

## L'ESQUIZOFRÈNIA I LES SEVES CAUSES

### **Anàlisi de les causes dels diferents símptomes**

L'esquizofrènia és un trastorn que implica al·lucinacions, miratges, paranoia, agitació i, fins i tot, problemes cognitius. Afecta al voltant d'una de cada 100 persones als EEUU i els seus símptomes solen aparèixer entre les edats de 16 i 30 anys. Les seves causes han estat debatudes durant molt temps, en concret, el fet si la genètica era un component important en la seva aparició. Se sap que és una malaltia altament heretable, però la mida reduïda de les mostres i altres metodologies abans utilitzades estimaren amb obstacles el possible enllaç amb la genètica.

Persones amb un historial familiar d'esquizofrènia presenten un risc molt major de desenvolupar-la; aproximadament, un 1% de la població general dels EEUU pateix aquesta trastorn, però aquest es dona en un 10% dels individus que tenen familiars propers afectats.



Estudis anteriors indicaren que en lloc de ser un trastorn simple, seria més aviat un conjunt de diferents trastorns. Ara, un nou estudi dut a terme per investigadors de la Washington University de St. Louis (EEUU) exposa que aquesta condició consisteix en 8 trastorns genètics diferents i cada un dels quals presenta els seus símptomes específics.

Concretament, per tal de realitzar aquest estudi, s'analitzaren els genomes de 4200 pacients d'esquizofrènia i 3800 de persones no afectades; s'observaren unes 700.000 àrees del genoma en què ocorrien polimorfismes d'un simple nucleòtid (SNP) i, en comparar els d'individus afectats i els no afectats (casos control), es pogueren identificar les variants genètiques associades amb l'esquizofrènia.

A més, els individus amb esquizofrènia foren dividits en grups formats segons el tipus i la severitat dels seus símptomes; d'aquesta manera, l'equip d'investigació pogué analitzar com les variants genètiques interaccionaven entre si per produir símptomes específics d'aquest conjunt de trastorns. Així doncs, es pogueren identificar agregats de gens associats amb vuit tipus diferents d'esquizofrènia, en cada un dels quals es donaven símptomes reconeixibles (per exemple, altament relacionat amb el risc de patir al·lucinacions).

Per tant, segons la conclusió de l'estudi, els gens associats a l'esquizofrènia, de manera individual, només presenten relacions dèbils i inconsistents amb aquesta fisiopatologia. En canvi, quan aquests gens interaccionen i funcionen en conjunt, presenten un 70-100% de risc de desenvolupar esquizofrènia. Aquest fet permetrà amb gran probabilitat una millora dels diagnòstics i tractaments per als pacients, ja que, un cop identificades les variants genètiques associades amb símptomes específics, serà possible aplicar tractaments molt més específics.

### **Anàlisi dels factors de risc genètics**

Aquesta fisiopatologia presenta un risc vital d'al voltant d'un 1% i, a més, està associada amb morbiditat i mortalitat al mateix temps que amb costos personals i socials. Encara que ja hi ha disponibles tractaments per a l'esquizofrènia, la seva eficàcia és molt baixa per a gran quantitat de pacients; tots aquests medicaments antipsicòtics estan dissenyats per exercir els seus majors efectes mitjançant un bloqueig del receptor dopaminèrgic tipus 1, ja que es va descobrir el seu mecanisme fa 60 anys. No obstant, no s'ha desenvolupat cap nou antipsicòtic de gran eficàcia basat en el bloqueig d'altres molècules.

L'estasi terapèutica és en gran part una conseqüència del fet que la patofisiologia de l'esquizofrènia és desconeguda. Per tant, la identificació de les causes d'aquest conjunt de trastorns constitueix una passa crítica per tal d'aconseguir la millora dels tractaments i els seus resultats en malalts.

L'alta heretabilitat apunta cap a un paper major de les variants heretades genèticament en l'etiologia de l'esquizofrènia. Encara que les variants de risc oscil·len, en termes de freqüència, entre comuns fins a extremament rares, s'estima que entre un terç i la meitat del risc genètic d'aquesta condició està indexat per al·lels comuns, els quals foren genotipats per GWAS actuals. Així, aquests estudis comporten una eina potencialment important en la comprensió detallada de l'esquizofrènia.

