familial schizophrenia (having at least 1 first- or 1 second-degree relative with schizophrenia), while 63 were sporadic cases (without a family history of schizophrenia). Among the familial schizophrenia patients, 17 presented with an apparent matrilineal pattern of inheritance (ie, antecedents of schizophrenia were present solely in relatives who shared mtDNA with the index case), while 20 presented without a matrilineal pattern of inheritance. Among these 20 patients, however, 12 had a relative who shared mtDNA and was affected by schizophrenia. Schizophrenia diagnosis was confirmed by medical records in 76.5% of the matrilineal relatives and in 80% of the non-matrilineal relatives. Clinical and sociodemographic variables were similar between matrilineal and other familial schizophrenia patients (Table 1).

Risk in Relatives Who Shared mtDNA With a Schizophrenia Patient

We interviewed 147 relatives of schizophrenia patients and retrieved information regarding first- and second-degree relatives on both sides of the pedigree. Among all of the relatives, 1,091 (656 females and 435 males) shared mtDNA with a schizophrenia patient and 1,300 (551 females and 749 males) did not (male:female ratio, 1:1.02; shared: not shared ratio, 1:1.19).

Risk of schizophrenia. Table 2 shows the kinship of relatives who presented with schizophrenia. Forty relatives (28 first-degree and 12 second-degree) who shared mtDNA with a schizophrenia patient also presented with schizophrenia themselves, whereas only 16 relatives (1 first-degree and 15 second-degree) who did not share mtDNA with a patient presented with schizophrenia. The number of relatives who presented with schizophrenia and the number who either shared or did not share mtDNA with a schizophrenia patient are presented in Table 3. Relatives who shared mtDNA with a patient were at a higher risk of presenting with schizophrenia than relatives who did not share mtDNA (OR = 3.05; 95% CI, 1.65–5.72; $P < .001$). Notably, this risk was slightly higher in male relatives (OR = 3.56; 95% CI, 1.57–8.24; $P < .001$) than in female relatives (OR = 2.86; 95% CI, 1.10–8.75; $P = .02$).

Table 1. Sociodemographic and Clinical Characteristics of the Schizophrenia Patients Depending on the Pattern of Inheritance

	Familial		Sporadic, n = 63	Test ^c	P Value
	Matrilineal, ^a n = 17	Other, ^b n = 20			
Male gender, n	10	13	42	0.149	.699
Age at assessment, mean ± SD, y	43.8 ± 13.1	42.6 ± 12.5	40.3 ± 11.6	0.277	.784
Age at disease onset, mean ± SD, y	22.3 ± 11.3	19.2 ± 6.5	19.2 ± 4.1	1.118	.298
Age at first admission, mean ± SD, y	27.3 ± 12.6	23.1 ± 6.4	23.0 ± 10.8	1.700	.200
Admissions to a psychiatric center, no.	5.9 ± 8.2	6.3 ± 6.6	5.2 ± 8.4	0.028	.868
Disease duration, mean ± SD, y	21.4 ± 12.9	23.4 ± 14.3	21.1 ± 12.2	0.195	.662
Suicide attempts, mean ± SD, no.	0.6 ± 1.1	0.8 ± 1.4	0.5 ± 0.8	0.235	.631
Schizophrenia subtype, n					
Paranoid	13	17	50		
Disorganized	2	2	3		
Undifferentiated	2	1	4	0.628	.731
Residual	0	0	5		
Catatonic	0	0	1		
Years of schooling, n					
1–8	15	11	31		
9–12	2	7	30	5.184	.075
> 12	0	2	2		
Substance use, abuse, or dependence, n					
Alcohol	9	12	32	0.187	.666
Tobacco	14	16	44	0.033	.855
Hallucinogens	1	2	12	0.209	.647
Amphetamines	0	0	9	NA	NA
Cannabis	8	6	25	1.137	.286
Cocaine	4	2	12	1.238	.266
Opiates	2	1	2	0.564	.452

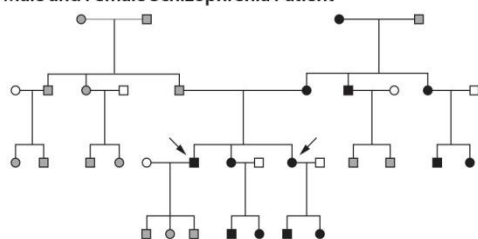
^aPatients presenting a matrilineal pattern of inheritance.

^bPatients presenting at least 1 non-matrilineal relative affected by schizophrenia in the family pedigree (however, in 12 of the 20 pedigrees there were also matrilineal relatives affected by schizophrenia).

^ct Test or χ^2 test comparing variables between matrilineal and other familial schizophrenia patients.

Abbreviation: NA = not applicable.

Figure 1. Genogram of First- and Second-Degree Relatives of a Male and Female Schizophrenia Patient^a



^aArrows identify schizophrenia patients. Circles represent women; squares represent men. The black symbols indicate the biological relatives in the pedigree who shared mtDNA with the patients; the gray symbols indicate the biological relatives who did not share mtDNA with the patient.

Abbreviation: mtDNA = mitochondrial DNA.

Risk of other psychiatric disorders. Table 3 also shows the number of relatives presenting with other psychiatric disorders based on whether they shared mtDNA with a schizophrenia patient. Female relatives who shared mtDNA with a patient had a higher risk of unipolar depression (OR = 10.19; 95% CI, 4.07–32.80; $P < .001$), panic attack (OR = 15.52; 95% CI, 2.41–643.6; $P < .001$), and other anxiety disorders (OR = 4.14; 95% CI, 1.84–9.71; $P < .001$) compared to female relatives who did not share mtDNA with a patient. On the other hand, male relatives who shared mtDNA with a patient did not have a statistically higher risk of any of the psychiatric disorders listed in Table 3.

Risk of conditions associated with mitochondrial disorders. Information on conditions commonly associated with mitochondrial disorders was gathered from all first- and second-degree relatives in the pedigree. We compared the presence or absence of these conditions between the group of relatives who shared mtDNA with a patient and the group of relatives who did not (Table 4). When we compared the frequency of these conditions between mothers and fathers, headache, constipation, kinetosis, fibromyalgia, dysautonomia, arthritis, and muscular weakness were more frequent in mothers than in fathers, while heart disease was more frequent in fathers than in mothers. Most of the conditions evaluated were significantly more frequent in female relatives who shared mtDNA with a patient than in those female relatives who did not. Among the group of women who shared mtDNA with a patient, dysautonomia, constipation, headache, visual alterations not correctable by glasses or contacts, and hypertension were the 5 most frequently reported conditions. These conditions, together with kinetosis, arthritis, muscular weakness, and hypercholesterolemia, also showed the most statistically significant differences ($P < .001$) when frequencies were compared between women who shared mtDNA with a patient and those who did not (Table 4).

In the case of men, it is notable that conditions showing statistically significant differences between those who shared mtDNA with a patient and those who did not were more frequently reported in the group of men who did not share mtDNA with a patient. These conditions included cancer, heart disease, stroke, diabetes, constipation, vision alterations, dementia, and hypertension.

Maternal and paternal grandmothers showed statistical differences in terms of constipation and kinetosis, both of which were more frequent among maternal grandmothers. Maternal grandfathers presented no differences when compared to paternal grandfathers.

DISCUSSION

This study was based on the knowledge that schizophrenia is a complex disorder with multiple genetic and environmental factors involved in its development. The recent genome-wide association studies and copy number variation (CNV) studies have provided important evidence suggesting a role of both single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and CNVs in schizophrenia genesis.²³ The contribution of significant associated SNPs and CNVs to schizophrenia, however, remains unknown. We hypothesized that the mitochondrial genome, in addition to nuclear sequences, could contain genetic susceptibility factors for schizophrenia. We investigated this possibility by comparing the number of relatives who presented with schizophrenia based on whether they shared mtDNA with a schizophrenia index case. We observed more individuals with schizophrenia in the group of relatives who shared mtDNA with a patient than in the group of relatives who did not. The first primary result of this study was that male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient were at higher risk of developing the illness than male relatives who did not share mtDNA (OR = 3.56; 95% CI, 1.57–8.24; $P < .001$). Female relatives who shared mtDNA with a patient also had an increased risk of developing schizophrenia (OR = 2.86; 95% CI, 1.10–8.75; $P = .02$) when compared with female relatives who did not share mtDNA, but this risk was slightly lower than that observed for male relatives. The numbers of female and male relatives in our sample were quite similar, representing 50.5% and 49.5% of the total relatives, respectively. Likewise, the numbers of relatives who shared and did not share mtDNA with an index case were quite similar, representing 45.6% and 54.4% of the total relatives, respectively. In fact, the

Table 2. Kinship and Number of Relatives Presenting With Schizophrenia

Sharing mtDNA With the Patient		Not Sharing mtDNA With the Patient	
First-Degree Relatives	[n]*	First-Degree Relatives	[n]*
Mother	8 [100]	Father	1 [100]
Brother	11 [113]		
Sister	7 [106]		
Son ^{a1}	2 [8]	Son ^{b1}	0 [4]
Daughter ^{a1}	0 [5]	Daughter ^{b1}	0 [7]
Second-Degree Relatives		Second-Degree Relatives	
Maternal grandmother	2 [100]	Paternal grandmother	0 [100]
		Paternal grandfather	1 [100]
		Maternal grandfather	1 [100]
Maternal aunt	2 [165]	Paternal aunt	3 [146]
Maternal uncle	4 [154]	Paternal uncle	3 [134]
Maternal cousin ^{a2}	3 [208]	Cousin ^{b2}	7 [530]
Niece ^{a3}	1 [67]	Niece ^{b3}	0 [41]
Nephew ^{a3}	0 [65]	Nephew ^{b3}	0 [38]
Total	40 [1,091]	Total	16 [1,300]

^{a1}Son/daughter of a female patient; ^{b1}son/daughter of a male patient.

^{a2}Son/daughter of a maternal aunt; ^{b2}son/daughter of a maternal or paternal uncle, or of a paternal aunt.

^{a3}Son/daughter of a patient's sister; ^{b3}son/daughter of a patient's brother.

*The total number of relatives is indicated in brackets.

Abbreviation: mtDNA = mitochondrial DNA.

Table 3. Psychiatric Disorders in Relatives of Schizophrenia Patients

Disorder, n (%)	Men (n = 1,184)			Women (n = 1,207)		
	Sharing mtDNA With the Patient (n = 435)	Not Sharing mtDNA With the Patient (n = 749)	P Value	Sharing mtDNA With the Patient (n = 656)	Not Sharing mtDNA With the Patient (n = 551)	P Value
Schizophrenia	20 (4.60)	10 (1.34)	<.005	20 (3.05)	6 (1.09)	<.05
Bipolar disorder	2 (0.46)	0 (0)	NS	2 (0.30)	1 (0.18)	NS
Unipolar depression	4 (0.92)	10 (1.33)	NS	56 (8.54)	5 (0.91)	<.001
Panic attack	3 (0.69)	2 (0.27)	NS	18 (2.74)	1 (0.18)	<.005
Other anxiety disorders	5 (1.15)	11 (1.47)	NS	38 (5.79)	8 (1.45)	<.001
Mental retardation	4 (0.92)	1 (0.13)	NS	3 (0.46)	0 (0)	NS

Abbreviation: NS = not significant.

Table 4. Conditions Present in Relatives of the 100 Schizophrenia Patients

Condition	Mothers, n		Fathers, n		P Value	Maternal Grandmothers, n		Paternal Grandmothers, n		P Value	Maternal Grandfathers, n		Paternal Grandfathers, n		P Value	Women Sharing mtDNA, %		Women Not Sharing mtDNA, %		P Value	Men Sharing mtDNA, %		Men Not Sharing mtDNA, %		P Value
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Headache	33	7	7	1	<.001	6	2	2	0	NS	1	0	0	0	NS	8.4	0.7	0.7	0.7	<.001	1.4	1.2	1.2	1.2	NS
Migraine	11	1	1	1	NS	1	1	1	0	NS	0	0	0	0	NS	0.3	0.4	0.4	0.4	NS	0.5	0.3	0.3	0.3	NS
Constipation	36	14	14	0	<.001	8	0	0	4	NS	1	4	4	4	NS	10.2	0.7	0.7	0.7	<.001	0.2	2.9	2.9	2.9	NS
Diarrhea	4	5	5	2	NS	0	2	2	0	NS	1	0	0	0	NS	1.2	0.4	0.4	0.4	NS	0.5	0.8	0.8	0.8	NS
Abdominal pain	4	1	1	1	NS	1	1	1	0	NS	0	0	0	0	NS	1.2	0.2	0.2	0.2	.03	0.5	0.1	0.1	0.1	NS
Nausea	2	1	1	1	NS	1	1	1	0	NS	0	0	0	0	NS	0.8	0.2	0.2	0.2	NS	0.5	0.1	0.1	0.1	NS
Kinetosis	14	4	4	0	.02	6	0	0	0	.03	1	1	1	1	NS	4.3	0.4	0.4	0.4	<.001	1.4	0.7	0.7	0.7	NS
Severe fatigue	7	1	1	0	NS	0	0	0	0	NS	0	0	0	0	NS	1.7	0.2	0.2	0.2	.002	0.2	0.1	0.1	0.1	NS
Fibromyalgia	5	0	0	0	.03	0	0	0	0	NS	0	0	0	0	NS	1.7	0.0	0.0	0.0	.002	0.0	0.0	0.0	0.0	NS
Dysautonomia	39	18	18	3	.002	9	3	3	3	NS	3	0	0	0	NS	12.5	0.0	0.0	0.0	<.001	2.1	2.9	2.9	2.9	NS
Arthritis	9	1	1	3	.02	3	0	0	0	NS	0	0	0	0	NS	2.1	0.0	0.0	0.0	<.001	0.7	0.3	0.3	0.3	NS
Muscular weakness	13	1	1	0	.002	1	0	0	0	NS	0	0	0	0	NS	2.4	0.0	0.0	0.0	<.001	0.2	0.1	0.1	0.1	NS
Deafness < 60, y	6	6	6	3	NS	3	0	0	0	NS	5	1	1	1	NS	1.7	0.0	0.0	0.0	.002	0.7	1.7	1.7	1.7	NS
Vision alterations	19	20	20	18	NS	18	9	9	9	NS	6	6	6	6	NS	8.8	3.3	3.3	3.3	<.001	1.8	4.9	4.9	4.9	.01
Heart disease	5	30	30	9	<.001	9	5	5	8	NS	7	10	10	10	NS	2.4	1.6	1.6	1.6	NS	2.3	7.1	7.1	7.1	<.001
Stroke	7	5	5	8	NS	9	7	7	7	NS	13	3	3	3	NS	3.2	0.8	0.8	0.8	NS	3.5	3.5	3.5	3.5	<.001
Hypertension	28	19	19	10	NS	10	7	7	7	NS	4	4	4	4	NS	7.6	1.8	1.8	1.8	<.001	1.6	3.9	3.9	3.9	.04
Hypercholesterolemia	18	15	15	5	NS	5	3	3	3	NS	3	3	3	3	NS	5.0	1.1	1.1	1.1	<.001	2.8	2.7	2.7	2.7	NS
Kidney disease	10	9	9	4	NS	4	1	1	1	NS	3	3	3	3	NS	3.0	0.4	0.4	0.4	.001	0.7	2.0	2.0	2.0	NS
Cancer	17	20	20	12	NS	12	13	13	13	NS	17	18	18	18	NS	6.8	4.9	4.9	4.9	NS	2.3	9.2	9.2	9.2	<.001
Hypoglycemia	4	1	1	1	NS	1	1	1	1	NS	1	1	1	1	NS	1.1	0.2	0.2	0.2	NS	0.3	0.3	0.3	0.3	NS
Hypothyroidism	8	2	2	2	NS	2	0	0	0	NS	0	0	0	0	NS	2.1	0.5	0.5	0.5	.04	0.2	0.2	0.2	0.2	NS
Diabetes	18	16	16	9	NS	9	10	10	10	NS	6	6	6	6	NS	6.4	2.7	2.7	2.7	.004	1.4	5.5	5.5	5.5	<.001
Alzheimer's disease	0	1	1	3	NS	3	0	0	0	NS	1	2	2	2	NS	0.5	0.2	0.2	0.2	NS	0.0	0.5	0.5	0.5	NS
Dementia	4	2	2	9	NS	9	3	3	3	NS	2	2	2	2	NS	2.4	0.5	0.5	0.5	.02	0.0	1.2	1.2	1.2	.03
Parkinson's disease	1	1	1	2	NS	2	0	0	0	NS	2	2	2	2	NS	0.6	0.2	0.2	0.2	NS	0.0	0.7	0.7	0.7	NS

Abbreviation: mtDNA = mitochondrial DNA, NS = not significant.

number of women who shared mtDNA with a schizophrenia patient represented 54.4% of the total number of women and, in the case of men, 36.7% of the total number of men. Therefore, the number of subjects in the comparison groups should not account for the statistical differences observed.

We also compared the number of relatives who presented with other psychiatric disorders based on whether they shared mtDNA with a schizophrenia index case. Male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient were not at risk for other psychiatric disorders. This was not the case, however, for female relatives who shared mtDNA with a patient, as they also had an increased risk of unipolar depression (OR = 10.19; CI, 4.07–32.80; $P < .001$), panic attack (OR = 15.52; 95% CI, 2.41–643.6; $P < .001$), and other anxiety disorders (OR = 4.14; 95% CI, 1.84–9.71; $P < .001$). Epidemiologic studies identified that women are 2 to 3 times more likely to suffer from these disorders. We also found that depression and anxiety are more frequent in female than male relatives, with frequencies of 10.4% and 3.0%, respectively. Therefore, it is possible that the small number of male relatives presenting with depression or anxiety disorders in our study lacked sufficient power to identify statistical differences. Also, gender bias is well recognized but poorly understood in mitochondrial disorders. One example is Leber's hereditary optic neuropathy, in which male gene carriers are about 4 times more likely to develop blindness than female gene carriers. It has been proposed that nuclear genetic modifier loci produce subtle anatomic, hormonal, or physiological variations between males and females and interact with mutations or variants of mtDNA, thereby influencing the clinical expression of disease.²⁴ A large number of studies have indicated that mtDNA might be involved in depression and anxiety disorders. In previous studies, high incidences of depression and anxiety have been observed among the matrilineal relatives of patients presenting with a mitochondrial disorder allegedly inherited from the mother. It has been hypothesized that the same mtDNA sequence variants that predispose family members toward the development of mitochondrial disorders also predispose them to these psychiatric disorders.^{20,21} Likewise, depressive mood disorders have been associated with the A8344G mutation in individual patients of a MERRF pedigree,²⁵ and major depression has been identified in pediatric patients diagnosed with mutations in *MTND1*, *MTHK*, and a common 4,977-base pair deletion

in the mtDNA. In this study, the authors hypothesized that abnormal central nervous system energy metabolism in these patients was the underlying cause of the mood disorder.²⁶ In recent years, the study of mitochondrial dysfunction in psychiatric disorders has emerged as several hallmarks of decreased energy metabolism, such as decreased pH and increased lactate levels, have been observed in patients with psychiatric disorders. Moreover, both structural and functional magnetic resonance imaging studies have identified mitochondrial abnormalities in the brains of patients presenting with psychiatric disorders.^{27,28} In addition, studies of mitochondrial function in muscle correlate strongly with data related to somatic symptoms in patients with major depressive disorders, suggesting once more that an energy deficiency might predispose to both somatic and mood disorders.²⁹ Recently, a modest maternal bias in the development of depression has been found in the analysis of pedigrees of patients presenting with recurrent early-onset depression (OR = 2.0; 95% CI, 1.5–2.6; $P < .001$).³⁰

In terms of the nonpsychiatric conditions present among relatives of schizophrenia patients, most of these conditions were more frequent among mothers than among fathers and more frequent among women who shared mtDNA with a schizophrenia patient than among women who did not. Other studies have also reported that women have a higher prevalence of chronic pain conditions and depression and higher pain severity than men, including fibromyalgia, arthritis/rheumatism, back problems, and migraine headache.³¹ Comorbidity of chronic pain conditions and depression-anxiety disorders has been reported elsewhere.³² Furthermore, several studies have hypothesized the possible involvement of mtDNA in the conditions listed in Table 4. For headache, the questionnaire used in the present study first asked about frequent headache episodes to determine if migraine headaches were present; among all types of headache, only some types of migraine have been associated with mitochondrial inheritance.³³ The results obtained, with higher significant results for headache than migraine, might be associated with the difficulty in gathering enough clinical features to classify the type of headache as migraine. Susceptibility to kinetosis (motion sickness) is also higher in women than in men, and there is an association between personal and familial history of motion sickness and migraine.^{34,35} One study reported an association between the mtDNA variant 7472insC with early-onset sensorineural hearing loss. Remarkably, most of the patients studied were susceptible to motion sickness.³⁶ Constipation is a common gastrointestinal tract symptom in patients with mitochondrial disorders, and it has been hypothesized that mtDNA variants may be associated with gastric emptying.³⁷ Primary symptoms of dysautonomia include excessive fatigue, polydipsia, vertigo, and feelings of anxiety or panic, among others. These symptoms were more frequent in women who shared mtDNA with a schizophrenia patient than in those who did not. Therefore, it is tempting to speculate that a general mitochondrial dysfunction can be a common mechanism associated with several conditions.