Així doncs, a partir d'un estudi genètic actual a gran escala sobre les malalties mentals ha trobat 128 variacions genètiques associades amb l'esquizofrènia, situades en 108 localitzacions diferents al genoma humà. Sorprenentment, la gran majoria d'aquestes no s'havia relacionat mai amb aquest trastorn.

L'estudi, publicat el juliol de 2014 a la revista Nature, és el resultat d'una col·laboració entre més de 200 científics de 35 països, denominada **Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium**. Així els investigadors compararen els genomes complets de gairebé 37000 pacients d'esquizofrènia amb genomes de més de 113000 persones no afectades, en un estudi de Genome-wide association study (GWAS). El material genètic, o ADN, està compost d'una seqüència de parells moleculars, milers de les quals s'enllacen per formar gens. Els GWAS impliquen fer un recompte de les mutacions més comunes i conegudes en aquestes bases a persones afectades i no afectades. Una vegada fet, les variants que es troben amb molta més freqüència en persones amb aquesta condició es diu que estan associades a ella. Per tant, els GWAS proporcionen potencialment una visió més exhaustiva dels components biològics en aquesta condició patològica.

La tècnica utilitzada no pot identificar les mutacions exactes que causen el trastorn ni tampoc determinar amb precisió gens específics. En canvi, indica zones del genoma que contribueixen a augmentar el risc. Aleshores, s'haurien d'investigar més els gens situats en aquestes regions, ja que permetrien, amb gran probabilitat, descobrir els processos biològics que subjeuen aquesta condició.

## **Estudi traduït d'esquizofrènia mitjançant GWAS**

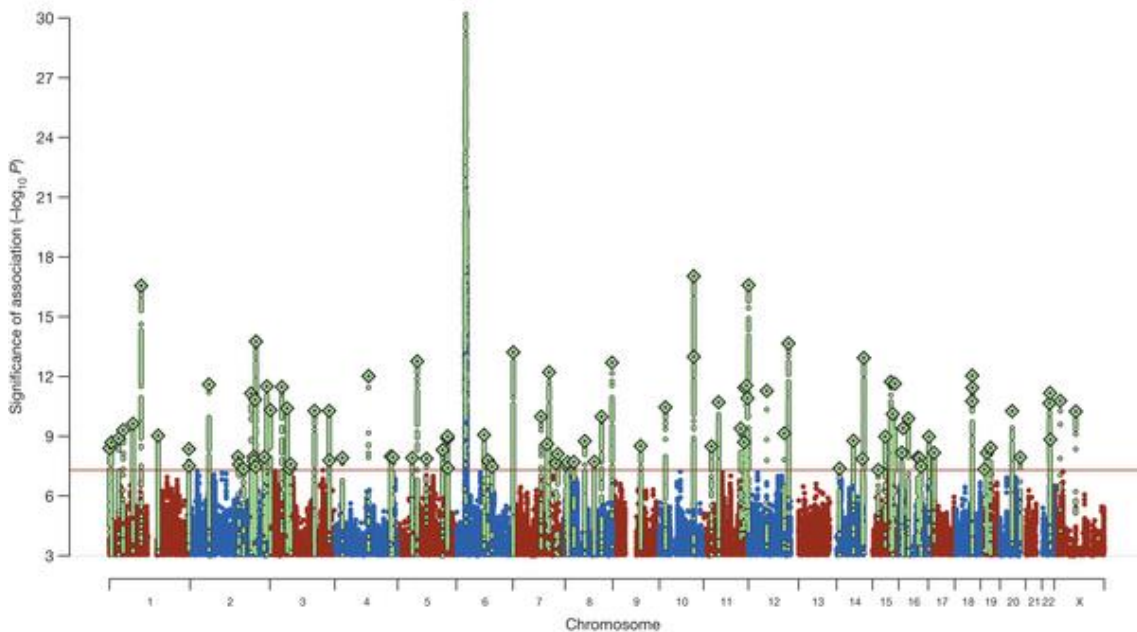
Fins aleshores, al voltant de 30 loci associats a la condició patològica havien estat identificats per mitjà de GWAS. Postulant que la mida de la mostra és un dels factors limitants més importants en l'aplicació de GWAS per a l'estudi de l'esquizofrènia, es creà l'Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC), l'objectiu principal del qual és combinar totes les mostres disponibles (publicades i no publicades) sobre estudis d'aquest conjunt de trastorns en una única anàlisi sistemàtica. Mitjançant aquesta tècnica, al menys 108 loci genòmicament independents excedien la significació. Per tant, alguns dels descobriments donaren suport a les hipòtesis més acceptades sobre l'esquizofrènia i sobre tractaments per a aquesta, però sobretot proporcionaren noves perspectives.