Regarding schizophrenia, a general hypothesis should take into account mtDNA and nuclear genetic variants interacting with environmental factors such as cigarette smoking or alcohol consumption, which can lead to mutations in mtDNA that can then lead to mitochondrial dysfunction at the level of adenosine triphosphate production, apoptosis, calcium homeostasis, or the level of reactive oxygen species. The above scenario can have implications in myelination, synaptic function, or neurotransmission. In addition to investigating nuclear genetic factors, future studies should analyze the mtDNA sequence, the presence of mtDNA rearrangements, and the expression of mtDNA genes, particularly in schizophrenia patients with apparent maternal transmission of the disease.

Limitations

Based on their medical records, a diagnosis of schizophrenia was confirmed in about 80% of the schizophrenia relatives. However, other psychiatric diagnoses and conditions related to mitochondrial disorders were not confirmed by this method, and a possible recall bias might have been introduced in the study.

The higher frequency of individuals presenting with conditions such as heart disease, stroke, hypertension, cancer, and diabetes in the group of men who did not share mtDNA with a schizophrenia patient compared to those who did could be attributed to the advanced age of these men who did not share mtDNA with a patient, as both grandfathers were included in this group. This age factor is a limitation of the present study. However, the age difference between the groups in the present study would be expected to favor the null hypothesis and would not account for our findings, as the prevalence of the chronic conditions studied could be expected to increase, not decrease, with age.

The present study supports the hypothesis that mtDNA could be involved in schizophrenia, but we did not directly analyze this genetic material. There is a paucity of genetic studies analyzing mtDNA. The primary results of such efforts have indicated an overrepresentation of the HV haplogroup,³⁸ an association between early disease onset and the J-T haplogroup,³⁹ and significantly lower expression of 11 of the 13 mitochondria-encoded transcripts in schizophrenia patients compared to control subjects.⁴⁰

CONCLUSIONS

In this study, we found that both female and male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient had an increased risk of schizophrenia compared to relatives who did not. Female but not male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient were at increased risk of unipolar depression, panic attack, and other anxiety disorders. Female but not male relatives who shared mtDNA with a schizophrenia patient had an increased incidence of conditions frequently associated with mitochondrial disorders. All of these results are in accordance with previous studies, suggesting that mitochondrial dysfunction could be involved

in schizophrenia and other related psychiatric disorders such as anxiety and depression. Further studies analyzing mtDNA variants, expression, and depletion are needed to elucidate the implications of mtDNA dysfunction in psychiatric disorders.

Author affiliations: Hospital Universitari Psiquiàtric Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain (Drs Verge, Alonso, Valero, Vilella, and Martorell and Ms Miralles), and Department of Pediatrics, University of Southern California, Los Angeles, CA (Dr Boles).

Potential conflicts of interest: The authors report no financial or other relationship relevant to the subject of this article.

Funding/support: This study was funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. Grants PI06/1586, PS09/01052, and FEDER.

Previous presentation: Preliminary findings were presented in poster form at the 17th World Congress of Psychiatric Genetics; November 4–8, 2009; San Diego, California.

Acknowledgments: The authors thank Sònia Setó, MD, for assistance with data collection, and Javier Labad, MD, for helpful comments on the manuscript. They are both affiliated with the Hospital Universitari Psiquiàtric Institut Pere Mata, Reus, Spain, and have no conflicts of interest to disclose or other relationship relevant to this article.

Supplementary material: Workflow charts of data collection, guides, and data sheets used to interview the patients and relatives are available at PSYCHIATRIST.COM.

REFERENCES

1. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(7):e212.
2. Schapira AH. Mitochondrial disease. *Lancet*. 2006;368(9529):70–82.
3. Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1188–1199.
4. Verge B, Alonso Y, Valero J, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2011;26(1):45–56.
5. Shimizu A, Kurachi M, Yamaguchi N, et al. Morbidity risk of schizophrenia to parents and siblings of schizophrenic patients. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1987;41(1):65–70.
6. Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, et al. Sex differences in the familial transmission of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1990;156(6):819–826.
7. Wolyniec PS, Pulver AE, McGrath JA, et al. Schizophrenia: gender and familial risk. *J Psychiatr Res*. 1992;26(1):17–27.
8. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. The Roscommon Family Study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(7):527–540.
9. Nanko S, Moridaira J. Reproductive rates in schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(6):400–404.
10. Fañanás L, Bertranpetit J. Reproductive rates in families of schizophrenic patients in a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91(3):202–204.
11. Nimgaonkar VL, Ward SE, Agarde H, et al. Fertility in schizophrenia: results from a contemporary US cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(5):364–369.
12. Srinivasan TN, Padmavati R. Fertility and schizophrenia: evidence for increased fertility in the relatives of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(4):260–264.
13. McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, et al. The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(6):441–446.
14. Haukka J, Suvisaari J, Lönngqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):460–463.
15. Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, et al. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia: a three generation perspective. *Schizophr Res*. 2007;91(1–3):238–245.
16. Doi N, Hoshi Y. Persistence problem in schizophrenia and mitochondrial

- DNA. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(1):1–4.
17. Doi N, Hoshi Y, Itokawa M, et al. Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7799.
18. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem*. 2002;83(6):1241–1251.
19. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, et al. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics*. 2006;47(1):1–7.
20. Boles RG, Adams K, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;133A(1):71–77.
21. Boles RG, Burnett BB, Gleditsch K, et al. A high predisposition to depression and anxiety in mothers and other matrilineal relatives of children with presumed maternally inherited mitochondrial disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;137B(1):20–24.
22. Burnett BB, Gardner A, Boles RG. Mitochondrial inheritance in depression, dysmotility and migraine? *J Affect Disord*. 2005;88(1):109–116.
23. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, et al. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):289–303.
24. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, et al. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009;46(3):145–158.
25. Molnar MJ, Perenyi J, Siska E, et al. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J Neurol*. 2009;256(2):264–265.
26. Koene S, Kozicz TL, Rodenburg RJ, et al. Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *J Affect Disord*. 2009;114(1–3):327–332.
27. Jou SH, Chiu NY, Liu CS. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med J*. 2009;32(4):370–379.
28. Rezin GT, Amboni G, Zugno AI, et al. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem Res*. 2009;34(6):1021–1029.
29. Gardner A, Boles RG. Mitochondrial energy depletion in depression with somatization. *Psychother Psychosom*. 2008;77(2):127–129.
30. Bergemann ER, Boles RG. Maternal inheritance in recurrent early-onset depression. *Psychiatr Genet*. 2010;20(1):31–34.
31. Muncie SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics*. 2007;48(5):394–399.
32. Tsang A, Von Korff M, Lee S, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. 2008;9(10):883–891.
33. Wang Q, Ito M, Adams K, et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;131(1):50–58.
34. Golding JF. Motion sickness susceptibility. *Auton Neurosci*. 2006;129(1–2):67–76.
35. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol*. 2009;256(3):333–338.
36. Ensink RJ, Verhoeven K, Marres HA, et al. Early-onset sensorineural hearing loss and late-onset neurologic complaints caused by a mitochondrial mutation at position 7472. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(8):886–891.
37. Camilleri M, Carlson P, Zinsmeister AR, et al. Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(3):G510–G516.
38. Amar S, Shamir A, Ovadia O, et al. Mitochondrial DNA HV lineage increases the susceptibility to schizophrenia among Israeli Arabs. *Schizophr Res*. 2007;94(1–3):354–358.
39. Magri C, Gardella R, Barlati SD, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and age at onset of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(4):496–501.
40. Shao L, Martin MV, Watson SJ, et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med*. 2008;40(4):281–295.

See supplementary material for this article at PSYCHIATRIST.COM.



THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY

Supplementary Material

Article Title: New Evidence for the Involvement of Mitochondrial Inheritance in Schizophrenia: Results From a Cross-Sectional Study Evaluating the Risk of Illness in Relatives of Schizophrenia Patients

Authors: Begoña Verge, MD; Yolanda Alonso, MD, PhD; Carmen Miralles, BSc(Psych); Joaquín Valero, MD; Elisabet Vilella, PhD; Richard G. Boles, MD; and Lourdes Martorell, PhD

DOI Number: 10.4088/JCP.10m06718

List of Supplementary Material for the article

1. [Workflow of data collection](#)
2. [Guide and data sheet for conducting direct interviews with patients](#)
3. [Guide and data sheet for conducting direct interviews with relatives](#)
4. [Questionnaire](#)
5. [Annex 1: Data sheet from patients](#)
6. [Annex 2: Data sheet from relatives](#)
7. [Annex 3: Table 1](#)
8. [Annex 3: Table 2](#)
9. [Annex 3: Table 3](#)

Disclaimer

This Supplementary Material has been provided by the authors as an enhancement to the published article. It has been approved by peer review; however, it has undergone neither editing nor formatting by in-house editorial staff. The material is presented in the manner supplied by the author.

Workflow of data collection

1. Identification of a clinically stable patient

A. Direct interview of patient

2. Explanation of the purpose of the study. Obtaining of Informed Consent
3. Obtaining clinical, socio-demographic and drug consumption data
4. Obtaining information regarding schizophrenia or other psychotic disorders present in relatives
5. Obtaining information regarding other psychiatric disorders present in relatives

B. Direct interview of relative(s)

6. Explanation of the purpose of the study. Obtaining of Informed Consent
7. Obtaining clinical data about onset and evolution of illness of the patient
8. Build-up of the pedigree
9. Obtaining information regarding schizophrenia or other psychotic disorders present in the pedigree
10. Obtaining information regarding other psychiatric disorders present in the pedigree
11. Obtaining information regarding conditions related to mitochondrial disorders present in the pedigree

C. Contrasting data

12. Comparison of data retrieved from the patient and relatives
13. Confirming schizophrenia or psychotic disorders in relatives through medical records

Guide and data sheet for conducting direct interviews with patients

ANNEX 1: DATA SHEET FROM PATIENTS (regarding psychiatric disorders)

A.4.

The following guide should be used to obtain information regarding schizophrenia or other psychotic disorders that might be present in relatives.

Please tell me whether anyone on the list that I will mention has ever had schizophrenia or other psychotic disorders. Read slowly and in the given order for every possible relative.

A.5.

Now please tell me whether anyone on the list that I will repeat has ever had a serious mental illness, emotional problem or nervous breakdown. Read again slowly and in the given order for each relative.

The following questions should be used either as a general comment (if the patient did not identify any psychiatric problem/diagnoses in relatives) or to investigate the specific psychiatric diagnoses (if there is any evidence of psychopathology in a specific relative). Also, the interviewer should ask clarifying questions to identify the probable psychiatric diagnosis of the relative.

1. **Has [any of your relatives/ (he/she)] ever seen a psychiatrist, psychologist or other health professional for a psychological or emotional problem?**
2. **What kind of problem(s)?**
3. **Was he/she treated for them?**
4. **Has he/she received pharmacological or psychological treatment?**
5. **Was he/she hospitalized?**
6. **How many times?**
7. **Do you know whether he/she has a specific psychiatric diagnosis?**
8. **Did he/she ever feel sad, blue, depressed or tired or have less energy?**
9. **Did he/she ever exhibit an abnormally elevated or irritable mood, arousal, energy level or reduced need for sleep?**
10. **Did he/she ever have effects of anxiety such as heart palpitations, chest pain, muscle weakness and tension, nausea, shortness of breath, stomach ache or headache? Has he/she ever experienced a panic attack?**
11. **Did he/she ever have sensory perception (hearing, sight, smell, taste or touch) in the absence of external stimuli, extravagant or unreal beliefs or conduct disorganization?**

Guide and data sheet for conducting direct interviews with relatives

ANNEX 2: DATA SHEET FROM RELATIVES (regarding psychiatric disorders)

ANNEX 3: QUESTIONNAIRE AND DATA SHEET FROM RELATIVES (regarding conditions that are related to mitochondrial disorders)

B.8.

Construct a family tree including all possible relatives of the patient. Write the first name of each relative. Begin by asking about the kinship of the interviewed relative with the patient. Follow with the patient's father and mother, brother(s) and sister(s), son(s) and daughter(s), paternal grandfather and grandmother, maternal grandfather and grandmother, nephews and nieces, uncles and aunts and cousins.

B.9.

The following guide should be used to obtain information about the patient's family. The interviewer should be flexible in deciding what to ask and whether it is necessary to continue the interview with respect to a particular family member. The questions should be formulated for each relative to ensure that none is omitted. Obviously, use the appropriate name and gender. Start with first-degree relatives.

Please tell me whether any of the members of this pedigree has ever had schizophrenia or any other psychotic disorder.

Start asking about the patient's father and mother, then his/her brothers and sisters, sons and daughters, paternal grandfather and grandmother, maternal grandfather and grandmother, nephews and nieces, uncles and aunts and cousins.

B.10.

Now please tell me whether any of the pedigree members has ever had a serious mental illness, emotional problem or nervous breakdown?

The following questions should be used either for a general comment (if the relative does not identify any psychiatric problem/diagnoses in his/her relatives) or to investigate the specific psychiatric diagnoses (if there is evidence of psychopathology in a specific relative).

1. Has [any of your relatives/ (he/she)] ever seen a psychiatrist, psychologist or other health professional for a psychological or emotional problem?
2. What kind of problem?
3. Were he/she treated for the problem?
4. Has he/she received pharmacological or psychological treatment?
5. Were he/(she hospitalized?
6. How many times?
7. Do you know whether he/she has a specific psychiatric diagnosis?
8. Did he/she ever feel sad, blue, depressed or tired or have less energy?
9. Did he/she ever exhibit an abnormally elevated or irritable mood, arousal, energy level or reduced need for sleep?
10. Did he/she ever have effects of anxiety such as heart palpitations, chest pain, muscle weakness and tension, nausea, shortness of breath, stomach ache or headaches? Has he/she ever experienced a panic attack?
11. Did he/she ever have sensory perception (hearing, sight, smell, taste or touch) in the absence of external stimuli, extravagant or unreal beliefs or conduct disorganization?

B.11.

The following questionnaire should be used to obtain information regarding conditions related to mitochondrial disorders present in the pedigree. Start asking the interviewed relative about the presence of the conditions in themselves, the patient and other biological relatives (follow this order: the patient's father and mother, brothers and sisters, sons and daughters, paternal grandfather and grandmother, maternal grandfather and grandmother, nephews and nieces, uncles and aunts and cousins). Mark with a cross in the questionnaire table if the condition is present in the patient and/or the interviewed relative. If they are present in other relatives, record this information (the corresponding number of the condition) in the corresponding tables in ANNEX 3.

QUESTIONNAIRE

		Patient	Relative
1	What is your relationship with the patient? _____	XXXXXX	
2	What is your current age? ____/____ years. What is your birth date? ____/____/____	XXXXXX	XXXX XXXX
HEADACHES			
3	Have you suffered from ongoing headaches (including at least 5)? If no, skip to question #4.		
	If so, were the headaches usually associated with any of the following:	XXXXXX	XXXX XXXX
3a	Lasting between 4 and 72 hours each?		
3b	Occurring only on one side of your head?		
3c	Pulsating or throbbing?		
3d	Severe enough to change your usual daily activity?		
3e	Aggravated by walking on stairs or other similar routines?		
3f	Nausea and/or vomiting during the headache?		
3g	Increased pain with bright lights during the headache?		
3h	Increased pain with loud noises during the headache?		
3i	In the hour just prior to the onset of the headaches, did you experience any of the following: visual changes including flashes of light, tingling, numbness, weakness or speech difficulty?		
4	Have you ever been diagnosed with "migraine" by a physician?		
BOWEL FUNCTION			
5	Have you had ongoing problems with constipation for which you were treated with medications or diet?		
6	Have you had ongoing problems with diarrhea for which you were treated with medications or diet?		
7	In the last year, have you had abdominal pain or discomfort for at least 12 weeks (not necessarily in a row)? If no, skip to question #8.		
	If so, was it associated with any of the following:	XXXXXX	XXXX XXXX
7a	Change in stool consistency (softer, harder)?		
7b	Change in stooling frequency (more or less often)?		
7c	Relieved with defecation (stooling)?		
8	Have you ever been diagnosed with "irritable bowel" by a physician?		
9	Has a small portion of food made you feel full right away?		
10	Have you ever been diagnosed with "delayed gastric emptying" by a physician?		
11	Have you suffered from 5 or more similar episodes of nausea and vomiting? If no, skip to #12.		
11a	During these episodes, were you lethargic or sleepy?		
11b	Did the nausea and vomiting essentially go away between episodes?		
12	Have you frequently suffered from motion sickness in cars, boats or planes (at least 25% of trips)?		
SOFT TISSUES & FATIGUE			
13	At any time in your life, did you experience severe fatigue for 6 months or longer? If no, skip to #14.		
13a	Did the fatigue affect both physical and mental function?		
13b	Was the fatigue present at least half (50%) of the time?		
13c	Did you find it difficult to walk 5 blocks?		
13d	Was the fatigue severe enough to interfere with work or recreational activities?		
14	Have you ever been diagnosed with "chronic fatigue" or "Epstein-Barr" by a physician?		
15	Have you ever been diagnosed with "fibromyalgia" by a physician?		
16	Have you ever had any troublesome color change or swelling of any part of your body?		

17	Have your hands and/or feet frequently felt cold?			
18	Have you ever suffered from frequent and painful muscle cramps?			
18a	If you answered yes to #16, #17, or #18: At any given time, did it affect one side of the body more than the other?			
19	Have you ever been diagnosed with "Raynaud's" by a physician?			
20	Have you ever been diagnosed with "arthritis" by a physician?			
NERVES & BRAIN				
21	Have you ever had fainting spells?			
22	Have you ever had droopy eyelids?			
23	Have you ever had a seizure?			
24	Have you had frequent unexplained high or low body temperatures as measured by a thermometer?			
25	Have you had muscle weakness or muscle fatigue on exertion?			
26	Were you ever diagnosed with mental retardation?			
27	Have you ever been diagnosed with "attention deficit disorder" with or without "hyperactivity" ("ADD" or "ADHD") by a professional such as a physician or psychologist?			
28	Have you ever been tested and found to have a learning disability, including dyslexia?			
29	Have you ever been diagnosed with "autism", "autistic features" or "Asperger syndrome" by a professional such as a physician or a psychologist?			
MENTAL HEALTH				
30	Have you ever been diagnosed with "anxiety" or "anxiety disorder" by a professional such as a physician or a psychologist? If no, skip to #31.			
30a	Were you treated with medications for your anxiety?			
31	Have you ever been diagnosed with "schizophrenia" by a professional such as a physician or a psychologist?			
32	Have you ever had times when you had a lot of energy during which you did things that you regretted later (mania)?			
33	Have you ever been diagnosed with "bipolar disorder" or "manic-depression" by a professional such as a physician or a psychologist?			
34	Have you ever been diagnosed with "depression" by a professional such as a physician or a psychologist? If no, skip to #35.			
34a	Were you treated with medications for your depression?			
34b	Did your symptoms of depression last for more than 6 months?			
	While you were depressed, did you experience any of the following nearly every day:	XXXXXX	XXXX	XXXX
34c	Depressed mood (sadness)?			
34d	Less interest or pleasure in nearly all activities?			
34e	Substantial change in appetite and/or weight?			
34f	Substantially more or less sleep?			
34g	Faster or slower activity levels as observed by others?			
34h	Tiredness or loss of energy?			
34i	Felt worthless or inappropriately guilty?			
34j	Trouble thinking or concentrating?			
35	Have you ever been diagnosed with "panic attacks" by a professional such as a physician or a psychologist? If no, skip to #36.			
35a	Were you treated with medications for your panic attacks?			
EARS & EYES				
36	Have you ever suffered from hearing loss? If no, skip to #37.			
36a	If so, how old were you when hearing loss started?	XXXXXX	XXXX	XXXX
36b	Was the hearing loss worse in one ear compared to the other?			
37	Have you ever heard frequent ringing in your ears (tinnitus)?			
38	Have you had substantial problems with vision that was not correctable by glasses or contacts?			

39	Are you bothered by bright lights more than other people (not only during headaches)?			
40	Have you ever had cross-eyedness (strabismus)?			
HORMONES				
41	Do you generally have problems if you miss a meal? If no, skip to #42.			
41a	If so, what problems? _____	XXXXXX	XXXX	XXXX
42	Have you ever had hypoglycemia documented by a low blood sugar level?			
43	Have you ever been diagnosed with "hypothyroidism" by a physician?			
44	Have you ever been diagnosed with "diabetes" by a physician?			
45	Have you ever had growth hormone deficiency documented by laboratory testing?			
HEART & BLOOD VESSELS				
46	Have you ever suffered a heart attack?			
47	Have you ever suffered a stroke?			
48	Have you frequently felt your heart racing, even when you were not anxious?			
49	Have you ever been diagnosed with "tachycardia" or an abnormally high heart rate by a physician?			
50	Have you ever been diagnosed with "cardiomyopathy" by a physician?			
51	Have you ever been treated with diet or medications for high blood pressure?			
52	Have you ever been told your cholesterol level was high?			
OTHER				
53	Other than infections, have you ever had any kidney disease?			
54	On most nights, do you need to get out of bed in the middle of the night to urinate?			
55	Have you ever had cancer?			
56	Were you born with a birth defect that required therapy or surgery? If no, skip to #57.			
56a	If so, what birth defect? _____	XXXXXX	XXXX	XXXX
57	Have you ever been diagnosed with an immunodeficiency (decreased immune system) or have had severe or unusual infections?			
58	Have you ever been pregnant? If no, skip to #59			
58a	During any pregnancy, did you experience a substantial amount of nausea or vomiting? If no, skip to #59.			
58b	Was intravenous (iv) fluid needed because of nausea or vomiting?			
59	Have you ever had any significant medical problems not asked in this questionnaire? If no, skip to #60.			
59a	If so, what problems? _____	XXXXXX XXXXXX	XXXX XXXX	XXXX XXXX
60	Did any children in your family die suddenly from unknown causes? If no, skip to the end.			
60a	If so, at what age (months or years)? _____	XXXXXX	XXXX	XXXX
60b	How was this child related to you? _____	XXXXXX	XXXX	XXXX
60c	Was a diagnosis of sudden infant death syndrome (SIDS) or probable SIDS given?			

ANNEX 1:

Patient code: _____	DATA SHEET FROM PATIENTS		
Kinship	Schizophrenia (☒ yes/ ___ no)	Other psychotic disorder (☒ yes/ ___ no) Specify	Other psychiatric disorders (☒ yes/ ___ no) Specify
Father			
Mother			
Brother			
Sister			
Son ¹			
Daughter ¹			
Maternal grand-father			
Maternal grand-mother			
Paternal grand-father			
Paternal grand-mother			
Nephew (son of a brother) ¹			
Niece (daughter of a brother) ¹			
Nephew (son of a sister) ¹			
Niece (daughter of a sister) ¹			
Paternal uncle ¹			
Paternal aunt ¹			
Maternal uncle ¹			
Maternal aunt ¹			
Son of a maternal aunt ¹			
Daughter of a maternal aunt ¹			
Son of a maternal uncle ¹			
Daughter of a maternal uncle ¹			
Son of a paternal aunt ¹			
Daughter of a paternal aunt ¹			
Son of a paternal uncle ¹			
Daughter of a paternal uncle ¹			

¹ Indicate the number of individuals if more than one.

ANNEX 2:

Patient code: _____	DATA SHEET FROM RELATIVES (regarding psychiatric disorders)		
Kinship	Schizophrenia (⊗ yes/ __ no)	Other psychotic disorder (⊗ yes/ __ no) Specify	Other psychiatric disorders (⊗ yes/ __ no) Specify
Father			
Mother			
Brother			
Sister			
Son ¹			
Daughter ¹			
Maternal grand-father			
Maternal grand-mother			
Paternal grand-father			
Paternal grand-mother			
Nephew (son of a brother) ¹			
Niece (daughter of a brother) ¹			
Nephew (son of a sister) ¹			
Niece (daughter of a sister) ¹			
Paternal uncle ¹			
Paternal aunt ¹			
Maternal uncle ¹			
Maternal aunt ¹			
Son of a maternal aunt ¹			
Daughter of a maternal aunt ¹			
Son of a maternal uncle ¹			
Daughter of a maternal uncle ¹			
Son of a paternal aunt ¹			
Daughter of a paternal aunt ¹			
Son of a paternal uncle ¹			
Daughter of a paternal uncle ¹			

¹ Indicate the number of individuals if more than one.

**NEW EVIDENCE FOR THE INVOLVEMENT OF
MITOCHONDRIAL INHERITANCE IN SCHIZOPHRENIA:
RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL STUDY EVALUATING
THE RISK OF ILLNESS IN RELATIVES OF SCHIZOPHRENIA
PATIENTS.**

B. Verge, Y. Alonso, C. Miralles, J. Valero, E. Vilella, R.G. Boles, and L. Martorell

Journal of Clinical Psychiatry, 2012

La evidencia científica, sugiere que el ADNmt puede tener un papel relevante en la esquizofrenia. Si fuese así, es de esperar que los familiares que comparten el ADNmt con un paciente esquizofrénico, presenten con más frecuencia esquizofrenia, y otras características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales, en comparación con los familiares que no comparten este material genético.

Para demostrar esta hipótesis, se entrevistaron 100 pacientes que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia, y a 147 de sus familiares de primer grado, con el objetivo de recoger información clínica de toda la genealogía. Se obtuvieron datos clínicos, sociodemográficos y de hábitos tóxicos de los pacientes. Para obtener información sobre las enfermedades psiquiátricas presentes en las genealogías, se utilizó una guía de preguntas a los pacientes y a los familiares; y la información obtenida se contrastó con los datos de la historia clínica. Para recoger las características clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales se utilizó un cuestionario, que previamente había sido utilizado en estudios para identificar la herencia materna de trastornos con sospecha de disfunción mitocondrial. Se obtuvieron datos de 2.391 familiares que se clasificaron según si compartían o no el ADNmt con el paciente.

Se comparó la frecuencia de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos en los familiares, según si compartían o no el ADNmt con el paciente, utilizando tablas de

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

contingencia de 2x2. Los datos de hombres y mujeres, también se analizaron por separado para evitar sesgos de género. También se compararon las características clínicas entre: familiares que compartían el ADNmt con el paciente vs. los que no lo compartían, madres vs. padres, abuelas maternas vs. abuelas paternas y, por último, para evitar falsos positivos, abuelos paternos vs. abuelos maternos. Los datos se analizaron con los programas SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) y EpiInfo 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia) y los valores estadísticos utilizados fueron el chi cuadrado, la odds ratio (OR) y el intervalos de confianza (IC).

Los resultados del estudio pueden agruparse en 3 bloques:

1. Patrón de herencia de esquizofrenia.
 - a. 37 pacientes presentaron esquizofrenia familiar, es decir, tenían uno o más familiares de primer o segundo grado con diagnóstico de esquizofrenia:
 - 17 con patrón de herencia aparentemente materna (todos los familiares con diagnóstico de esquizofrenia compartían el ADNmt con el paciente).
 - 20 sin patrón de herencia materna, aunque 12 de ellos tenían un familiar esquizofrénico que sí compartía el ADNmt con el paciente.
 - b. 63 presentaban esquizofrenia esporádica, es decir, ningún familiar presentaba este diagnóstico.

2. Riesgo de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos en familiares.
 - a. Los familiares que compartían el ADNmt con un paciente de esquizofrenia, tenían más riesgo de presentar esquizofrenia, que los familiares que no lo compartían (OR=3,05; IC 95%, 1,65-5,72; P<0,001). Entre estos, los hombres (OR=3,56; IC 95%, 1,57-8,24; P<0,001) tenían más riesgo que las mujeres (OR=2,86; IC 95%, 1,10-8,75; P=0,02).
 - b. Las mujeres que compartían el ADNmt con un paciente, tenían mayor riesgo de presentar depresión (OR=10,19; IC 95%, 4,07-32,80; P<0,001), crisis de ansiedad (OR=15,52; IC 95%, 2,41-643,6; P<0,001) y otros trastornos de ansiedad (OR=4,14; IC 95%, 1,84-9,71; P<0,001). Los hombres que compartían el ADNmt con un paciente, no tenían mayor riesgo significativo de presentar otras enfermedades psiquiátricas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. Riesgo de características clínicas asociadas a trastornos mitocondriales en familiares.
 - a. Las mujeres que compartían el ADNmt con un paciente, presentaron con más frecuencia características clínicas asociadas a trastornos mitocondriales, comparado a las mujeres que no compartían el ADNmt. Los más frecuentes fueron la disautonomía, estreñimiento, cefalea, alteraciones visuales no corregibles con lentes, hipertensión, cinetosis, artritis, debilidad muscular e hipercolesterolemia.
 - b. Los hombres que no compartían el ADNmt con el paciente, presentaron con más frecuencia, características clínicas asociadas a trastornos mitocondriales que los hombres, que sí lo compartían. Los más frecuentes fueron el cáncer, cardiopatía, accidente vascular cerebral, diabetes, estreñimiento, alteraciones visuales no corregibles con lentes, demencia e hipertensión.
 - c. Las abuelas maternas presentaron más estreñimiento y cinetosis, que las abuelas paternas. Sin embargo, los abuelos maternos y paternos, no presentaron diferencias en ninguna de las características clínicas.

ARTÍCULO 3

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

Clinical conditions associated with mitochondrial disorders in schizophrenia

Begoña Verge, M.D., M.Sc.; Alba Valiente, M.D., M.Sc.; Yolanda Alonso, M.D., Ph.D.; Elisabet Vilella, B.Sc., Ph.D.; Lourdes Martorell, B.Sc., Ph.D.

The present pilot study investigated whether the clinical conditions commonly associated with mitochondrial disorders were more prevalent in schizophrenia patients than in control subjects. The authors found that chronic fatigue, seizures, constipation and diabetes were significantly more prevalent in patients.

The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2015; submitted

Schizophrenia is currently considered a highly polygenic disorder, and more than 100 common and at least 11 rare risk variants have been associated with the disorder. However, the aetiology is poorly understood, and it is likely that hundreds or even thousands of yet-unknown genetic variants interacting with environmental factors are involved in disease development¹.

Therefore, several molecular pathways with distinct aetiological bases may give rise to schizophrenia spectrum disorder. Evidence indicates that changes in synaptic, mitochondrial, immune system, gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic and oligodendrocytic messenger RNA contribute to these molecular pathways². Mitochondria play a key role in neurodevelopment and neuronal functions because they regulate cellular energy, calcium homeostasis, redox signalling and apoptotic cell death. Mitochondrial dysfunction has been widely described in schizophrenia, although it is not yet clear whether it is a primary cause or secondary response to damage³. Previous studies have investigated whether mitochondrial diseases are comorbid with psychotic illness^{4, 5}. The present pilot study investigated whether the clinical conditions commonly associated with mitochondrial disorders are more prevalent in schizophrenia patients than in control subjects.

METHODS

Subjects

The participants were 145 schizophrenic unrelated patients diagnosed using the DSM-IV criteria, including 103 males and 42 females of self-reported

Hospital Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, CIBERSAM. Research Unit. Ctra. de l'Institut Pere Mata, s/n, 43206 Reus, Catalonia, Spain. Send correspondence to: Lourdes Martorell; e-mail: lourdes.martorell@urv.cat

European descent aged 19 to 72 years (mean age 41.2 [SD 11.8] and 44.5 [SD 12.4] years, respectively) and 112 control subjects of European descent who reported no personal or familial history of affective or psychotic disorders, including 50 males and 62 females aged 21 to 72 years (mean age 43.3 [SD 12.0] and 41.7 [SD 11.0] years, respectively). No statistically significant differences in age were observed between the male patients and male controls ($t=0.010$; $df=151$; $P=0.314$) or between the female patients and female controls ($t=1.196$; $df=102$; $P=0.235$).

Procedures

Both the patients and controls completed a direct interview to provide clinical, sociodemographic, and drug consumption information and information regarding clinical conditions commonly associated with mitochondrial disorders using a previously developed questionnaire^{6, 7}. These conditions include migraine headaches, peripheral neurovascular disorders, gastrointestinal dysmotility, neurological disorders, cardiac abnormalities, skeletal muscle disorders, endocrine disorders, and constitutional disorders. The study subjects were schizophrenia patients diagnosed according to the DSM-IV criteria who attended the Hospital Universitari Institut Pere Mata in Reus, Catalonia, Spain and the controls were staff members. All participants provided written informed consent prior to their

inclusion in the study, and the Ethics Committee approved the study in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Statistical analyses

The prevalence of mitochondrial conditions in the patients and controls was compared using the chi-square analysis, and the ages of the groups were compared using Student's *t*-test with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). These factors were compared for the overall sample and for the sample stratified by gender. A *P* value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

Table 1 shows the prevalence of conditions commonly associated with mitochondrial disorders in the schizophrenia patients and healthy subjects. We reported only the conditions that occurred in 5% or more of the schizophrenia patients. Among the males, constipation and diabetes were more common in the schizophrenia patients than in the control subjects; among the females, chronic fatigue was more common in the schizophrenia patients than in the controls. When gender was not taken into account, the schizophrenia subjects exhibited significantly more chronic fatigue and seizures than the control subjects did. Diabetes was more common among the patients than the

TABLE 1. Frequency (N, (%)) of clinical conditions commonly associated with mitochondrial disorders in schizophrenia patients and control subjects.

	Males				Females				Total			
	SCH N=103	Control N=50	χ^2	p	SCH N=42	Control N=62	χ^2	p	SCH N=145	Control N=112	χ^2	p
Persistent headache	12 (11.7)	7 (14.0)	0.171	0.679	10 (23.8)	23 (37.1)	2.041	0.153	22 (15.2)	30 (26.8)	5.280	0.022
Migraine	8 (7.8)	3 (6.0)	0.156	0.692	5 (11.9)	10 (16.1)	0.362	0.547	13 (9.0)	13 (11.6)	0.485	0.486
Constipation	24 (23.3)	3 (6.0)	6.887	0.009	11 (26.2)	16 (25.8)	0.002	0.965	35 (24.1)	19 (17.0)	1.959	0.162
Diarrhoea	6 (5.8)	2 (4.0)	0.225	0.635	3 (7.1)	1 (1.6)	2.051	0.152	9 (6.2)	3 (2.7)	1.760	0.185
Motion Sickness	10 (9.7)	6 (12.0)	0.189	0.664	6 (14.3)	10 (16.1)	0.065	0.798	16 (11.0)	16 (14.3)	0.613	0.434
Chronic fatigue	4 (3.9)	0	1.981	0.159	4 (9.5)	0	6.082	0.014	8 (5.5)	0	6.353	0.012
Seizures	6 (5.8)	0	3.012	0.083	2 (4.8)	0	2.981	0.084	8 (5.5)	0	6.353	0.012
Muscle weakness	7 (6.8)	6 (12.0)	1.172	0.279	2 (4.8)	10 (16.1)	3.139	0.076	9 (6.2)	16 (14.3)	4.697	0.030
Deafness	5 (4.9)	8 (16.0)	5.378	0.020	4 (9.5)	4 (6.5)	0.330	0.566	9 (6.2)	12 (10.7)	1.711	0.191
Strabismus	6 (5.8)	7 (14.0)	2.893	0.089	2 (4.8)	4 (6.5)	0.130	0.718	8 (5.5)	11 (9.8)	1.710	0.191
Diabetes	8 (7.8)	0	4.071	0.044	2 (4.8)	2 (3.2)	0.158	0.691	10 (6.9)	2 (1.8)	3.694	0.055
Hypertension	6 (5.8)	7 (14.0)	2.893	0.089	4 (9.5)	4 (6.5)	0.330	0.566	10 (6.9)	11 (9.8)	0.720	0.396
Hyperlipidaemia	19 (18.4)	9 (18.0)	0.004	0.947	8 (19.0)	14 (22.6)	0.187	0.665	27 (18.6)	23 (20.5)	0.148	0.701

Conditions with a significantly higher frequency in schizophrenia patients than in control subjects are noted in bold face

controls; however, the difference fell short of statistical significance.