### **108 loci independents associats a l'esquizofrènia**

Per tal d'efectuar aquest estudi, posteriorment a l'obtenció de dades genotípiques, els investigadors d'aquest grup construïren 49 mostres control, les quals no es solapaven, al mateix temps que 3 mostres basades en famílies d'ascendència europea (1235 trios descendents d'individus afectats).

Aleshores, processaren els genotips procedents dels anteriors estudis utilitzant procediments unificadors de qualitat i seguidament, imputacions dels SNPs (single-nucleotide polymorphisms) i insercions/delecions (modificacions del genoma) mitjançant un panell de referència del 1000 Genomes Project. A cada mostra, el test d'associació es realitzava per mitjà de la introducció de dosis de marcadors i Principal components (PCs) per tal de controlar l'estratificació poblacional. Posteriorment, els resultats obtinguts es combinaren usant un model de variància inversa amb efectes fixats. Després del control de qualitat, es tingueren en compte un total de 9,5 milions de variants aproximadament.

Els resultats estan resumits a la figura.



Manhattan plot del descobriment de l'anàlisi del GWA; l'eix de les abscisses correspon a la posició cromosòmica, mentre que l'eix de les coordenades equival a la significació (relació logarítmica) de l'associació derivada per una regressió logística. Per una altra banda, la línia roja mostra la significació a nivell extragenòmic ( $5 \times 10^{-8}$ ), al mateix temps que els SNPs, en verd, representen els desequilibris de lligament amb els SNPs d'índex (en forma de diamants), els quals representen associacions independents de significació extragenòmica.

Aquests resultats es combinaren amb els de deCODE, quedant un conjunt de dades de 36989 casos i 113075 mostres de control. Així doncs, a l'anàlisi final s'obtingueren 128 SNPs independents amb gran significació de GWA.

Com ocorre en altres meta-anàlisis d'altres trets complexos, els quals identificaven gran nombre de variants de risc bastant comuns, la distribució estadística del test d'aquest GWAs es desvià de la nul·litat. Aquest fet és, doncs, consistent amb la suposada contribució poligènica suggerida en el passat.

Línies addicionals d'evidències van permetre als investigadors concloure que la desviació entre les dades observades i la nul·litat en la distribució del GWAs indiquen una vertadera contribució poligènica. A més, en haver analitzat els 1235 trios dels estudis familiars, es trobà també un excés de transmissió de l'al·lel en un 69% dels 263 SNPs independents lligats al desequilibri, amb una probabilitat menor de  $1 \times 10^{-6}$  als casos control. Aquest fet ocorre amb poca probabilitat casualment i, aleshores, exclouen l'estratificació poblacional, explicant de

manera completa les associacions detectades pel llindar marcat a l'estudi per tal de buscar la replicació.

(Supplementary Methods). Com a mètodes suplementaris, una vegada donada la tendència dels resultats observats al test, al voltant d'un 67% (en un interval de confiança de 95% equivalent a 64-73%) o  $n=176$  de les associacions a l'escanejat realitzat per una probabilitat menor a  $1 \times 10^{-6}$ , s'espera que siguin vertaders i, per aquesta raó, el nombre d'associacions que seria finalment validat del conjunt de SNPs inicials resultaria considerablement major que els que detecta com a significants el GWA. Així doncs, en seu conjunt, aquestes anàlisis indicaren que la desviació observada a les estadístiques del test respecte a la nul·litat representen senyals d'associació poligènica, al mateix temps que el considerable excés d'associacions a la coa de la distribució de significació (significació extrema) corresponen en gran part a associacions vertaderes.

SNPs associats independentment no es tradueixen en regions cromosòmiques ben lligades. No obstant això, és un fet útil definir els enllaços físics per a les associacions SNP per tal d'identificar els candidats a gens associats amb el risc a patir la patologia. En aquest estudi, definiren com a locus associat a la regió física que contingués els SNPs correlacionats en un  $r^2 > 0.6$  amb cada un dels 128 SNPs d'índex, en els quals aparegueren loci associats entre 250 kb. Aquesta definició concordà amb 108 diferents loci associats físics, 83 dels quals no havien estat prèviament implicats en l'esquizofrènia i, aleshores, permeten considerar noves perspectives biològiques en l'etiologia de la patologia.