DISCUSSION

Mitochondrial disorders are complex diseases caused by either mitochondrial DNA or nuclear DNA mutations, which produce mitochondrial defects that can affect cells in any organ system, thereby producing a wide variety of symptoms⁸. Fatigue and seizures have been reported in patients with mitochondrial disorders^{9, 10}. The present study found that chronic fatigue and seizures, both of which are associated with mitochondrial dysfunction^{11, 12}, were present in 6% of schizophrenia patients and in no control subjects. Diabetes and constipation were also more common among the male schizophrenia patients than the male controls; again, endocrine system and gastro-intestinal problems have been reported in mitochondrial disorders^{13, 14}. It is worth mentioning that constipation was more common among the male schizophrenia patients compared with the male controls because the female patients and female controls had the same high rate of constipation (26%). Because significant comorbidity and mortality is present in schizophrenia, a recent study compared the physical comorbidity of several conditions between patients with and without schizophrenia who were admitted to general hospitals. The study identified

many conditions that were more common in the schizophrenia patients than in the non-schizophrenic subjects, including constipation, type 2 diabetes, and epilepsy. Likewise, these diseases were also more prevalent among the schizophrenic patients than among the controls in the present study. Interestingly, in that recent study, hypertension and hyperlipidaemia were less prevalent in the schizophrenia group than in the controls; we also found a lower frequency of these conditions in the schizophrenia group in our study¹⁵. Several factors can contribute to the high comorbidity of several physical and mental conditions, including the severity of schizophrenia itself, the lack of physical activity, tobacco use, drug and alcohol use, and antipsychotic treatment. Nonetheless, comorbidity in schizophrenia could result from multi-systemic rather than single-organ abnormalities. In this sense, there is growing evidence that mitochondrial dysfunction could play a main role in schizophrenia. Among the conditions commonly associated with mitochondrial disorders, we identified constipation, seizures, chronic fatigue and diabetes as more prevalent in schizophrenia patients than in controls. It is worth mentioning that constipation and diabetes may be caused by neuroleptic treatment; however, hypertension and hypercholesterolemia are also adverse effects of antipsychotic medication, and these conditions were not more

common in schizophrenia patients than in controls. Although the low proportion of male controls and the sample size may be limitations of the present study and although we could be reporting false positive or false negative results for some conditions, our results provide further evidence that mitochondrial dysfunction may be present in schizophrenia. Nonetheless, further studies are needed to

understand the role of the mitochondria and mitochondrial dysfunction in schizophrenia.

Acknowledgments:

Supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. Grant PS09/01052, PI12/08845 and European Regional Development Fund (FEDER).

References

1. Kavanagh DH, Tansey KE, O'Donovan MC, et al: Schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20:72–76
2. Horváth S, Mirmics K: Schizophrenia as a disorder of molecular pathways. *Biol Psychiatry* 2015; 77:22–28
3. Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, et al: Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 48:10–21
4. Verge B, Alonso Y, Valero J, et al: Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011; 26:45–56
5. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, et al: The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:506–512
6. Burnett BB, Gardner A, Boles RG: Mitochondrial inheritance in depression, dysmotility and migraine? *J Affect Disord* 2005; 88:109–116
7. Verge B, Alonso Y, Miralles C, et al: New evidence for the involvement of mitochondrial inheritance in schizophrenia: results from a cross-sectional study evaluating the risk of illness in relatives of schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:684–690
8. Chinnery PF: Mitochondrial Disorders Overview, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle; 1993-2015. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301403>)
9. Mancuso M, Angelini C, Bertini E, et al: Fatigue and exercise intolerance in mitochondrial diseases. Literature revision and experience of the Italian Network of mitochondrial diseases. *Neuromuscul Dis* 2012; 22 Suppl 3:S226–229
10. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S: Mitochondrial epilepsy in pediatric and adult patients. *Acta Neurol Scand* 2013; 128:141–152
11. Morris G, Maes M: Mitochondrial dysfunctions in Myalgic Encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis* 2013; 29:19–36
12. Zsurka G, Kunz WS: Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis. *Lancet. Neurol* 2015; 14:956–966
13. Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, et al: Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 379:2–11
14. Rahman S: Gastrointestinal and hepatic manifestations of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:659–673
15. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, et al: Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264:3–28

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

CLINICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH MITOCHONDRIAL DISORDERS IN SCHIZOPHRENIA

B. Verge, A. Valiente, Y. Alonso, E. Vilella, L. Martorell

The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2015 (submitted)

Este estudio se basa en la evidencia, de que la esquizofrenia es hoy considerada un síndrome muy poligénico, en el que ya se han identificado distintas variantes de riesgo, que participan en distintas funciones celulares y distintas vías moleculares, en las cuales participa la mitocondria. La mitocondria tiene un papel importante en el neurodesarrollo y en las funciones neuronales, ya que actúa como: regulador de la energía celular, la homeostasis del calcio, los procesos redox y la apoptosis. Además, la disfunción mitocondrial ha sido descrita en la esquizofrenia, y se han identificado síntomas psicóticos en pacientes que presentaban enfermedades mitocondriales. Por consiguiente, este estudio pretende confirmar la hipótesis de que, debido a la implicación de la mitocondria en la esquizofrenia, los pacientes con este diagnóstico, presentarán mayor frecuencia de condiciones clínicas comúnmente asociadas a trastornos mitocondriales, que un grupo control; caracterizado por no presentar antecedentes personales ni familiares de trastornos psicóticos o afectivos.

Los participantes en este estudio fueron 145 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, 103 hombres y 42 mujeres, de entre 19 y 72 años. El grupo control constaba de 112 sujetos, 50 hombres y 62 mujeres, de entre 21 y 72 años, sin antecedentes personales ni familiares de trastornos afectivos ni psicóticos. Ambos grupos respondieron un cuestionario sobre datos clínicos, socio demográfico, uso de sustancias y la presencia de condiciones comúnmente asociadas con los trastornos mitocondriales. Mediante la prueba de *chi cuadrado*, se compararon las frecuencias entre pacientes y controles en toda la muestra, y también estratificada por sexo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los principales resultados del estudio fueron:

- La fatiga crónica y las crisis epilépticas, estaban presentes en un 6% de los pacientes, y en ninguno de los sujetos control. La comparación de frecuencias destacó que éstas eran estadísticamente significativas, $P=0,012$ en ambos casos.
- En el conjunto de la muestra, los resultados de la comparación estadística para la diabetes fueron casi significativos, con una frecuencia del 6,9% en pacientes versus un 1,8%, $P=0,055$.
- En el grupo de los hombres, el estreñimiento y la diabetes eran más frecuentes en pacientes que en controles. La frecuencia de estreñimiento en pacientes, fue del 23,3% vs. 6% en controles, $P=0,009$. La frecuencia de diabetes en pacientes, fue del 7,8% y 0% en controles, $P=0,044$.

DISCUSIÓN GLOBAL

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

DISCUSIÓN GLOBAL

Quando se inició el trabajo de esta tesis doctoral, los estudios genéticos habían aportado resultados muy discretos y sugerían que la esquizofrenia era una enfermedad compleja, con una baja penetrancia y altamente poligénica (International Schizophrenia Consortium et al., 2009). Se había estimado que la esquizofrenia presentaba una heredabilidad del 81% y, por consiguiente, los factores genéticos tenían un papel relevante; y la mayoría de los estudios genéticos se habían realizado en el ADNn. Anteriormente ya se había hipotetizado sobre la disfunción mitocondrial en la esquizofrenia (Ben-Shachar, 2002) y algunos estudios, incluido el de nuestro grupo (Martorell et al., 2006, 1999), habían sugerido la herencia materna como posible mecanismo etiológico implicado en el desarrollo de la enfermedad. Por todo ello decidimos realizar una revisión bibliográfica de las evidencias existentes hasta entonces sobre la implicación del ADNmt en la esquizofrenia. Se recogieron las principales características del ADNmt, las enfermedades que estaban causadas por mutaciones en esta molécula y las características que presentaban, y las evidencias que existían de la posible implicación del ADNmt en la esquizofrenia.

Evidencias de disfunción mitocondrial en la esquizofrenia

Alteraciones morfológicas. Diversos estudios habían identificado alteraciones morfológicas relacionadas con el tamaño y la densidad mitocondrial en neutrófilos (Inuwa et al., 2005; Naneishvili and Zurabashvili, 1976), linfocitos (Uranova et al., 2007), neuronas (Kolomeets and Uranova, 1999; Kung and Roberts, 1999; Somerville et al., 2011), oligodendrocitos (Uranova et al., 2001) y astrocitos (Kolomeets and Uranova, 2010). Recientemente se ha confirmado que la densidad mitocondrial en los terminales axonales y somas de las neuronas de las capas 5/6 es menor en pacientes de esquizofrenia que en sujetos control y esto sugiere una

DISCUSIÓN GLOBAL

disminución en la eficiencia sináptica cortical que puede tener impacto en las funciones cognitivas (Roberts et al., 2015).

Alteraciones del metabolismo energético cerebral. La mayoría de los estudios que han analizado el metabolismo energético cerebral han identificado una disminución en el córtex frontal de pacientes con esquizofrenia en comparación con controles. Por este motivo, se incorporó el término hipofrontalidad, o disminución del riego sanguíneo en el córtex prefrontal, relacionado con la enfermedad. Esta disminución también se ha descrito en otras regiones cerebrales como el lóbulo temporal, el tálamo y los ganglios de la base (revisado en Ben-Shachar, 2009, 2002). Recientemente, se ha propuesto desde el punto de vista evolutivo que el neocórtex ha realizado una rápida evolución con procesos altamente dependientes de la energía como la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y el estrés oxidativo. Por este motivo, la esquizofrenia podría explicarse como un fracaso de la función mitocondrial para dar soporte a estos procesos que sostienen las funciones humanas más sofisticadas como la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas o las emociones (Gonçalves et al., 2015).

Evidencias de herencia materna en la esquizofrenia

Si bien no existe un único patrón de herencia, diversos estudios con distintas aproximaciones han sugerido que la herencia materna podría estar implicada en la esquizofrenia. Algunos de ellos reportan que los familiares de una paciente, mujer, presentan mayor riesgo que los familiares de un paciente, hombre (Goldstein et al., 1992; Maier et al., 1993; Shimizu et al., 1987; Swerdlow et al., 1999; Wolyniec et al., 1992); otros, que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor si la madre es la afectada que si es el padre (Gottesman and Bertelsen, 1989). Los estudios genéticos en pacientes con aparente herencia materna han identificado algunas variantes que aparentemente podrían conferir patogenicidad pero ésta no ha podido demostrarse (Ichikawa et al., 2012; Martorell et al., 2006; Torrell et al., 2014).

Comorbilidad de trastornos mitocondriales por mutaciones en el ADNmt y esquizofrenia

Los trastornos mitocondriales presentan una gran variabilidad en la edad de inicio, en la presentación de los síntomas y en la progresión de la enfermedad. Esto es debido a la característica de la heteroplasmia, presencia de distintas moléculas de

ADNmt en una célula. Moléculas de ADNmt con una determinada mutación pueden derivar a estar presentes en un determinado tejido u órgano y en un determinado porcentaje. Cuando estas mutaciones se presentan en el cerebro pueden presentarse los siguientes síntomas: retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, autismo, demencia, convulsiones, epilepsia, parálisis cerebral atípica, migraña atípica, accidente cerebrovascular, espasticidad, trastornos neuropsiquiátricos, alteraciones extrapiramidales, disfunción bulbar, déficits neuropsicológicos, mioclonía, y otros trastornos del movimiento (Finsterer, 2006; Gropman, 2004). Si bien la literatura científica hace énfasis en esta elevada comorbilidad de esquizofrenia o síntomas asociados a la esquizofrenia y trastorno mitocondrial no puede descartarse que ésta sea debida a la elevada prevalencia de la esquizofrenia en la población.

Por todas estas evidencias, disfunción mitocondrial, herencia materna y comorbilidad entre trastornos mitocondriales y esquizofrenia, se han realizado numerosos estudios sobre el ADNmt en relación a la enfermedad.

Estudios de variantes del ADNmt

Después de los primeros estudios que secuenciaron el ADNmt de pacientes de esquizofrenia buscando mutaciones que pudiesen estar asociadas o ser causantes de la enfermedad (realizados durante la última década de los 90 y la primera del 2000). Estudios recientes han seguido investigando la presencia de variantes en el ADNmt. En este sentido, se han identificado variantes de riesgo a presentar esquizofrenia en los genes *MT-ND5*, *MT-CYB* o *MT-RNR2* (Hudson et al., 2014), y en los genes *MT-CO1*, *MT-CO2* y *MT-CO3* (Ichikawa et al., 2012). Otras variantes, como la T195C en la región no codificante, podrían conferir protección sobre la esquizofrenia (Sequeira et al., 2012a). Nuestro grupo de investigación ha identificado recientemente que las variantes 1811A>G en el gen *MT-RNR2* y 9110T>C (Ile195Thr) en el gen *MT-ATP6* se presentan con más frecuencia en pacientes con esquizofrenia que en sujetos control, pero no ha podido demostrarse que estas variantes tuviesen repercusiones clínicas ni funcionales (Torrell et al., 2014) con lo que se considera que algunas de las variantes encontradas podrían ser sólo variaciones comunes de distintos haplogrupos.

DISCUSIÓN GLOBAL

Estudios de haplogrupos de ADNmt

Los estudios de haplogrupos también han identificado resultados contradictorios. Los haplogrupos B5a (Zhang et al., 2014) y U5, U5a, U5a1 y N1a1 (Hudson et al., 2014) se han asociado a un aumento del riesgo de presentar esquizofrenia, y el haplogrupo N9a sería de protección frente a la enfermedad (Wang et al., 2013). Otros estudios, incluidos algunos realizados en nuestro grupo, no han identificado ninguna asociación de riesgo o protección (Fachal et al., 2015; Mosquera-Miguel et al., 2012; Torrell et al., 2014).

Estudios de deleciones del ADNmt

Con la edad el ADNmt sufre deleciones, como la deleción común de 4.977 pares de bases que, en tejidos post-mitóticos como el SNC, se acumulan en las mitocondrias de distintas áreas cerebrales. Son varios los estudios que desde hace años (Cavelier et al., 1995) hasta la actualidad han analizado la presencia de esta deleción en el cerebro postmortem de pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere un mal funcionamiento de la mitocondria en estos casos (Mamdani et al., 2014; Sequeira et al., 2012b).

A parte de las células cerebrales, otros estudios se han interesado por el análisis del ADNmt en células musculares de pacientes con síntomas psiquiátricos, entre los que figura la psicosis, además de síntomas de miopatía. Los autores sugieren que la presencia de deleciones del ADNmt en el músculo de estos pacientes impactarían en las vías moleculares que inducen las alteraciones mitocondriales y estas estarían también implicadas en las características psiquiátricas de estos pacientes (Kato et al., 2011).

Estudios de expresión génica del ADNmt

Únicamente dos estudios han cuantificado la expresión de genes mitocondriales en tejido postmortem de pacientes de esquizofrenia y sujetos control sin identificar diferencias significativas entre ambos (Shao et al., 2008; Torrell et al., 2013).

La disfunción mitocondrial sigue siendo un tema de interés en el ámbito psiquiátrico. Debido a que los pacientes con un trastorno mitocondrial pueden presentar síntomas psiquiátricos primarios como depresión, alteraciones cognitivas, psicosis y ansiedad, se recomienda a los psiquiatras que mantengan el nivel de sospecha de trastorno mitocondrial en sus pacientes (Anglin et al., 2012a, 2012b).

En los últimos años, avances en el conocimiento de la fisiopatología de la mitocondria han revelado la importancia de ésta en la susceptibilidad al daño cerebral por el papel que juega en el neurodesarrollo, la poda sináptica y la recuperación tras lesiones cerebrales agudas, además de participar en la respuesta inmunitaria (Hagberg et al., 2014), lo que apoya las evidencias de que la base de las alteraciones sinápticas y cambios atróficos observados en la esquizofrenia estén relacionados con la disfunción mitocondrial (Manji et al., 2012) pudiendo ser la sintomatología psiquiátrica la primera manifestación de un trastorno mitocondrial subyacente (Anglin et al., 2012a).

Riesgo de esquizofrenia en familiares

Hasta la fecha, nuestro estudio es el único que ha comparado la presencia de esquizofrenia en los familiares, tanto de primer como de segundo grado, de un paciente de esquizofrenia teniendo en cuenta la herencia del ADNmt. Los resultados apoyan la hipótesis de que el ADNmt podría estar relacionado con la esquizofrenia. Aunque no analizamos directamente el material genético, sí se ha podido objetivar que la esquizofrenia se presenta con más frecuencia entre los familiares que comparten el ADNmt con un paciente.

El presente estudio identificó que los familiares que compartían el ADNmt con un paciente con esquizofrenia tenían mayor riesgo de presentar la enfermedad que los familiares que no lo compartían. Identificamos también un mayor riesgo en los hombres que en las mujeres. Concretamente, los hombres que compartían el ADNmt con un paciente tenían 3,6 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad y las mujeres 2,9 veces más riesgo que los respectivos familiares que no compartían el ADNmt con el paciente.

El número de familiares de la muestra que pertenecían a uno u otro género era muy similar, el 50,5% eran hombres y el 49,5% mujeres. Del mismo modo también era bastante similar el número de familiares que compartía el ADNmt con el paciente con esquizofrenia y el que no lo compartía, representando un 45,6% y un 54,4% de los familiares, respectivamente. De hecho, el número de mujeres que compartían ADNmt con un paciente representaba un 54,4% del total de mujeres y,

DISCUSIÓN GLOBAL

en el caso de los hombres, un 36,7% del total de hombres. Por este motivo consideramos que el número de sujetos de los grupos comparados no estaría influyendo en las diferencias estadísticas observadas.

Algunos estudios previos al nuestro habían observado mayor riesgo de presentar esquizofrenia entre los familiares de primer grado de un paciente esquizofrénico (Shimizu et al., 1987; Wolynec et al., 1992). En ambos estudios identificaron que el riesgo en los familiares era mayor si el paciente era mujer que si era hombre, lo que apoyaría la posibilidad de que hubiese una transmisión materna. Más recientemente se ha sugerido que la alteración del transporte de tirosina a través de la membrana de los fibroblastos, asociado en un estudio previo a esquizofrenia con función cognitiva disminuida, podía ser un marcador biológico de un subgrupo de esquizofrenia que se transmitiría por herencia materna ya que se objetivó una correlación significativa de transmisión de esta alteración entre las madres y los pacientes de esquizofrenia, no así entre los padres y los pacientes (Flyckt et al., 2011). También se ha encontrado patrón de herencia materna en la co-segregación de las mutaciones 8027G>A (Ala148Thr) y 7673A>G (Ile30Val), la primera considerada específica de esquizofrenia (Ueno et al., 2009), encontradas en una paciente de esquizofrenia y sus tres hijos. Uno de los hijos padecía esquizofrenia, otra hija estaba diagnosticada de distimia y los tres nietos, de los que no se disponía de estudio genético, presentaban trastorno de adaptación que les impedía mantener una correcta escolarización (Ichikawa et al., 2012).

Riesgo de otras enfermedades psiquiátricas en familiares

En el estudio también se evaluó el número de familiares que presentaban otra enfermedad psiquiátrica y se compararon las frecuencias de los que presentaban un determinado trastorno mental respecto a los que no, según si compartían o no el ADNmt con un paciente de esquizofrenia. Los familiares del género masculino que compartían ADNmt con un paciente de esquizofrenia no presentaron riesgo de padecer otro trastorno psiquiátrico a diferencia de lo que ocurría con los familiares del género femenino. Las mujeres que compartían el ADNmt con un paciente con diagnóstico de esquizofrenia presentaban 10 veces más riesgo de padecer depresión unipolar que las que no lo compartían, 15 veces más riesgo de padecer una crisis de pánico, y 4 veces más riesgo de presentar otro trastorno de ansiedad. Los estudios epidemiológicos constatan que estos trastornos son el doble de frecuentes en mujeres que en hombres (Faravelli et al., 2013; Schuch et al., 2014). En nuestra muestra también encontramos que en el grupo de mujeres es

más frecuente la depresión y los trastornos de ansiedad, presentándose en un 10% de mujeres, en comparación al grupo de hombres en el que estos trastornos se presentan sólo en un 3% de los casos. El bajo número de familiares del género masculino que presentaban depresión o ansiedad en nuestro estudio podría no ser suficiente para poder identificar diferencias estadísticamente significativas en este grupo. Por otra parte, el sesgo de género es bien reconocido pero poco entendido en los trastornos mitocondriales. Un ejemplo es la neuropatía óptica hereditaria de Leber, en la que los hombres portadores de mutaciones en los genes mitocondriales presentan 4 veces más probabilidad de desarrollar ceguera que las mujeres portadoras. Se ha propuesto que un gen modificador nuclear podría producir variaciones sutiles a nivel anatómico, hormonal o fisiológico entre hombres y mujeres e interactuaría con mutaciones o variantes del ADNmt influenciando la expresión clínica de la enfermedad (Yu-Wai-Man and Chinnery, 2013; Yu-Wai-Man et al., 2008). También se ha reportado una cierta herencia materna en el desarrollo de la depresión al analizar familias de pacientes que presentaban depresión recurrente de inicio temprano (Bergemann and Boles, 2010).

Un gran número de estudios ha indicado que el ADNmt puede estar implicado en el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión. A nivel clínico se ha observado reiteradamente una alta incidencia de ansiedad y depresión entre los pacientes con trastorno mitocondrial (Fattal et al., 2007; Mancuso et al., 2013) y entre los familiares de la línea materna de pacientes con trastorno mitocondrial, supuestamente heredado de la madre (Boles et al., 2005b). También se ha observado mayor presencia de sintomatología asociada a trastornos mitocondriales, que pueden confundirse con somatizaciones o trastornos psicósomáticos, en pacientes con depresión (Gardner and Boles, 2008a), planteando la hipótesis de que las mismas variantes de la secuencia del ADNmt que predisponen a los miembros de la familia a desarrollar un trastorno mitocondrial también les predisponen a presentar un trastorno psiquiátrico (Boles et al., 2005a).

La mutación *MT-TL1 3243 A>G* presente en distintos síndromes mitocondriales ha sido asociada a síntomas depresivos (Jou et al., 2009). De igual modo, los trastornos depresivos se han asociado a la mutación *MT-TK 8344 A>G* en pacientes con síndrome MERRF, y se ha identificado depresión mayor en pacientes pediátricos que presentaban mutaciones en *MT-ND1*, *MT-TK* y la delección común de 4.977 pares de bases en el ADNmt habiéndose planteado la hipótesis de que el metabolismo energético anormal del sistema nervioso central de estos pacientes

DISCUSIÓN GLOBAL

era la causa subyacente también del trastorno depresivo (Koene et al., 2009). Los estudios de imágenes de resonancia magnética funcional han identificado alteraciones mitocondriales en distintas áreas cerebrales de pacientes que presentaban depresión (Gardner et al., 2008; Rezin et al., 2009).

La función mitocondrial en músculo correlaciona con los síntomas somáticos presentes en pacientes con trastorno depresivo mayor, sugiriendo una vez más que una deficiencia energética puede predisponer tanto a trastornos somáticos como del estado de ánimo (Gardner and Boles, 2008b).

Riesgo de manifestaciones clínicas de enfermedad mitocondrial en familiares

Si existe comorbilidad de síntomas psiquiátricos en pacientes con un trastorno mitocondrial puede plantearse la hipótesis de que los pacientes con trastornos psiquiátricos presenten características clínicas asociadas a los trastornos mitocondriales. En este estudio se evaluó la presencia de estas características en los familiares de esquizofrenia y se compararon entre los familiares que compartían y los que no compartían el ADNmt con los pacientes. La mayoría de las manifestaciones clínicas asociadas a las enfermedades mitocondriales presentes entre los familiares de pacientes con esquizofrenia eran más frecuentes en las madres, que comparten el ADNmt con el paciente, que en los padres, que no comparten este material genético. Y también eran más frecuentes en las mujeres que compartían el ADNmt con el paciente que en las que no lo compartían. Cefalea, estreñimiento, cinetosis, fibromialgia, disautonomía, artritis y debilidad muscular fueron significativamente más frecuentes en las madres que en los padres. Dentro del grupo de todos los familiares del género femenino, las mujeres que compartían el ADNmt con el paciente de esquizofrenia presentaban con mayor frecuencia cefalea, migraña, estreñimiento, dolor abdominal, cinetosis, fatiga severa, fibromialgia, disautonomía, artritis, debilidad muscular, sordera, alteraciones visuales, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades renales, hipotiroidismo, diabetes y demencia.

Las mujeres tienen mayor prevalencia de dolor crónico, depresión, fibromialgia, artritis/reumatismo, problemas de espalda, migraña y mayor severidad del dolor que los hombres (Munce and Stewart, 2007). Por este motivo, las diferencias que hemos identificado en la frecuencia de las características asociadas a las enfermedades mitocondriales entre las madres y los padres pueden ser debidas a

las diferencias de género y no tener relación con alteraciones en el ADNmt. Por este motivo se realizó la comparación dentro del mismo género entre las mujeres que compartían y las que no compartían el ADNmt con el paciente. La elevada prevalencia de estas características en el grupo de mujeres que compartían el ADNmt con el paciente sugiere que variantes en el ADNmt podrían contribuir tanto a los síntomas psiquiátricos como a los somáticos asociados a las enfermedades mitocondrial.

Características clínicas asociadas a los trastornos mitocondriales en pacientes con esquizofrenia

Los trastornos mitocondriales son enfermedades complejas causadas por mutaciones tanto en el ADNmt como ADNn produciendo defectos mitocondriales en células de cualquier órgano, produciendo de esta manera una amplia variedad de síntomas (Chinnery, 2014). En este trabajo se ha comparado la frecuencia de manifestaciones comúnmente asociadas a los trastornos mitocondriales tanto en pacientes con esquizofrenia como en individuos sin antecedentes personales ni familiares de trastornos psiquiátricos.

En los varones, el estreñimiento y la diabetes se presentaban con más frecuencia en los pacientes con esquizofrenia que en los sujetos control; en las mujeres, fue la fatiga crónica la referida con una frecuencia mayor en las pacientes esquizofrénicas en comparación con las mujeres del grupo control. Cuando se valoraba el conjunto de pacientes con esquizofrenia sin tener en cuenta el género, se observó que los pacientes presentaban fatiga crónica y convulsiones con más frecuencia que los sujetos control. La diabetes es más común entre los pacientes que en el grupo control, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Tanto la fatiga como las convulsiones han sido descritas en pacientes con trastornos mitocondriales (Finsterer and Zarrouk Mahjoub, 2013; Mancuso et al., 2012). En nuestro estudio se ha encontrado que la fatiga crónica y las convulsiones, ambos asociados con disfunción mitocondrial (Morris and Maes, 2013; Zsurka and Kunz, 2015), estaban presentes en el 6% de los pacientes con esquizofrenia, y en ningún sujeto control. La diabetes y el estreñimiento también

DISCUSIÓN GLOBAL

fueron más comunes entre los pacientes varones que entre los controles del sexo masculino; de nuevo, las alteraciones en el sistema endocrino y el gastrointestinal han sido descritos en los trastornos mitocondriales (Rahman, 2013; Schaefer et al., 2013). Vale la pena mencionar que, en hombres, el estreñimiento es más común entre los pacientes esquizofrénicos que en los controles, en cambio en las mujeres tanto las pacientes como las mujeres control tenían tasas altas de estreñimiento (26%). Debido a que la presencia de comorbilidad y mortalidad es significativa en la esquizofrenia, un estudio reciente comparó la comorbilidad de varias manifestaciones clínicas entre los pacientes con y sin esquizofrenia que habían sido admitidos en hospitales generales. El estudio identificó muchas condiciones que eran más comunes en los pacientes con esquizofrenia que en los pacientes no esquizofrénicos, incluyendo estreñimiento, la diabetes tipo 2, y la epilepsia. Del mismo modo en nuestro estudio, estas enfermedades también fueron más prevalentes entre los pacientes esquizofrénicos que entre los controles. Curiosamente, en aquél estudio, la hipertensión y la hiperlipidemia eran menos frecuentes en el grupo de esquizofrenia que en los controles; también nosotros encontramos una menor frecuencia de estas condiciones en el grupo de la esquizofrenia de nuestro estudio (Schoepf et al., 2014). Un estudio previo, en que se revisaba las características clínicas de 47 pacientes con trastorno mitocondrial que presentaban también un trastorno psiquiátrico, se identificaron como síntomas no psiquiátricos más comunes la debilidad muscular o atrofia, epilepsia, migraña o cefalea, sordera, baja estatura, diabetes tipo 2 y estreñimiento severo. En muchos de los pacientes estos síntomas empeoraban con el uso de antipsicóticos (Anglin et al., 2012b).

Hay varios factores que pueden contribuir a la alta comorbilidad de condiciones físicas y mentales, incluyendo la severidad de la esquizofrenia en sí, la falta de actividad física, el consumo de tabaco, el consumo de drogas y alcohol, y el tratamiento con fármacos antipsicóticos. No obstante, la comorbilidad en la esquizofrenia podría ser el resultado de anomalías multisistémicas. Vale la pena mencionar que el estreñimiento y la diabetes pueden ser causados por el tratamiento con neurolépticos; sin embargo, la hipertensión y la hipercolesterolemia son también los efectos adversos de la medicación antipsicótica, y estas condiciones no fueron más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia que en los controles. Una limitación del estudio es la baja proporción de controles de sexo masculino y el tamaño de la muestra, ambos podrían resultar en la obtención de falsos positivos o falsos negativos para algunas de las

manifestaciones clínicas evaluadas. Sin embargo, nuestros resultados proporcionan nuevas evidencias de que la disfunción mitocondrial puede estar presente en la esquizofrenia.

Por todo lo descrito se podría especular que, dado que la mitocondria se encarga de regular la homeostasis celular y producir la energía necesaria para que la célula mantenga sus funciones, la disfunción mitocondrial sería la causa común de los mecanismos patológicos de distintas enfermedades o condiciones en distintos tejidos (Wallace, 2011) y de forma particular en el cerebro en relación a los trastornos psiquiátricos (Manji et al., 2012). En la actualidad, se considera que la disfunción mitocondrial es consecuencia de varios mecanismos que actúan sobre la mitocondria y que podrían estar relacionados con diversos trastornos del sistema nervioso. Entre ellos, factores genéticos y ambientales conducen a una desregulación del sistema de óxido-reducción produciendo el estrés oxidativo y nitrosativo, que produce los cambios neurológicos que pueden conferir riesgo a padecer esquizofrenia. Los genes que controlan la dinámica mitocondrial son dianas para mejorar el funcionamiento mitocondrial. La mejora de la función mitocondrial a través de mecanismos como la promoción del sistema de defensa antioxidante endógeno, la terapia antioxidante para compensar el daño mitocondrial acumulado, el aumento de la tasa de respiración mitocondrial, y la mejora de la eficiencia de la cadena de transporte electrónico podría allanar el camino para el desarrollo de nuevas terapias (Rajasekaran et al., 2015).

Los estudios genéticos del ADNmt que han analizado variantes o haplogrupos mitocondriales han reportado resultados discretos que han aportado evidencias en determinados casos concretos pero que es difícil de extrapolar su contribución al conjunto de la esquizofrenia. En los últimos años se ha analizado la posible relación entre el contenido de ADNmt (debido a que puede variar en función del número de mitocondrias y de copias de ADNmt que estas contengan) y distintas patologías incluidas las psiquiátricas, en contraposición al análisis de la secuencia. Recientemente, se ha reportado un aumento del número de moléculas de ADNmt en pacientes con diagnóstico de depresión mayor (Cai et al., 2015), aunque

DISCUSIÓN GLOBAL

anteriormente se había reportado una disminución del número de copias del ADNmt tanto en mujeres ancianas ($P=0,025$) como en jóvenes ($P<0,001$) (Chang et al., 2015; Kim et al., 2011). Estos estudios han analizado el contenido en saliva o células sanguíneas y no existen estudios publicados en relación a la esquizofrenia similar a los analizados en depresión.

CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

CONCLUSIONES

1. Existen evidencias de disfunción mitocondrial y de herencia materna en la esquizofrenia, y la sintomatología psicótica está presente en algunos pacientes con un trastorno mitocondrial causado por mutación en el ADNmt.
2. Los familiares que comparten el ADNmt con un paciente de esquizofrenia tienen más riesgo de presentar la enfermedad que los familiares que no lo comparten.
3. Las mujeres que comparten el ADNmt con un paciente de esquizofrenia, presentan más riesgo para desarrollar otras enfermedades psiquiátricas como la depresión unipolar y los trastornos de ansiedad, que las mujeres que no comparten este material genético con el paciente.
4. Determinadas características clínicas como la epilepsia y la fatiga crónica, frecuentemente asociadas a las enfermedades mitocondriales, son más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en la población control.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

BIBLIOGRAFÍA

Agerbo, E., Sullivan, P.F., Vilhjálmsón, B.J., Pedersen, C.B., Mors, O., Børghlum, A.D., Hougaard, D.M., Hollegaard, M. V, Meier, S., Mattheisen, M., Ripke, S., Wray, N.R., Mortensen, P.B., 2015. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 72, 635–41. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0346

Akhmedov, A.T., Marín-García, J., 2015. Mitochondrial DNA maintenance: an appraisal. *Mol. Cell. Biochem.* 409, 283–305. doi:10.1007/s11010-015-2532-x

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2011. *Introducción a la Biología Celular*, 3rd ed. Editorial Médica Panamericana, México.

Alda, M., Ahrens, B., Lit, W., Dvorakova, M., Labelle, A., Zvolsky, P., Jones, B., 1996. Age of onset in familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 93, 447–50.

Anderson, S., Bankier, A., Barrell, B., de Bruijn, M., Coulson, A., Drouin, J., Eperon, I., Nierlich, D., Roe, B., Sanger, F., Schreier, P., Smith, A., Staden, R., Young, I., 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. [WWW Document]. *Nature*. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7219534> (accessed 9.10.15).

Andrews, R.M., Kubacka, I., Chinnery, P.F., Lightowlers, R.N., Turnbull, D.M., Howell, N., 1999. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet.* 23, 147. doi:10.1038/13779

Anglin, R.E., Garside, S.L., Tarnopolsky, M.A., Mazurek, M.F., Rosebush, P.I.,

BIBLIOGRAFÍA

- 2012a. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* 73, 506-12. doi:10.4088/JCP.11r07237
- Anglin, R.E., Tarnopolsky, M. a, Mazurek, M.F., Rosebush, P.I., 2012b. The psychiatric presentation of mitochondrial disorders in adults. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 24, 394-409. doi:10.1176/appi.neuropsych.11110345
- APA Work Group on Psychiatric Evaluation, 2015. *The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults*, third ed. Arlington, Va.
- Archie, S., Zangeneh-Kazemi, A., Akhtar-Danesh, N., 2015. First-episode affective psychosis and lipid monitoring: survival analysis of the first abnormal lipid test. *Early Interv. Psychiatry* 9, 507-511. doi:10.1111/eip.12180
- Area-Gomez, E., Schon, E. a., 2014. Mitochondrial Genetics and Disease. *J. Child Neurol.* 29, 1208-1215. doi:10.1177/0883073814539561
- Asociación Americana de Psiquiatría, 2014. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5®)*, 5th ed. Arlington, VA.
- Ben-Shachar, D., 2009. The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia. *J. Neural Transm.* 116, 1383-96. doi:10.1007/s00702-009-0319-5
- Ben-Shachar, D., 2002. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: A possible linkage to dopamine. *J. Neurochem.* 83, 1241-1251. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.01263.x
- Bergemann, E.R., Boles, R.G., 2010. Maternal inheritance in recurrent early-onset depression. *Psychiatr. Genet.* 20, 31-4. doi:10.1097/YPG.0b013e3283351153
- Berle, J.Ø., Spigset, O., 2005. [Are mood stabilizers beneficial in the treatment of schizophrenia?]. *Tidsskr. den Nor. lægeforening Tidsskr. Prakt. Med. ny række* 125, 1809-12.
- Bernardo, M., Cañas, F., Banegas, J.R., Casademont, J., Riesgo, Y., Varela, C., 2009. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease

BIBLIOGRAFÍA

- risk geographical area. *Eur. Psychiatry* 24, 431–41.
doi:10.1016/j.eurpsy.2009.07.010
- Bertolin, C., Magri, C., Barlati, S., Vettori, A., Perini, G.I., Peruzzi, P., Mostacciolo, M.L., Vazza, G., 2011. Analysis of complete mitochondrial genomes of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J. Hum. Genet.* 56, 869–72.
doi:10.1038/jhg.2011.111
- Bogenhagen, D.F., 2012. Mitochondrial DNA nucleoid structure. *Biochim. Biophys. Acta - Gene Regul. Mech.* 1819, 914–920.
doi:10.1016/j.bbagr.2011.11.005
- Boles, R.G., Adams, K., Li, B.U.K., 2005a. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 133A, 71–7. doi:10.1002/ajmg.a.30524
- Boles, R.G., Burnett, B.B., Gleditsch, K., Wong, S., Guedalia, A., Kaariainen, A., Eloed, J., Stern, A., Brumm, V., 2005b. A high predisposition to depression and anxiety in mothers and other matrilineal relatives of children with presumed maternally inherited mitochondrial disorders. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 137B, 20–4. doi:10.1002/ajmg.b.30199
- Braga, R.J., Reynolds, G.P., Siris, S.G., 2013. Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 210, 1–7. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.030
- Bromet, E.J., Kotov, R., Fochtmann, L.J., Carlson, G.A., Tanenberg-karant, M., Ruggero, C., Chang, S., 2011. Diagnostic Shifts During the Decade Following First Admission for Psychosis. *Am. J. Psychiatry* 168, 1186–1194.
- Buchsbaum, M.S., Buchsbaum, B.R., Hazlett, E. a., Haznedar, M.M., Newmark, R., Tang, C.Y., Hof, P.R., 2007. Relative glucose metabolic rate higher in white matter in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1072–1081.
doi:10.1176/appi.ajp.164.7.1072
- Bundy, H., Stahl, D., MacCabe, J.H., 2011. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 98–106. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x
- Cagin, U., Enriquez, J.A., 2015. The complex crosstalk between mitochondria and the nucleus: What goes in between? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 63, 10–15.
doi:10.1016/j.biocel.2015.01.026
- Cai, N., Chang, S., Li, Y., Li, Q., Hu, J., Liang, J., Song, L., Kretzschmar, W., Gan,