### **Caracterització dels loci associats**

Dins d'aquests 108 loci, el 75% inclouen gens codificadors de proteïnes (i un 40% d'aquests són gens simples) i un altre 8% es troben entre 20kb d'un gen. Les associacions amb les principals hipòtesis sobre l'etiologia i el tractament de l'esquizofrènia són rellevants, ja que inclouen gens detectats com DRD2 (l'objectiu de tots els medicaments efectius antipsicòtics) i molts altres gens, com GRM3, GRIN2A, SRR i GRIA1, implicats en la neurotransmissió glutamatèrgica i la plasticitat sinàptica.

A més, les associacions als gens CAXNA1C, CACNB2 i CACNA1I, els quals codifiquen subunitats del canal de calci depenent del voltatge, es veurien implicades les proteïnes d'aquesta família en l'esquizofrènia i altres trastorns psiquiàtrics. Així doncs, els gens codificadors de canals de calci i les proteïnes implicades en la neurotransmissió glutamatèrgica i la plasticitat sinàptica han estat considerats independentment en l'esquizofrènia mitjançant estudis que analitzaven variacions genètiques rares.

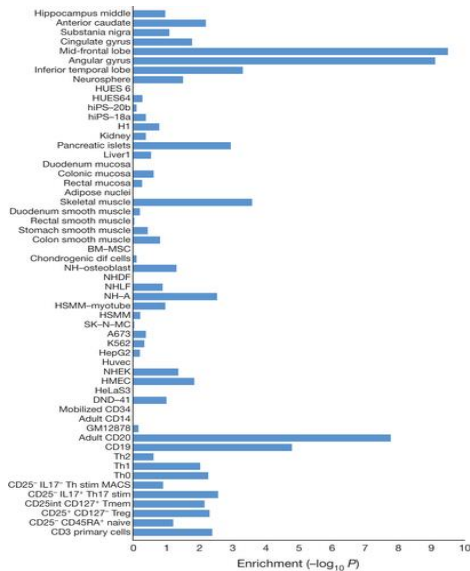
Per a cada un dels loci associats a l'esquizofrènia, identificaren un conjunt de SNPs causants creïble (per a la definició, veure els Supplementary Methods). En només 10 exemples (Supplementary Table 4) l'associació podia considerar-se un senyal creïblement atribuïble a polimorfismes exònics no sinònims. Per tant, l'aparent paper limitat de les variants dels gens codificadors de proteïnes és consistent amb la seqüenciació de l'exoma (conjunt d'exons d'un individu) i amb la hipòtesi que la majoria de les variants detectades per GWAS exerceixen els seus efectes per mitjà de l'alteració de l'expressió dels gens en lloc que de l'estructura de les proteïnes. Fins i tot, també concorda amb l'observació que els loci associats al risc de l'esquizofrènia estan enriquits per loci amb trets d'expressió quantitativa (eQTLs).

Per tal d'identificar aquests eQTLs, els quals podrien demostrar associacions amb l'esquizofrènia, els investigadors analitzaren el conjunt de SNPs definit abans amb eQTLs procedents d'una meta-anàlisi d'uns estudis de l'escorça del cervell humà i amb un altre de la

sang venosa perifèrica. S'obtingueren resultats en què múltiples loci relacionats amb l'esquizofrènia contenien al menys un eQTL per a un gen entre 1Mb d'aquell locus (Supplementary Table 4); no obstant això, només en 12 casos aquest eQTL era el plausible causant (dos al cervell, nou a la sang perifèrica i un en ambdós). Per tant, aquesta proporció baixa suggereix que si la majoria de les variants de risc són regulatòries, els catàlegs d'eQTL actualment disponibles no poden proporcionar encara especificitat cel·lular o diversitat de desenvolupament per tal de proveir d'hipòtesis clares per a futurs experiments.

## El cervell i immunitat

Amb l'objectiu d'explorar amb més profunditat la naturalesa de les associacions esquizofrèniques, els científics mapejaren els conjunts de les variants causals creïbles (els 108 abans esmentats) en seqüències amb marcadors epigenètics, els quals són característics de potenciadors actius en 56 teixits corporals i línies cel·lulars diferents (Supplementary Methods). Les associacions amb l'esquizofrènia foren significativament enriquides en els potenciadors actius al cervell (Fig. 2) però no en teixits amb poca probabilitat de ser rellevants per a l'esquizofrènia, com poden ser els ossos, cartílags, ronyons i els fibroblasts.