BIBLIOGRAFÍA

- X., Nicod, J., Rivera, M., Deng, H., Du, B., Li, K., Sang, W., Gao, J., Gao, S., Ha, B., Ho, H.-Y., Hu, C., Hu, J., Hu, Z., Huang, G., Jiang, G., Jiang, T., Jin, W., Li, G., Li, K., Li, Y., Li, Y., Li, Y., Lin, Y.-T., Liu, L., Liu, T., Liu, Y., Liu, Y., Lu, Y., Lv, L., Meng, H., Qian, P., Sang, H., Shen, J., Shi, J., Sun, J., Tao, M., Wang, G., Wang, G., Wang, J., Wang, L., Wang, X., Wang, X., Yang, H., Yang, L., Yin, Y., Zhang, J., Zhang, K., Sun, N., Zhang, W., Zhang, X., Zhang, Z., Zhong, H., Breen, G., Wang, J., Marchini, J., Chen, Y., Xu, Q., Xu, X., Mott, R., Huang, G.-J., Kendler, K., Flint, J., 2015. Molecular Signatures of Major Depression. *Curr. Biol.* 25, 1146–1156. doi:10.1016/j.cub.2015.03.008
- Cann, R.L., Stoneking, M., Wilson, A.C., 1987. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325, 31–36. doi:10.1038/325031a0
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* 162, 12–24. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
- Carelli, V., Maresca, A., Caporali, L., Trifunov, S., Zanna, C., Rugolo, M., 2015. Mitochondria: Biogenesis and mitophagy balance in segregation and clonal expansion of mitochondrial DNA mutations. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 63, 21–24. doi:10.1016/j.biocel.2015.01.023
- Carney, R., Bradshaw, T., Yung, A.R., 2015. Monitoring of physical health in services for young people at ultra-high risk of psychosis. *Early Interv. Psychiatry*. doi:10.1111/eip.12288
- Carrión-Baralt, J.R., Fuentes-Rivera, Z., Schmeidler, J., Silverman, J.M., 2004. A case-control study of the seasonality effects on schizophrenic births on a tropical island. *Schizophr. Res.* 71, 145–53. doi:10.1016/j.schres.2003.11.004
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M., Di Forti, M., 2011. Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1779–1787. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.04.007
- Cavelier, L., Jazin, E.E., Eriksson, I., Prince, J., Båve, U., Oreland, L., Gyllensten, U., 1995. Decreased Cytochrome-c Oxidase Activity and Lack of Age-Related Accumulation of Mitochondrial DNA Deletions in the Brains of Schizophrenics. *Genomics* 29, 217–224. doi:10.1006/geno.1995.1234

- Chan, D.C., 2011. Fusion and Fission: Interlinked Processes Critical for Mitochondrial Health. *Annu. Rev. Genet.* 46, 120830114430006. doi:10.1146/annurev-genet-110410-132529
- Chang, C.-C., Jou, S.-H., Lin, T.-T., Lai, T.-J., Liu, C.-S., 2015. Mitochondria DNA Change and Oxidative Damage in Clinically Stable Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS One* 10, e0125855. doi:10.1371/journal.pone.0125855
- Chinnery, P.F., 2014. Mitochondrial Disorders Overview [WWW Document]. *GeneReviews®* [Internet]. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/> (accessed 11.17.15).
- Chinnery, P.F., Hudson, G., 2013. Mitochondrial genetics. *Br. Med. Bull.* 106, 135–159. doi:10.1093/bmb/ldt017
- Chinnery, P.F., Schon, E.A., 2003. Mitochondria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1188–99.
- Citrome, L., 2009. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? *Expert Rev. Neurother.* 9, 55–71. doi:10.1586/14737175.9.1.55
- Comité de consenso de Catalunya en terapèutica de los trastornos mentales, 2012. *RTM-IV. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales.*, 4th ed.
- Cooper, B., 2005. Schizophrenia, social class and immigrant status: the epidemiological evidence. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 14, 137–44.
- Cooper, G.M., Hausman, R.E., 2014. *La Célula*, 6th ed. Marbán.
- Cuesta, M.J., Sánchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., González-Pinto, A., Lobo, A., Bombín, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., 2015. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr. Res.* 164, 65–73. doi:10.1016/j.schres.2015.02.022
- De Hert, M., Dekker, J.M., Wood, D., Kahl, K.G., Holt, R.I.G., Möller, H.-J., 2009. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and

BIBLIOGRAFÍA

- the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Psychiatry* 24, 412–424. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.01.005
- DeLisi, L.E., Razi, K., Stewart, J., Relja, M., Shields, G., Smith, A.B., Wellman, N., Larach, V.W., Loftus, J., Vita, A., Comazzi, M., Crow, T.J., 2000. No evidence for a parent-of-origin effect detected in the pattern of inheritance of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 48, 706–709. doi:10.1016/S0006-3223(00)00939-2
- Devlin, T.M., 2004. *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas*, 4th ed. Editorial Reverté S.A., Barcelona.
- Dickerson, F.B., Brown, C.H., Kreyenbuhl, J. a, Fang, L., Goldberg, R.W., Wohlheiter, K., Dixon, L.B., 2006. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 306–13. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x
- Dimauro, S., Davidzon, G., 2005. Mitochondrial DNA and disease. *Ann. Med.* 37, 222–32. doi:10.1080/07853890510007368
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Usui, C., Yoshikawa, T., Tachikawa, H., 2009. Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint. *PLoS One* 4, e7799. doi:10.1371/journal.pone.0007799
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M., Usui, C., Tachikawa, H., 2012. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behav. Brain Funct.* 8, 28. doi:10.1186/1744-9081-8-28
- Dold, M., Samara, M.T., Li, C., Tardy, M., Leucht, S., 2015. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders, in: Dold, M. (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, p. CD009831. doi:10.1002/14651858.CD009831.pub2
- Donoghue, K., Doody, G.A., Murray, R.M., Jones, P.B., Morgan, C., Dazzan, P., Hart, J., Mazzoncini, R., MacCabe, J.H., 2014. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the ÆSOP study. *Psychiatry Res.* 215, 528–532. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.038
- Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L.M., McIntosh, A., 2015.

- Transcranial Magnetic Stimulation for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 1220–1222. doi:10.1093/schbul/sbv121
- Edwards, A.C., Bigdeli, T.B., Docherty, A.R., Bacanu, S., Lee, D., de Candia, T.R., Moscati, A., Thiselton, D.L., Maher, B.S., Wormley, B.K., Walsh, D., O'Neill, F. a., Kendler, K.S., Riley, B.P., Fanous, A.H., 2015. Meta-analysis of Positive and Negative Symptoms Reveals Schizophrenia Modifier Genes: Table 1. *Schizophr. Bull.* sbv119. doi:10.1093/schbul/sbv119
- Enez Darcin, A., Yalcin Cavus, S., Dilbaz, N., Kaya, H., Dogan, E., 2015. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr. Res.* 166, 201–206. doi:10.1016/j.schres.2015.05.004
- Fachal, L., Mosquera-Miguel, A., Pastor, P., Ortega-Cubero, S., Lorenzo, E., Oterino-Durán, A., Toriello, M., Quintáns, B., Camiña-Tato, M., Sesar, A., Vega, A., Sobrido, M.-J., Salas, A., 2015. No evidence of association between common European mitochondrial DNA variants in Alzheimer, Parkinson, and migraine in the Spanish population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 168B, 54–65. doi:10.1002/ajmg.b.32276
- Faravelli, C., Alessandra Scarpato, M., Castellini, G., Lo Sauro, C., 2013. Gender differences in depression and anxiety: The role of age. *Psychiatry Res.* 210, 1301–1303. doi:10.1016/j.psychres.2013.09.027
- Fattal, O., Link, J., Quinn, K., Cohen, B.H., Franco, K., 2007. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr.* 12, 429–38.
- Fernández-Millán, P., Lázaro, M., Cansız-Arda, Ş., Gerhold, J.M., Rajala, N., Schmitz, C.-A., Silva-Espiña, C., Gil, D., Bernadó, P., Valle, M., Spelbrink, J.N., Solà, M., 2015. The hexameric structure of the human mitochondrial replicative helicase Twinkle. *Nucleic Acids Res.* 43, 4284–95. doi:10.1093/nar/gkv189
- Fineberg, A.M., Ellman, L.M., 2013. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 73, 951–966. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.001
- Finsterer, J., 2006. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol. Scand.* 114, 217–38. doi:10.1111/j.1600-

BIBLIOGRAFÍA

0404.2006.00671.x

- Finsterer, J., Bindu, P.S., 2014. Therapeutic strategies in mitochondrial disorders. *Pediatr. Neurol.* 52, 302–313. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.023
- Finsterer, J., Zarrouk Mahjoub, S., 2013. Mitochondrial epilepsy in pediatric and adult patients. *Acta Neurol. Scand.* 128, 141–52. doi:10.1111/ane.12122
- Flyckt, L., Edman, G., Venizelos, N., Borg, K., 2011. Aberrant tyrosine transport across the fibroblast membrane in patients with schizophrenia--indications of maternal inheritance. *J. Psychiatr. Res.* 45, 519–25. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.08.001
- Frías-Ibáñez, A., Palma-Sevillano, C., Farriols-Hernando, N., 2014. [Comorbidity between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia: prevalence, explanatory theories, and nosological status]. *Actas españolas Psiquiatr.* 42, 28–38.
- Fukada, S.-I., Ma, Y., Uezumi, A., 2014. Adult stem cell and mesenchymal progenitor theories of aging. *Front. Cell Dev. Biol.* 2, 10. doi:10.3389/fcell.2014.00010
- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wölwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., von Wilmsdorff, M., Heuser, I., Maier, W., Klosterkötter, J., Falkai, P., Schölzner, R., Schmitt, A., Riedel, M., Klingberg, S., Köpcke, W., Ohmann, C., Möller, H.J., 2014. Rates and predictors of remission in first-episode schizophrenia within 1 year of antipsychotic maintenance treatment. Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 152, 478–486. doi:10.1016/j.schres.2013.04.012
- Galluzzi, L., Kepp, O., Trojel-Hansen, C., Kroemer, G., 2012. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ. Res.* 111, 1198–1207. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.268946
- Gardner, A., Boles, R.G., 2008a. Symptoms of somatization as a rapid screening tool for mitochondrial dysfunction in depression. *Biopsychosoc. Med.* 2, 7. doi:10.1186/1751-0759-2-7
- Gardner, A., Boles, R.G., 2008b. Mitochondrial Energy Depletion in Depression with Somatization. *Psychother. Psychosom.* 77, 127–129. doi:10.1159/000112891
- Gardner, A., Salmaso, D., Nardo, D., Micucci, F., Nobili, F., Sanchez-Crespo, A.,

BIBLIOGRAFÍA

- Jacobsson, H., Larsson, S. a, Pagani, M., 2008. Mitochondrial function is related to alterations at brain SPECT in depressed patients. *CNS Spectr.* 13, 805–14.
- Gaviria, A.M., Franco, J.G., Aguado, V., Rico, G., Labad, J., de Pablo, J., Vilella, E., 2015. A Non-Interventional Naturalistic Study of the Prescription Patterns of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia from the Spanish Province of Tarragona. *PLoS One* 10, e0139403. doi:10.1371/journal.pone.0139403
- Goldstein, J.M., Faraone, S. V, Chen, W.J., Tsuang, M.T., 1992. Gender and the familial risk for schizophrenia. Disentangling confounding factors. *Schizophr. Res.* 7, 135–40.
- Gomez-Cabrera, M.C., Sanchis-Gomar, F., Garcia-Valles, R., Pareja-Galeano, H., Gambini, J., Borrás, C., Viña, J., 2012. Mitochondria as sources and targets of damage in cellular aging. *Clin. Chem. Lab. Med.* 50, 1287–95. doi:10.1515/cclm-2011-0795
- Gonçalves, V.F., Andreazza, A.C., Kennedy, J.L., 2015. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: an evolutionary perspective. *Hum. Genet.* 134, 13–21. doi:10.1007/s00439-014-1491-8
- Gorman, G.S., Schaefer, A.M., Ng, Y., Gomez, N., Blakely, E.L., Alston, C.L., Feeney, C., Horvath, R., Yu-Wai-Man, P., Chinnery, P.F., Taylor, R.W., Turnbull, D.M., McFarland, R., 2015. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann. Neurol.* 77, 753–759. doi:10.1002/ana.24362
- Gottesman, I.I., Bertelsen, A., 1989. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 867–72.
- Gropman, A.L., 2004. The neurological presentations of childhood and adult mitochondrial disease: established syndromes and phenotypic variations. *Mitochondrion* 4, 503–20. doi:10.1016/j.mito.2004.07.009
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía

BIBLIOGRAFÍA

de Práctica Clínica: AATRM. Nº 206/05-2.

Hagberg, H., Mallard, C., Rousset, C.I., Thornton, C., 2014. Mitochondria: Hub of injury responses in the developing brain. *Lancet Neurol.* 13, 217–232. doi:10.1016/S1474-4422(13)70261-8

Harman, D., 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 298–300.

Haslam, M.T., Bromham, B.M., Schiff, A.A., 1975. A comparative trial of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate. *Acta Psychiatr. Scand.* 51, 92–100.

Hellebrekers, D.M.E.I., Wolfe, R., Hendrickx, A.T.M., de Coo, I.F.M., de Die, C.E., Geraedts, J.P.M., Chinnery, P.F., Smeets, H.J.M., 2012. PGD and heteroplasmic mitochondrial DNA point mutations: a systematic review estimating the chance of healthy offspring. *Hum. Reprod. Update* 18, 341–349. doi:10.1093/humupd/dms008

Henderson, D.C., Vincenzi, B., Andrea, N. V, Ulloa, M., Copeland, P.M., 2015. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *The Lancet Psychiatry* 2, 452–464. doi:10.1016/S2215-0366(15)00115-7

Hor, K., Taylor, M., 2010. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J. Psychopharmacol.* 24, 81–90. doi:10.1177/1359786810385490

Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V., 2000. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *Am. J. Psychiatry* 157, 172–178. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.172

Hudson, G., Gomez-Duran, A., Wilson, I.J., Chinnery, P.F., 2014. Recent Mitochondrial DNA Mutations Increase the Risk of Developing Common Late-Onset Human Diseases. *PLoS Genet.* 10, e1004369. doi:10.1371/journal.pgen.1004369

Huerta-Ramos, E., Iniesta, R., Ochoa, S., Cobo, J., Miquel, E., Roca, M., Serrano-Blanco, A., Teba, F., Usall, J., 2014. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized,

BIBLIOGRAFÍA

- placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 223–231. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.012
- Iancu, I., Pick, N., Seener-Lorsh, O., Dannon, P., 2015. Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who receive multiple electroconvulsive therapy sessions: characteristics, indications, and results. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 853–62. doi:10.2147/NDT.S78919
- Ichikawa, T., Arai, M., Miyashita, M., Arai, M., Obata, N., Nohara, I., Oshima, K., Niizato, K., Okazaki, Y., Doi, N., Itokawa, M., 2012. Schizophrenia: maternal inheritance and heteroplasmy of mtDNA mutations. *Mol. Genet. Metab.* 105, 103–9. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.034
- Idänpään-Heikkilä, J., Alhava, E., Olkinuora, M., Palva, I., 1975. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet (London, England)* 2, 611.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F., Sklar, P., Purcell (Leader), S.M., Stone, J.L., Sullivan, P.F., Ruderfer, D.M., McQuillin, A., Morris, D.W., O'Dushlaine, C.T., Corvin, A., Holmans, P.A., O'Donovan, M.C., Sklar, P., Wray, N.R., Macgregor, S., Sklar, P., Sullivan, P.F., O'Donovan, M.C., Visscher, P.M., Gurling, H., Blackwood, D.H.R., Corvin, A., Craddock, N.J., Gill, M., Hultman, C.M., Kirov, G.K., Lichtenstein, P., McQuillin, A., Muir, W.J., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Pato, C.N., Purcell, S.M., Scolnick, E.M., St Clair, D., Stone, J.L., Sullivan, P.F., Sklar (Leader), P., O'Donovan, M.C., Kirov, G.K., Craddock, N.J., Holmans, P.A., Williams, N.M., Georgieva, L., Nikolov, I., Norton, N., Williams, H., Toncheva, D., Milanova, V., Owen, M.J., Hultman, C.M., Lichtenstein, P., Thelander, E.F., Sullivan, P., Morris, D.W., O'Dushlaine, C.T., Kenny, E., Quinn, E.M., Gill, M., Corvin, A., McQuillin, A., Choudhury, K., Datta, S., Pimm, J., Thirumalai, S., Puri, V., Krasucki, R., Lawrence, J., Quedsted, D., Bass, N., Gurling, H., Crombie, C., Fraser, G., Leh Kuan, S., Walker, N., St Clair, D., Blackwood, D.H.R., Muir, W.J., McGhee, K.A., Pickard, B., Malloy, P., Maclean, A.W., Van Beck, M., Wray, N.R., Macgregor, S., Visscher, P.M., Pato, M.T., Medeiros, H., Middleton, F., Carvalho, C., Morley, C., Fanous, A., Conti, D., Knowles, J.A., Paz Ferreira, C., Macedo, A., Helena Azevedo, M., Pato, C.N., Stone, J.L., Ruderfer, D.M., Kirby, A.N., Ferreira, M.A.R., Daly, M.J., Purcell, S.M., Sklar, P., Purcell, S.M., Stone, J.L., Chambert, K., Ruderfer, D.M., Kuruvilla, F., Gabriel, S.B., Ardlie, K., Moran, J.L., Daly, M.J., Scolnick, E.M., Sklar, P., 2009. Common polygenic

BIBLIOGRAFÍA

- variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460, 748–752. doi:10.1038/nature08185
- Inuwa, I.M., Peet, M., Williams, M.A., 2005. QSAR modeling and transmission electron microscopy stereology of altered mitochondrial ultrastructure of white blood cells in patients diagnosed as schizophrenic and treated with antipsychotic drugs. *Biotech. Histochem.* 80, 133–7. doi:10.1080/10520290500303349
- Janssen, E.M., McGinty, E.E., Azrin, S.T., Juliano-Bult, D., Daumit, G.L., 2015. Review of the evidence: prevalence of medical conditions in the United States population with serious mental illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* 37, 199–222. doi:10.1016/j.genhosppsy.2015.03.004
- Jou, S.H., Chiu, N.Y., Liu, C.S., 2009. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med. J.* 32, 370–379. doi:3204/320403 [pii]
- Kato, M., Nakamura, M., Ichiba, M., Tomiyasu, A., Shimo, H., Higuchi, I., Ueno, S., Sano, A., 2011. Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms. *Neurosci. Res.* 69, 331–6. doi:10.1016/j.neures.2010.12.013
- Khandaker, G.M., Zimbron, J., Lewis, G., Jones, P.B., 2012. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol. Med.* 43, 1–19. doi:10.1017/S0033291712000736
- Kim, M.-Y., Lee, J.-W., Kang, H.-C., Kim, E., Lee, D.-C., 2011. Leukocyte mitochondrial DNA (mtDNA) content is associated with depression in old women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 53, e218–e221. doi:10.1016/j.archger.2010.11.019
- Kisely, S., Preston, N., Xiao, J., Lawrence, D., Louise, S., Crowe, E., 2013. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *Can. Med. Assoc. J.* 185, E50–E56. doi:10.1503/cmaj.121077
- Koene, S., Kozicz, T.L., Rodenburg, R.J.T., Verhaak, C.M., de Vries, M.C., Wortmann, S., van de Heuvel, L., Smeitink, J.A.M., Morava, E., 2009. Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *J. Affect. Disord.* 114, 327–32. doi:10.1016/j.jad.2008.06.023

- Kolomeets, N.S., Uranova, N., 2010. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 282–92. doi:10.1080/15622970902806124
- Kolomeets, N.S., Uranova, N.A., 1999. Synaptic contacts in schizophrenia: studies using immunocytochemical identification of dopaminergic neurons. *Neurosci. Behav. Physiol.* 29, 217–21.
- Korostelev, A. a, 2011. Structural aspects of translation termination on the ribosome. *RNA* 17, 1409–1421. doi:10.1261/rna.2733411
- Kung, L., Roberts, R.C., 1999. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse* 31, 67–75. doi:10.1002/(SICI)1098-2396(199901)31:1<67::AID-SYN9>3.0.CO;2-#
- Lafeuille, M.-H., Dean, J., Fastenau, J., Panish, J., Olson, W., Markowitz, M., Duh, M.S., Lefebvre, P., 2014. Burden of schizophrenia on selected comorbidity costs. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14, 259–267. doi:10.1586/14737167.2014.894463
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B.G., Naber, D., 2010. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 393–407.
- Lau, C.-I., Wang, H.-C., Hsu, J.-L., Liu, M.-E., 2013. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev. Neurosci.* 24, 389–400. doi:10.1515/revneuro-2013-0011
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Cantello, R.M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Kimiskidis, V.K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P.M., Rothwell, J.C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H.R., Slotema, C.W., Stagg, C.J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 125, 1–57. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., Sartorius, N., 2007. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr. Scand.* 116,

BIBLIOGRAFÍA

317–33. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x

Levine, S.Z., Lurie, I., Kohn, R., Levav, I., 2011. Trajectories of the course of schizophrenia: From progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophr. Res.* 126, 184–191. doi:10.1016/j.schres.2010.10.026

Lind, C., Sund, J., Aqvist, J., 2013. Codon-reading specificities of mitochondrial release factors and translation termination at non-standard stop codons. *Nat. Commun.* 4, 2940. doi:10.1038/ncomms3940

Lindholm, E., Cavelier, L., Howell, W.M., Eriksson, I., Jalonen, P., Adolfsson, R., Blackwood, D.H., Muir, W.J., Brookes, A.J., Gyllensten, U., Jazin, E.E., 1997. Mitochondrial sequence variants in patients with schizophrenia. *Eur. J. Hum. Genet.* 5, 406–12.

Liu, Y., Long, J., Liu, J., 2014. Mitochondrial free radical theory of aging: Who moved my premise? *Geriatr. Gerontol. Int.* 740–749. doi:10.1111/ggi.12296

Longley, M.J., Humble, M.M., Sharief, F.S., Copeland, W.C., 2010. Disease variants of the human mitochondrial DNA helicase encoded by C10orf2 differentially alter protein stability, nucleotide hydrolysis, and helicase activity. *J. Biol. Chem.* 285, 29690–702. doi:10.1074/jbc.M110.151795

Luft, R., Ikkos, D., Palmieri, G., Ernster, L., Afzelius, B., 1962. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J. Clin. Invest.* 41, 1776–804. doi:10.1172/JCI104637

Lyne, J., Renwick, L., O'Donoghue, B., Kinsella, A., Malone, K., Turner, N., O'Callaghan, E., Clarke, M., 2015. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. *Psychiatry Res.* 228, 347–354. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.086

Maglione, J.E., Thomas, S.E., Jeste, D. V., 2014. Late-onset schizophrenia: do recent studies support categorizing LOS as a subtype of schizophrenia? *Curr. Opin. Psychiatry* 27, 173–8. doi:10.1097/YCO.0000000000000049

Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Heun, R., Hallmayer, J., 1993. The impact of gender and age at onset on the familial aggregation of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 242, 279–85.

Malaspina, D., Friedman, J.H., Kaufmann, C., Bruder, G., Amador, X., Strauss, D.,

BIBLIOGRAFÍA

- Clark, S., Yale, S., Lukens, E., Thorning, H., Goetz, R., Gorman, J., 1998. Psychobiological heterogeneity of familial and sporadic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 43, 489–496. doi:S0006322397005271 [pii]
- Mamdani, F., Rollins, B., Morgan, L., Sequeira, P.A., Vawter, M.P., 2014. The somatic common deletion in mitochondrial DNA is decreased in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 159, 370–5. doi:10.1016/j.schres.2014.08.026
- Mancuso, M., Angelini, C., Bertini, E., Carelli, V., Comi, G.P., Minetti, C., Moggio, M., Mongini, T., Servidei, S., Tonin, P., Toscano, a., Uziel, G., Zeviani, M., Siciliano, G., 2012. Fatigue and exercise intolerance in mitochondrial diseases. Literature revision and experience of the Italian Network of mitochondrial diseases. *Neuromuscul. Disord.* 22, 1–6. doi:10.1016/j.nmd.2012.10.012
- Mancuso, M., Orsucci, D., Angelini, C., Bertini, E., Carelli, V., Comi, G. Pietro, Donati, A., Minetti, C., Moggio, M., Mongini, T., Servidei, S., Tonin, P., Toscano, A., Uziel, G., Bruno, C., Ienco, E.C., Filosto, M., Lamperti, C., Catteruccia, M., Moroni, I., Musumeci, O., Pegoraro, E., Ronchi, D., Santorelli, F.M., Sauchelli, D., Scarpelli, M., Sciacco, M., Valentino, M.L., Vercelli, L., Zeviani, M., Siciliano, G., 2014. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? *J. Neurol.* 261, 504–10. doi:10.1007/s00415-013-7225-3
- Mancuso, M., Orsucci, D., Ienco, E.C., Pini, E., Choub, A., Siciliano, G., 2013. Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease. *Neurol. Sci.* 34, 71–74. doi:10.1007/s10072-011-0901-0
- Manji, H., Kato, T., Di Prospero, N. a., Ness, S., Beal, M.F., Krams, M., Chen, G., 2012. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 13. doi:10.1038/nrn3229
- Marder, S.R., 2013. Monitoring treatment and managing adherence in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 74, e21. doi:10.4088/JCP.12117tx2c
- Margulis, L., 1970. *Origin of eukaryotic cells*. Yale University Press, New Haven, Connecticut.
- Martorell, L., Pujana, M.A., Valero, J., Joven, J., Volpini, V., Labad, A., Estivill, X., Vilella, E., 1999. Anticipation is not associated with CAG repeat expansion in parent-offspring pairs of patients affected with schizophrenia. *Am. J. Med.*

BIBLIOGRAFÍA

- Genet. 88, 50–6.
- Martorell, L., Segués, T., Folch, G., Valero, J., Joven, J., Labad, A., Vilella, E., 2006. New variants in the mitochondrial genomes of schizophrenic patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 14, 520–528. doi:10.1038/sj.ejhg.5201606
- Mattila, T., Koeter, M., Wohlfarth, T., Storosum, J., van den Brink, W., de Haan, L., Derks, E., Leufkens, H., Denys, D., 2015. Impact of DSM-5 Changes on the Diagnosis and Acute Treatment of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 637–643. doi:10.1093/schbul/sbu172
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McLean, J., Cohn, G., Brandt, I., Simpson, M., 1958. Incorporation of Labeled Amino Acids into the Protein of Muscle and Liver Mitochondria. *J. Biol. Chem.* 233, 657–663.
- Mishra, P., Chan, D.C., 2014. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 634–646. doi:10.1038/nrm3877
- Morris, G., Maes, M., 2013. Mitochondrial dysfunctions in Myalgic Encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab. Brain Dis.* 29, 19–36. doi:10.1007/s11011-013-9435-x
- Mosquera-Miguel, A., Torrell, H., Abasolo, N., Arrojo, M., Paz, E., Ramos-Ríos, R., Agra, S., Páramo, M., Brenlla, J., Martínez, S., Vilella, E., Valero, J., Gutiérrez-Zotes, A., Martorell, L., Costas, J., Salas, A., 2012. No evidence that major mtDNA European haplogroups confer risk to schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 159B, 414–21. doi:10.1002/ajmg.b.32044
- Mowry, B.J., Gratten, J., 2013. The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Mol. Psychiatry* 18, 38–52. doi:10.1038/mp.2012.34
- Munce, S.E.P., Stewart, D.E., 2007. Gender differences in depression and chronic

- pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics* 48, 394–9. doi:10.1176/appi.psy.48.5.394
- Mura, G., 2012. Schizophrenia: from Epidemiology to Rehabilitation. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Heal.* 8, 52–66. doi:10.2174/1745017901208010052
- Najjar, S., Pearlman, D.M., 2014. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr. Res.* 161, 102–112. doi:10.1016/j.schres.2014.04.041
- Naneishvili, B.R., Zurabashvili, Z.A., 1976. The ultrastructure of formed white blood elements (neutrophils) in schizophrenia. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 103, 160–5.
- Nass, M.M., Nass, S., 1963. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions. *J. Cell Biol.* 19, 593–611. doi:10.1083/jcb.19.3.593
- Nass, S., Nass, M.M., Hennix, U., 1965. Deoxyribonucleic acid in isolated rat-liver mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 95, 426–35.
- Nour, M.M., Howes, O.D., 2015. Interpreting the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia in the context of normal brain development and ageing. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, E2745–E2745. doi:10.1073/pnas.1502170112
- Novick, D., Haro, J.M., Hong, J., Brugnoli, R., Lepine, J.P., Bertsch, J., Karagianis, J., Dossenbach, M., Alvarez, E., 2012. Regional differences in treatment response and three year course of schizophrenia across the world. *J. Psychiatr. Res.* 46, 856–864. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.03.017
- Pakendorf, B., Stoneking, M., 2005. Mitochondrial Dna and Human Evolution. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 6, 165–183. doi:10.1146/annurev.genom.6.080604.162249
- Paredes, R.M., Quinones, M., Marballi, K., Gao, X., Valdez, C., Ahuja, S.S., Velligan, D., Walss-Bass, C., 2014. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1–10. doi:10.1017/S1461145714000157
- Pasternak, O., Westin, C.-F., Bouix, S., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Woo, T.-U.W., Petryshen, T.L., Meshulam-Gately, R.I., McCarley, R.W., Kikinis, R., Shenton, M.E., Kubicki, M., 2012. Excessive extracellular volume reveals a

BIBLIOGRAFÍA

- neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J. Neurosci.* 32, 17365–17372. doi:10.1523/JNEUROSCI.2904-12.2012
- Payne, B. a. I., Chinnery, P.F., 2015. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* doi:10.1016/j.bbabi.2015.05.022
- Pieczenik, S.R., Neustadt, J., 2007. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp. Mol. Pathol.* 83, 84–92. doi:10.1016/j.yexmp.2006.09.008
- Piper, M., Beneyto, M., Burne, T.H.J., Eyles, D.W., Lewis, D.A., McGrath, J.J., 2012. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatr. Clin. North Am.* 35, 571–84. doi:10.1016/j.psc.2012.06.002
- Ponnudurai, R., Jayakar, J., 2015. Finger patterns and age of onset for the determination of the parent-of-origin in the transmission of schizophrenia. *Indian J. Psychiatry* 57, 30–36. doi:10.4103/0019-5545.148513
- Popovic, D., Benabarre, a., Crespo, J.M., Goikolea, J.M., González-Pinto, a., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J.M., Vieta, E., 2014. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr. Scand.* 130, 418–426. doi:10.1111/acps.12332
- Popovic, D., Nuss, P., Vieta, E., 2015. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry* 14, 15. doi:10.1186/s12991-015-0053-3
- Rahman, S., 2013. Gastrointestinal and hepatic manifestations of mitochondrial disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 36, 659–73. doi:10.1007/s10545-013-9614-2
- Rajasekaran, A., Venkatasubramanian, G., Berk, M., Debnath, M., 2015. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: Pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev* 48C, 10–21. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.005
- Rangaswamy, T., 2012. Twenty-five years of schizophrenia: The Madras longitudinal study. *Indian J. Psychiatry* 54, 134. doi:10.4103/0019-5545.99531
- Revier, C.J., Reininghaus, U., Dutta, R., Fearon, P., Murray, R.M., Doody, G. a,

BIBLIOGRAFÍA

- Croudace, T., Dazzan, P., Heslin, M., Onyejiaka, A., Kravariti, E., Lappin, J., Lomas, B., Kirkbride, J.B., Donoghue, K., Morgan, C., Jones, P.B., 2015. Ten-Year Outcomes of First-Episode Psychoses in the MRC ÆSOP-10 Study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 203, 379–386. doi:10.1097/NMD.0000000000000295
- Rezin, G.T., Amboni, G., Zugno, A.I., Quevedo, J., Streck, E.L., 2009. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem. Res.* 34, 1021–1029. doi:10.1007/s11064-008-9865-8
- Ripke, S., Neale, B.M., Corvin, A., Walters, J.T.R., Farh, K.-H., Holmans, P. a., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. a., Huang, H., Pers, T.H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. a., Begemann, M., Belliveau Jr, R. a., Bene, J., Bergen, S.E., Bevilacqua, E., Bigdeli, T.B., Black, D.W., Bruggeman, R., Buccola, N.G., Buckner, R.L., Byerley, W., Cahn, W., Cai, G., Champion, D., Cantor, R.M., Carr, V.J., Carrera, N., Catts, S. V., Chambert, K.D., Chan, R.C.K., Chen, R.Y.L., Chen, E.Y.H., Cheng, W., Cheung, E.F.C., Ann Chong, S., Robert Cloninger, C., Cohen, D., Cohen, N., Cormican, P., Craddock, N., Crowley, J.J., Curtis, D., Davidson, M., Davis, K.L., Degenhardt, F., Del Favero, J., Demontis, D., Dikeos, D., Dinan, T., Djurovic, S., Donohoe, G., Drapeau, E., Duan, J., Dudbridge, F., Durmishi, N., Eichhammer, P., Eriksson, J., Escott-Price, V., Essioux, L., Fanous, A.H., Farrell, M.S., Frank, J., Franke, L., Freedman, R., Freimer, N.B., Friedl, M., Friedman, J.I., Fromer, M., Genovese, G., Georgieva, L., Giegling, I., Giusti-Rodríguez, P., Godard, S., Goldstein, J.I., Golimbet, V., Gopal, S., Gratten, J., de Haan, L., Hammer, C., Hamshere, M.L., Hansen, M., Hansen, T., Haroutunian, V., Hartmann, A.M., Henskens, F. a., Herms, S., Hirschhorn, J.N., Hoffmann, P., Hofman, A., Hollegaard, M. V., Hougaard, D.M., Ikeda, M., Joa, I., Julià, A., Kahn, R.S., Kalaydjieva, L., Karachanak-Yankova, S., Karjalainen, J., Kavanagh, D., Keller, M.C., Kennedy, J.L., Khrunin, A., Kim, Y., Klovin, J., Knowles, J. a., Konte, B., Kucinkas, V., Ausrele Kucinskiene, Z., Kuzelova-Ptackova, H., Kähler, A.K., Laurent, C., Lee Chee Keong, J., Hong Lee, S., Legge, S.E., Lerer, B., Li, M., Li, T., Liang, K.-Y., Lieberman, J., Limborska, S., Loughland, C.M., Lubinski, J., Lönnqvist, J., Macek Jr, M., Magnusson, P.K.E., Maher, B.S., Maier, W., Mallet, J., Marsal, S., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., McCarley, R.W., McDonald, C., McIntosh, A.M., Meier, S., Meijer, C.J., Melegh, B., Melle, I., Meshulam-Gately, R.I., Metspalu, A., Michie, P.T., Milani, L., Milanova, V., Mokrab, Y., Morris, D.W., Mors, O., Murphy, K.C., Murray, R.M., Myin-Germeys, I., Müller-Myhsok, B., Nelis, M.,

BIBLIOGRAFÍA

- Nenadic, I., Nertney, D. a., Nestadt, G., Nicodemus, K.K., Nikitina-Zake, L., Nisenbaum, L., Nordin, A., O'Callaghan, E., O'Dushlaine, C., O'Neill, F.A., Oh, S.-Y., Olincy, A., Olsen, L., Van Os, J., Endophenotypes International Consortium, P., Pantelis, C., Papadimitriou, G.N., Papiol, S., Parkhomenko, E., Pato, M.T., Paunio, T., Pejovic-Milovancevic, M., Perkins, D.O., Pietiläinen, O., Pimm, J., Pocklington, A.J., Powell, J., Price, A., Pulver, A.E., Purcell, S.M., Quested, D., Rasmussen, H.B., Reichenberg, A., Reimers, M. a., Richards, A.L., Roffman, J.L., Roussos, P., Ruderfer, D.M., Salomaa, V., Sanders, A.R., Schall, U., Schubert, C.R., Schulze, T.G., Schwab, S.G., Scolnick, E.M., Scott, R.J., Seidman, L.J., Shi, J., Sigurdsson, E., Silagadze, T., Silverman, J.M., Sim, K., Slominsky, P., Smoller, J.W., So, H.-C., Spencer, C. a., Stahl, E. a., Stefansson, H., Steinberg, S., Stogmann, E., Straub, R.E., Strengman, E., Strohmaier, J., Scott Stroup, T., Subramaniam, M., Suvisaari, J., Svrakic, D.M., Szatkiewicz, J.P., Söderman, E., Thirumalai, S., Toncheva, D., Tosato, S., Veijola, J., Waddington, J., Walsh, D., Wang, D., Wang, Q., Webb, B.T., Weiser, M., Wildenauer, D.B., Williams, N.M., Williams, S., Witt, S.H., Wolen, A.R., Wong, E.H.M., Wormley, B.K., Simon Xi, H., Zai, C.C., Zheng, X., Zimprich, F., Wray, N.R., Stefansson, K., Visscher, P.M., Trust Case-Control Consortium, W., Adolfsson, R., Andreassen, O. a., Blackwood, D.H.R., Bramon, E., Buxbaum, J.D., Børglum, A.D., Cichon, S., Darvasi, A., Domenici, E., Ehrenreich, H., Esko, T., Gejman, P. V., Gill, M., Gurling, H., Hultman, C.M., Iwata, N., Jablensky, A. V., Jönsson, E.G., Kendler, K.S., Kirov, G., Knight, J., Lencz, T., Levinson, D.F., Li, Q.S., Liu, J., Malhotra, A.K., McCarroll, S. a., McQuillin, A., Moran, J.L., Mortensen, P.B., Mowry, B.J., Nöthen, M.M., Ophoff, R. a., Owen, M.J., Palotie, A., Pato, C.N., Petryshen, T.L., Posthuma, D., Rietschel, M., Riley, B.P., Rujescu, D., Sham, P.C., Sklar, P., St Clair, D., Weinberger, D.R., Wendland, J.R., Werge, T., Daly, M.J., Sullivan, P.F., O'Donovan, M.C., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421-427. doi:10.1038/nature13595
- Roberts, R.C., Barksdale, K.A., Roche, J.K., Lahti, A.C., 2015. Decreased synaptic and mitochondrial density in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 168, 543-553. doi:10.1016/j.schres.2015.07.016
- Roiz-Santiáñez, R., Ayesa-Arriola, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., Ortiz-García de la Foz, V., Pérez-Iglesias, R., Pazos, A., Sánchez, E., Crespo-Facorro, B., 2014.