Els cervells utilitzats per definir aquests potenciadors consistien en poblacions heterogènies de cèl·lules. Així doncs, els investigadors, cercant una major especificitat, contrastaren els gens enriquits en la seva expressió a neurones i cèl·lules de la glia usant línies marcades de ratolí. Es veié que els gens amb una gran expressió en múltiples llinatges neuronals corticals i estriats foren enriquits per les associacions, proporcionant suport per una patologia neuronal important en l'esquizofrènia (Extended Data Fig. 4) però que no resultava estadísticament més significatiu que les contribucions d'altres llinatges.

Els potenciadors específics de tipus cel·lulars i teixits foren identificats usant CHLP-seq data sets (H3k27ac signal) procedents de 56 línies cel·lulars i mostres tissulars. Aquests potenciadors foren definits com el 10% amb la major proporció de lectures en

un determinat tipus cel·lular o tissular dividit pel nombre total de lectures. L'eix de les abscisses és el  $-\log_{10} P$  per a l'enriquiment. A més, els valors de P no es troben corregits respecte el nombre de teixits i cèl·lules analitzats; així doncs, un  $-\log_{10} P$  proper al valor de 3 pot ser considerat significatiu segons la correcció de Bonferroni.

Les descripcions de teixits i línies cel·lulars es poden trobar a la plana web de Roadmap Epigenome (<http://www.roadmapepigenomics.org>).

Per una altra banda, les associacions amb l'esquizofrènia també foren altament enriquides als potenciadors actius a teixits amb funcions immunitàries importants, particularment als llinatges de limfòcits B involucrats en la immunitat adquirida (línies cel·lulars CD19 i CD20). Aquests enriquiments permaneixeren significatius fins i tot després d'excloure la regió extesa de MHC i les regions que contenien potenciadors cerebrals (quedant un enriquiment P per CD20  $< 10^{-6}$ , fet que demostrà que aquest descobriment no era una artefacte fruit de la correlació entre els

elements potenciadors de diferents teixits i que tampoc estava dirigit per una forta i difusa associació de l'estès complex major d'histocompatibilitat (MHC). A més, estudis epidemiològics han insinuat durant llarg temps un paper de la desregulació immunològica en l'esquizofrènia; els descobriments actuals, doncs, aporten suport genètic per a aquesta hipòtesi.

Per tal de desenvolupar hipòtesis biològiques addicionals més enllà d'aquelles sorgides per la inspecció de loci individuals, els investigadors emprengueren també una identificació de dades mitjançant l'anàlisi de conjunts de gens. Emperò, com que no hi ha cap metodologia consensuada sobre aquestes anàlisis ni tampoc una significació òptima establida com a llindar per incloure loci, decidiren ser conservatius i usaren només dos dels diversos aproximaments que podien dur a terme, al mateix temps que restringiren les anàlisis als gens entre els loci més significatius del genoma (Genome-wide significant loci). Resultà que cap aproximament identificà conjunts de gens que fossin significativament enriquits per associacions després d'haver efectuat la correcció del nombre de rutes analitzades (Supplementary Table 5), encara que nominalment els enriquiments significatius foren observats entre un seguit de rutes predefinides candidates (Extended Data Table 1); tanmateix, una exploració més detallada de les dades analitzades serà presentada possiblement en un altre article.

### **Solapament amb mutacions rares**

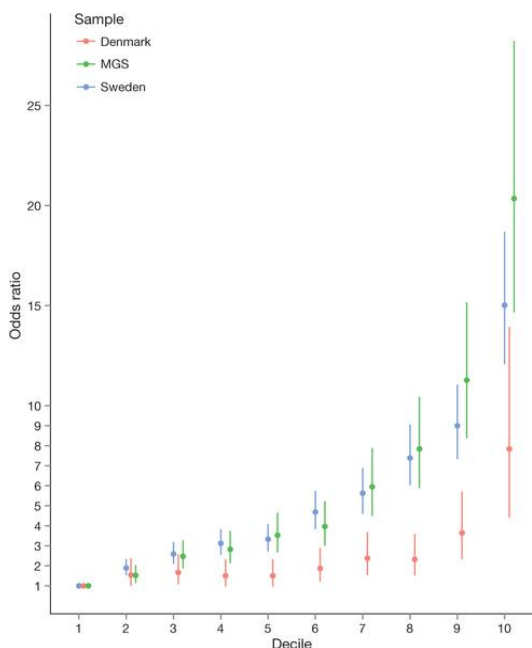
Els CNVs (Copy Number Variations, una alteració del genoma que pot consistir en un nombre anormal de còpies per a un determinat gen) associats amb l'esquizofrènia se solapen amb aquelles associades amb el desordre de l'espectre autista (ASD) i amb la minusvàlua intel·lectual, com també ho fan gens amb mutacions deletèries de novo. En aquest estudi en concret, es trobaren solapaments significatius entre gens en els intervals GWAS associats a l'esquizofrènia i aquells amb mutacions sorgides de novo i no sinònimes en casos d'esquizofrènia ( $P=0.0061$ ) (Extended Data Table 2), cosa que suggereix que els estudis mecanístics de variacions genètiques rares en pacients amb esquizofrènia podrien resultar altament informatius. Per una altra banda, també descobriren proves de solapament entre les regions de gens GWAS en l'esquizofrènia amb mutacions de novo i no sinònimes en casos de minusvàlua intel·lectual ( $P=0.00024$ ) i ASD ( $P=0.035$ ); aquests fets, doncs, aporten un suport addicional a la hipòtesi que aquests trastorns podrien presentar solapaments parcials en les seves patofisiologies.

### **Perfils de puntuació de risc poligènic (polygenic risk score profiling)**

Estudis anteriors havien mostrat que els risk profile scores (RPS) construïts des d'alels que presentaven una associació modesta amb l'esquizofrènia en un GWAS poden predir els estatus dels casos control en mostres independents, encara que amb sensibilitat i especificitat baixes. L'estimació de Nagelkerke  $R^2$  (una mesura de la variança en casos control amb l'estatus detallat) depèn en el conjunt de dades a analitzar i en el llindar (PT) per seleccionar al·lels de risc per anàlisi RPS (Extended Data Fig.5 i 6a). Tanmateix, utilitzant la mateixa mostra per analitzar que en els estudis anteriors i  $PT=0.05$ , el valor de  $R^2$  es veié incrementat des de 0.03 a 0.184 (Extended Data Fig. 5). Si s'assumeix un model amb un llindar plausible, un risc de per vida de l'1%, efectes de SNPs independents i ajustant la comprovació dels casos control, els RPS pogueren explicar al voltant d'un 7% de la variació en una escala fiable de

l'esquizofrènia entre les diverses mostres (Extended Data Fig. 6b), sent la meitat del qual (3.4%) explicada per Genome-wide significant loci.

A més a més, també s'avaluà la capacitat dels RPS per predir l'estatus dels casos control fent servir un enfocament epidemiològic estàndard per a un factor de risc continu. Aquest es veu il·lustrat en tres mostres, cada una de les quals amb esquemes de comprovació diferents (Fig. 3). La mostra danesa està basada en la població total (en pacients hospitalitzats i no hospitalitzats), mentre que la sueca es fonamenta en tots els casos hospitalitzats d'esquizofrènia al país i, finalment, la mostra de Molecular Genetics of Schizophrenia (MGS) fou comprovada especialment per mitjà d'estudis genètics a partir de fonts clíniques dels EEUU i Austràlia. S'agruparen les mostres individuals en RPS decils i s'estimà l'oportunitat relativa (OR) per analitzar l'estat d'activació de cada decil amb la referència del decil amb més baix nivell de risc. Els valors de l'oportunitat relativa augmentaren en dimensions considerables en els al·lels de risc per a l'esquizofrènia en cada mostra, maximitzant-les per deu: Dinamarca 7.8 (95% de fiabilitat amb un interval de confiança (CI): 4.4-13.9), Suècia 15.0 (95% de fiabilitat, CI: 12.1-18.7) i, per últim, MGS 20.3 (95% de fiabilitat, CI: 14.7-28.2. Atesa la necessitat de mesures per catalogar la fiabilitat de relació amb l'esquizofrènia, la capacitat d'estratificar els individus mitjançant RPS ofereix noves oportunitats per a recerca clínica i epidemiològica. Emperò, els investigadors subratllen el fet que la sensibilitat i especificitat del RPS no dona suport al seu ús com un test predictiu; per exemple, en la mostra epidemiològica danesa, l'àrea per sota de la corba de funcionament del receptor és de només 0.62 (Extended Data Fig. 6c, Supplementary Table 6).