BIBLIOGRAFÍA

- Three-year longitudinal population-based volumetric MRI study in first-episode schizophrenia spectrum patients. *Psychol. Med.* 44, 1591–604. doi:10.1017/S0033291713002365
- Salavati, B., Rajji, T.K., Price, R., Sun, Y., Graff-Guerrero, A., Daskalakis, Z.J., 2015. Imaging-based Neurochemistry in Schizophrenia: A Systematic Review and Implications for Dysfunctional Long-Term Potentiation. *Schizophr. Bull.* 41, 44–56. doi:10.1093/schbul/sbu132
- Sara, G.E., Burgess, P.M., Malhi, G.S., Whiteford, H.A., Hall, W.C., 2014. Stimulant and other substance use disorders in schizophrenia: Prevalence, correlates and impacts in a population sample. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 48, 1036–1047. doi:10.1177/0004867414533838
- Scarpelli, M., Todeschini, A., Rinaldi, F., Rota, S., Padovani, A., Filosto, M., 2014. Strategies for treating mitochondrial disorders: an update. *Mol. Genet. Metab.* 113, 253–60. doi:10.1016/j.ymgme.2014.09.013
- Schaefer, A.M., Walker, M., Turnbull, D.M., Taylor, R.W., 2013. Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* 379, 2–11. doi:10.1016/j.mce.2013.06.004
- Schapira, A.H. V, 2006. Mitochondrial Disease. *Lancet (London, England)* 368, 70–82. doi:10.1016/S0140-6736(06)68970-8
- Schoepf, D., Uppal, H., Potluri, R., Heun, R., 2014. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264, 3–28. doi:10.1007/s00406-013-0436-x
- Schubert, K.O., Clark, S.R., Baune, B.T., 2015. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 49, 24–35. doi:10.1177/0004867414560650
- Schuch, J.J.J., Roest, A.M., Nolen, W.A., Penninx, B.W.J.H., de Jonge, P., 2014. Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. *J. Affect. Disord.* 156, 156–163. doi:10.1016/j.jad.2013.12.011
- Schwarz, E., van Beveren, N.J.M., Ramsey, J., Leweke, F.M., Rothermundt, M., Bogerts, B., Steiner, J., Guest, P.C., Bahn, S., 2014. Identification of

BIBLIOGRAFÍA

- Subgroups of Schizophrenia Patients With Changes in Either Immune or Growth Factor and Hormonal Pathways. *Schizophr. Bull.* 40, 787–795. doi:10.1093/schbul/sbt105
- Sequeira, A., Martin, M. V., Rollins, B., Moon, E.A., Bunney, W.E., Macciardi, F., Lupoli, S., Smith, E.N., Kelsoe, J., Magnan, C.N., van Oven, M., Baldi, P., Wallace, D.C., Vawter, M.P., 2012a. Mitochondrial mutations and polymorphisms in psychiatric disorders. *Front. Genet.* 3, 103. doi:10.3389/fgene.2012.00103
- Sequeira, A., Martin, M. V., Rollins, B., Moon, E. a., Bunney, W.E., Macciardi, F., Lupoli, S., Smith, E.N., Kelsoe, J., Magnan, C.N., van Oven, M., Baldi, P., Wallace, D.C., Vawter, M.P., 2012b. Mitochondrial mutations and polymorphisms in psychiatric disorders. *Front. Genet.* 3, 1–16. doi:10.3389/fgene.2012.00103
- Shao, L., Martin, M. V., Watson, S.J., Schatzberg, A., Akil, H., Myers, R.M., Jones, E.G., Bunney, W.E., Vawter, M.P., 2008. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann. Med.* 40, 281–295. doi:10.1080/07853890801923753
- Shibre, T., Medhin, G., Alem, A., Kebede, D., Teferra, S., Jacobsson, L., Kullgren, G., Hanlon, C., Fekadu, A., 2015. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Schizophr. Res.* 161, 414–420. doi:10.1016/j.schres.2014.10.053
- Shimizu, A., Kurachi, M., Yamaguchi, N., Torii, H., Isaki, K., 1987. Morbidity risk of schizophrenia to parents and siblings of schizophrenic patients. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 41, 65–70.
- Siddiqui, W.A., Ahad, A., Ahsan, H., 2015. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Arch. Toxicol.* 89, 289–317. doi:10.1007/s00204-014-1448-7
- Sim, K., Yong, K.H., Chan, Y.H., Tor, P.-C., Xiang, Y.-T., Wang, C.-Y., Lee, E.H.M., Fujii, S., Yang, S., Chong, M.-Y., Ungvari, G.S., Si, T., He, Y.L., Chung, E.K., Chee, K.Y., Trivedi, J., Udomratn, P., Shinfuku, N., Kua, E.H., Tan, C.H., Sartorius, N., Baldessarini, R.J., 2011. Adjunctive mood stabilizer treatment for hospitalized schizophrenia patients: Asia psychotropic prescription study (2001–2008). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 1157–1164.

doi:10.1017/S1461145711000563

Skladal, D., Halliday, J., Thorburn, D.R., 2003. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 126, 1905–1912. doi:10.1093/brain/awg170

Sokal, J., Messias, E., Dickerson, F.B., Kreyenbuhl, J., Brown, C.H., Goldberg, R.W., Dixon, L.B., 2004. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J. Nerv. Ment. Dis.* 192, 421–7.

Soleimanpour-Lichaei, H.R., Kühl, I., Gaisne, M., Passos, J.F., Wydro, M., Rorbach, J., Temperley, R., Bonnefoy, N., Tate, W., Lightowlers, R., Chrzanowska-Lightowlers, Z., 2007. mtRF1a Is a Human Mitochondrial Translation Release Factor Decoding the Major Termination Codons UAA and UAG. *Mol. Cell* 27, 745–757. doi:10.1016/j.molcel.2007.06.031

Somerville, S.M., Conley, R.R., Roberts, R.C., 2011. Mitochondria in the striatum of subjects with schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 12, 48–56. doi:10.3109/15622975.2010.505662

Sommer, I.E., Van Westrhenen, R., Begemann, M.J.H., De Witte, L.D., Leucht, S., Kahn, R.S., 2014. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: An update. *Schizophr. Bull.* 40, 181–191. doi:10.1093/schbul/sbt139

Song, W.H., Ballard, J.W.O., Yi, Y.J., Sutovsky, P., 2014. Regulation of mitochondrial genome inheritance by autophagy and ubiquitin-proteasome system: Implications for health, fitness, and fertility. *Biomed Res. Int.* 2014. doi:10.1155/2014/981867

Sørensen, H.J., Nielsen, P.R., Pedersen, C.B., Benros, M.E., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2014. Population impact of familial and environmental risk factors for schizophrenia: A nationwide study. *Schizophr. Res.* 153, 214–219. doi:10.1016/j.schres.2014.01.008

Stahl, S.M., 2004. Anticonvulsants as mood stabilizers and adjuncts to antipsychotics: valproate, lamotrigine, carbamazepine, and oxcarbazepine and actions at voltage-gated sodium channels. *J. Clin. Psychiatry* 65, 738–9.

Stewart, J.B., Chinnery, P.F., 2015. The dynamics of mitochondrial DNA

BIBLIOGRAFÍA

- heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 16, 530–542. doi:10.1038/nrg3966
- Strassnig, M.T., Raykov, T., O’Gorman, C., Bowie, C.R., Sabbag, S., Durand, D., Patterson, T.L., Pinkham, A., Penn, D.L., Harvey, P.D., 2015. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophr. Res.* 165, 76–82. doi:10.1016/j.schres.2015.03.033
- Sulejmanpasić Arslanagić, G., 2013. [Evaluation of disease frequency in the first line relatives of patients suffering from schizophrenia related to gender and diagnostic categories]. *Med. Pregl.* 66, 19–23.
- Sullivan, P.F., 2005. The Genetics of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e212. doi:10.1371/journal.pmed.0020212
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1187–92. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Swerdlow, R.H., Binder, D., Parker, W.D., 1999. Risk factors for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 341, 371–2; author reply 372.
- Tandon, R., Heckers, S., Bustillo, J., Barch, D.M., Gaebel, W., Gur, R.E., Malaspina, D., Owen, M.J., Schultz, S., Tsuang, M., van Os, J., Carpenter, W., 2013. Catatonia in DSM-5. *Schizophr. Res.* 150, 26–30. doi:10.1016/j.schres.2013.04.034
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S., 2010. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophr. Res.* 122, 1–23. doi:10.1016/j.schres.2010.05.025
- Tansey, K.E., Owen, M.J., O’Donovan, M.C., 2015. Schizophrenia Genetics: Building the Foundations of the Future. *Schizophr. Bull.* 41, 15–19. doi:10.1093/schbul/sbu162
- Temperley, R., Richter, R., Dennerlein, S., Lightowlers, R.N., Chrzanowska-Lightowlers, Z.M., 2010. Hungry codons promote frameshifting in human mitochondrial ribosomes. *Science* 327, 301. doi:10.1126/science.1180674
- Tharyan, P., Adams, C.E., 2005. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane database Syst. Rev.* CD000076.

doi:10.1002/14651858.CD000076.pub2

- Torrell, H., Montaña, E., Abasolo, N., Roig, B., Gaviria, A.M., Vilella, E., Martorell, L., 2013. Mitochondrial DNA (mtDNA) in brain samples from patients with major psychiatric disorders: Gene expression profiles, MtDNA content and presence of the MtDNA common deletion. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 162, 213–223. doi:10.1002/ajmg.b.32134
- Torrell, H., Salas, A., Abasolo, N., Morén, C., Garrabou, G., Valero, J., Alonso, Y., Vilella, E., Costas, J., Martorell, L., 2014. Mitochondrial DNA (mtDNA) variants in the European haplogroups HV, JT, and U do not have a major role in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 165B, 607–617. doi:10.1002/ajmg.b.32264
- Tosh, G., Clifton, A. V, Xia, J., White, M.M., 2014. Physical health care monitoring for people with serious mental illness. *Cochrane database Syst. Rev.* 1, CD008298. doi:10.1002/14651858.CD008298.pub3
- Tsuang, M.T., 1991. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizoaffective disorders. *Br. J. Psychiatry* 158, 165–70.
- Ueda, Y., Ando, A., Nagata, T., Yanagida, H., Yagi, K., Sugimoto, K., Okada, M., Takemura, T., 2004. A boy with mitochondrial disease: asymptomatic proteinuria without neuromyopathy. *Pediatr. Nephrol.* 19, 107–110. doi:10.1007/s00467-003-1318-7
- Ueno, H., Nishigaki, Y., Kong, Q.-P., Fuku, N., Kojima, S., Iwata, N., Ozaki, N., Tanaka, M., 2009. Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. *Mitochondrion* 9, 385–393. doi:10.1016/j.mito.2009.06.003
- Ungvari, G.S., 2014. Catatonia in DSM 5: controversies regarding its psychopathology, clinical presentation and treatment response. *Neuropsychopharmacol. Hungarica* 16, 189–194.
- Uranova, N., Bonartsev, P., Brusov, O., Morozova, M., Rachmanova, V., Orlovskaya, D., 2007. The ultrastructure of lymphocytes in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 30–7. doi:10.1080/15622970600960207
- Uranova, N., Orlovskaya, D., Vikhрева, O., Zimina, I., Kolomeets, N., Vostrikov, V.,

BIBLIOGRAFÍA

- Rachmanova, V., 2001. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res. Bull.* 55, 597–610.
- Uziel, G., Moroni, I., Lamantea, E., Fratta, G.M., Ciceri, E., Carrara, F., Zeviani, M., 1997. Mitochondrial disease associated with the T8993G mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene: a clinical, biochemical, and molecular study in six families. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 63, 16–22. doi:10.1136/jnnp.63.1.16
- Vahia, I. V., Palmer, B.W., Depp, C., Fellows, I., Golshan, S., Kraemer, H.C., Jeste, D. V., 2010. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 414–426. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01552.x
- Valencia, M., Fresán, A., Barak, Y., Juárez, F., Escamilla, R., Saracco, R., 2015. Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 2339–2348.
- Valencia, M., Fresan, A., Juárez, F., Escamilla, R., Saracco, R., 2013. The beneficial effects of combining pharmacological and psychosocial treatment on remission and functional outcome in outpatients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1886–1892. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.006
- van der Leeuw, C., Habets, P., Gronenschild, E., Domen, P., Michielse, S., van Kroonenburgh, M., van Os, J., Marcelis, M., 2013. Testing the estrogen hypothesis of schizophrenia: Associations between cumulative estrogen exposure and cerebral structural measures. *Schizophr. Res.* 150, 114–120. doi:10.1016/j.schres.2013.07.033
- van Os, J. et al, European Network of National Networks studying Gen-Environment Interactions in Schizophrenia, (EU-GEI), 2014. Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. *Schizophr. Bull.* 40, 729–736. doi:10.1093/schbul/sbu069
- van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212. doi:10.1038/nature09563
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015. Risk of metabolic syndrome and its

BIBLIOGRAFÍA

- components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 14, 339–347. doi:10.1002/wps.20252
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., Helleman, G.S., Nuechterlein, K.H., 2015. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr. Res.* 161, 407–413. doi:10.1016/j.schres.2014.10.043
- Vera, I., Sanz-Fuentenebro, J., Urretavizcaya, M., Verdura, E., Soria, V., Martínez-Amorós, E., Bernardo, M., 2015. Electroconvulsive Therapy Practice in Spain: A National Survey. *J. ECT.* doi:10.1097/YCT.0000000000000270
- Verdoux, H., van Os, J., Sham, P., Jones, P., Gilvarry, K., Murray, R., 1996. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis? A follow-up study. *Br. J. Psychiatry* 168, 620–6.
- Verge, B., Alonso, Y., Miralles, C., Valero, J., Vilella, E., Boles, R.G., Martorell, L., 2012. New Evidence for the Involvement of Mitochondrial Inheritance in Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 73, 684–690. doi:10.4088/JCP.10m06718
- Verge, B., Alonso, Y., Valero, J., Miralles, C., Vilella, E., Martorell, L., 2011. Mitochondrial DNA (mtDNA) and schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 26, 45–56. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.008
- Verge, B., Valiente, A., Alonso, Y., Vilella, E., Martorell, L., 2015. Clinical conditions associated with mitochondrial disorders in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (submitted).
- Vogtle, F.-N., Burkhart, J.M., Rao, S., Gerbeth, C., Hinrichs, J., Martinou, J.-C., Chacinska, A., Sickmann, A., Zahedi, R.P., Meisinger, C., 2012. Intermembrane Space Proteome of Yeast Mitochondria. *Mol. Cell. Proteomics* 11, 1840–1852. doi:10.1074/mcp.M112.021105
- Wallace, D.C., 2011. Bioenergetic Origins of Complexity and Disease. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 76, 1–16. doi:10.1101/sqb.2011.76.010462
- Wallace, D.C., Singh, G., Lott, M.T., Hodge, J.A., Schurr, T.G., Lezza, A.M., Elsas, L.J., Nikoskelainen, E.K., 1988. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242, 1427–30.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang, G., Zhang, Y., Zhang, Y., Dong, Y., Lv, Z., Sun, M., Wu, D., Wu, Y., 2013. Mitochondrial haplogroups and hypervariable region polymorphisms in schizophrenia: a case-control study. *Psychiatry Res.* 209, 279–83. doi:10.1016/j.psychres.2013.01.001
- White, C., Stirling, J., Hopkins, R., Morris, J., Montague, L., Tantam, D., Lewis, S., 2009. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 39, 1447. doi:10.1017/S003329170800514X
- Wintersberger, E., 1964. [DNA-dependent RNA synthesis in rat liver mitochondria]. Hoppe. Seylers. *Z. Physiol. Chem.* 336, 285–8.
- Wolyniec, P.S., Pulver, A.E., McGrath, J.A., Tam, D., 1992. Schizophrenia: gender and familial risk. *J. Psychiatr. Res.* 26, 17–27.
- World Health Organization, 2015. WHO | Schizophrenia [WWW Document]. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> (accessed 11.3.15).
- World Health Organization, 2014. WHO | Estimates for 2000–2012 [WWW Document]. URL http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (accessed 10.22.15).
- World Health Organization, 1990. ICD-10 Version:2016 [WWW Document]. URL <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (accessed 1.9.16).
- Youle, R.J., van der Bliek, A.M., 2012. Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress. *Science* (80-.). 337, 1062–1065. doi:10.1126/science.1219855
- Young, D.J., Edgar, C.D., Murphy, J., Fredebohm, J., Poole, E.S., Tate, W.P., 2010. Bioinformatic, structural, and functional analyses support release factor-like MTRF1 as a protein able to decode nonstandard stop codons beginning with adenine in vertebrate mitochondria. *RNA* 16, 1146–1155. doi:10.1261/rna.1970310
- Yu-Wai-Man, P., Chinnery, P.F., 2013. Leber Hereditary Optic Neuropathy [WWW Document]. GeneReviews [Internet]. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301353> (accessed 11.23.15).
- Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P.G., Hudson, G., Chinnery, P.F., 2008. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J. Med. Genet.* 46, 145–158. doi:10.1136/jmg.2007.054270

BIBLIOGRAFÍA

- Zervas, I.M., Theleritis, C., Soldatos, C.R., 2012. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 96–105. doi:10.3109/15622975.2011.564653
- Zeviani, M., 2004. Mitochondrial disorders. *Brain* 127, 2153–2172. doi:10.1093/brain/awh259
- Zeviani, M., Moraes, C.T., DiMauro, S., Nakase, H., Bonilla, E., Schon, E.A., Rowland, L.P., 1988. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 38, 1339–46.
- Zhang, J., Ju, Z., 2010. Telomere, DNA damage, and oxidative stress in stem cell aging. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 90, 297–307. doi:10.1002/bdrc.20190
- Zhang, W., Tang, J., Zhang, A.-M., Peng, M.-S., Xie, H.-B., Tan, L., Xu, L., Zhang, Y.-P., Chen, X., Yao, Y.-G., 2014. A matrilineal genetic legacy from the last glacial maximum confers susceptibility to schizophrenia in Han Chinese. *J. Genet. Genomics* 41, 397–407. doi:10.1016/j.jgg.2014.05.004
- Ziebarth, T.D., Gonzalez-Soltero, R., Makowska-Grzyska, M.M., Núñez-Ramírez, R., Carazo, J.-M., Kaguni, L.S., 2010. Dynamic effects of cofactors and DNA on the oligomeric state of human mitochondrial DNA helicase. *J. Biol. Chem.* 285, 14639–47. doi:10.1074/jbc.M109.099663
- Zsurka, G., Kunz, W.S., 2015. Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis. *Lancet. Neurol.* 14, 956–66. doi:10.1016/S1474-4422(15)00148-9

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ADN MITOCONDRIAL, HERENCIA MATERNA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Begoña Verge Estefanía