Les OR per a l'esquizofrènia mitjançant decils de risk profile scores als estudis de Suècia (Sw1-6), Dinamarca (Aarhus) i Molecular Genetics of Schizophrenia (Supplementary Methods). Els al·lels de risc i les ponderacions es derivaren d'anàlisis "leave one out" als quals algunes mostres foren excloses de la meta-anàlisi GWAS. (Supplementary Methods). El llindar per seleccionar els al·lels de risc era  $P < 0.05$ . Els RPS es convertiren a decils (1= valor més baix, 10= valor més alt de RPS) i, a més es crearen nou variables substitutòries per contrastar els decils 2-10 tenint en compte el decil 1 com a referència. Així doncs, les OR i els intervals de confiança del 95% (barres) foren estimats utilitzant regressions logístiques per mitjà d'ordinadors per tal de controlar l'estratificació poblacional.

Finalment, cercant proves d'efectes no additius al risc, s'examinaren les interaccions estadístiques entre tots els parells dels 125 SNPs autosòmics que havien arribat la significació Genome-wide. Els valors de P per als termes d'interacció es distribuïren basant-se en els valors de nul·litat, i també la no interacció resultava de significació després de les correccions mitjançant múltiples comparacions. Així, no es trobaren proves d'efectes epistàtics o no additius entre els loci més significatius (Extended Data Fig. 7); és possible, tanmateix, que aquests efectes siguin presents entre altres loci o que ocorrin en forma d'interaccions de major ordre.



## **Discussió final**

En conjunt, a l'estudi genètic molecular més gran fins a l'actualitat sobre l'esquizofrènia o, fins i tot, sobre un trastorn neuropsiquiàtric mai realitzat, es demostrà el poder dels GWAS per identificar un gran nombre de loci associats al risc. Per una altra banda, es mostrà que l'ús de comprovacions alternatives i esquemes de diagnòstic dissenyats per aconseguir un augment ràpid de les dimensions de la mostra no està necessàriament relacionat amb la introducció d'un certa paralització de la heterogeneïtat; aquest fet és cert per a un fenotip com el de l'esquizofrènia, en què no hi ha biomarcadors o tests diagnòstics de suport, cosa que aporta motius per ser optimistes en referència al fet que aquesta aproximació podria ser aplicada exitosament a GWAS d'altres trastorns clínics definits.

A més a més, demostraren que les associacions no estan distribuïdes aleatòriament entre els gens de totes les classes i funcions; per contra, aquestes convergeixen sobre gens que s'expressen en determinats teixits i tipus cel·lulars. Aquests descobriments inclouen molècules que constitueixen l'actual, o més prometedora, objectiu per a tractaments terapèutics, al mateix temps que apunta a un sistema que concorda amb la hipòtesi etiològica predominant d'aquest conjunt de trastorns. Per tant, això suggereix que diverses noves troballes que han estat descrites en aquest estudi també proporcionen un fonament etiològic rellevant per estudis mecanístics i de tractament de desenvolupament. A més, també van trobar solapament entre gens afectats per variants rares d'esquizofrènia i aquells entre els loci GWAS, alhora que una convergència més ampla en les funcions d'alguns agregats de gens implicats per part d'ambdós conjunts de variants genètiques, particularment els gens relacionats amb una sinapsi glutamatèrgica anormal i codificadors de canals de calci.

Per ara, els estudis genètics encara no poden donar respostes sobre quin impacte i quina funció presenten aquests gens en relació amb l'augment de risc de patir esquizofrènia, però els solapaments abans descrits suggereixen que estudis de variants comuns i rares serien més aviat complementaris (en lloc d'antagònics) i que, per tant, els estudis mecanístics efectuats sobre variacions genètiques rares serien informatius i d'ajuda per a un millor enteniment de l'esquizofrènia.

Blanca Poquet Fullana

## **Bibliografia**

<http://www.nature.com/nature/journal/v511/n7510/full/nature13595.html>



<http://www.medicalnewstoday.com/articles/282539.php>

<http://www.scientificamerican.com/article/massive-study-reveals-schizophrenia-s-genetic-roots/>

Imatges: <http://psychcentral.com/lib/treating-schizophrenia-successfully/18927/>

<http://www.nature.com/nature/journal/v511/n7510/full/nature13595.html>

Les referències a taules de dades suplementàries i altres fonts d'informació complementàries es poden consultar a l'article de Nature, l'enllaç web del qual ha estat anteriorment esmenat.