

LA PSICOPATOLOGÍA DESDE UNA PERSPECTIVA GENÉTICA CLÍNICA

JONATHAN PICKER, MD, PhD.
ATTENDING IN GENETICS AND METABOLISM.
INSTRUCTOR IN MEDICINE.
CHILDREN'S HOSPITAL BOSTON.
HARVARD MEDICAL SCHOOL.
JONATHANPICKER@CHILDRENS.HARVARD.EDU

RESUMEN

La enfermedad psiquiátrica es un serio problema de salud con costos importantes para los individuos, sus familias y la sociedad. El por qué se produce aún no se entiende a cabalidad; a pesar de la enorme cantidad de esfuerzos de investigación, se reconoce que un subconjunto de individuos presenta problemas psiquiátricos secundarios a síndromes genéticos. La investigación de estos desórdenes entrega información en relación con las bases moleculares y bioquímicas para una mejor comprensión del origen y también para desarrollar tratamientos específicos. Estos avances en la investigación, pueden tener importantes aplicaciones para la comunidad psiquiátrica en general. Ello queda bien ejemplificado con el Síndrome de X Frágil, para el cual la teoría de la mGluR ofrece prometedoras vías de tratamiento para el autismo, la ansiedad y la hiperactividad. Sin embargo, la identificación de dichos individuos no siempre es fácil. Un enfoque sistemático puede aumentar de manera significativa los resultados diagnósticos y constituir un hito en el tratamiento de las psicopatologías.

INTRODUCCIÓN

La evaluación y el manejo de los pacientes psiquiátricos es uno de los mayores desafíos para todo médico, ya sea que se relacionen directamente con ellos, como en el caso de psiquiatras o médicos generales, o de manera indirecta, como obstetras, pediatras, cirujanos y otros. Las distintas patologías presentan comorbilidades que afectan a la mayoría de las personas y constituyen una pesada carga de recursos para los individuos y la sociedad (1, 2). Hasta hace muy poco, la comprensión de la etiopatogenia de los desórdenes psiquiátricos se había quedado muy atrás respecto de aquellos desórdenes que

afectan a los otros sistemas orgánicos. Esto se debe en parte a la diferenciación cultural entre las enfermedades del cuerpo y las enfermedades de la mente, que se extienden hasta la antigüedad (3). Esta dicotomía ha llevado a enfoques divergentes para la investigación y el tratamiento de estas enfermedades. En nuestro tiempo, esto queda demostrado por la separación entre los enfoques psicoanalítico y patológico para entender los procesos de las enfermedades. Además, o tal vez en parte como resultado de esta divergencia, los desórdenes psiquiátricos se han resistido a un sistema de clasificación que sea de naturaleza etiológica. Los sistemas de clasificación actuales, el manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales (DSM IV) y la clasificación internacional de enfermedades (ICD10), son, en realidad, específicamente no etiológicos en cuanto a su diseño. Por lo tanto, presentan definiciones de las enfermedades que son, debido a su naturaleza, definidas por consenso de opiniones. Como resultado de ello, un desorden "definido" puede, de hecho, representar varios grupos etiológicos distintos con un fenotipo final común y/o pueden representar sólo un subconjunto de individuos con el desorden, puesto que la definición fenotípica puede ser muy limitada (4). Ello ha dificultado enormemente la investigación psiquiátrica con base biológica, en especial en estudios de gran envergadura como el mapeo del genoma. Los estudios genéticos son aún más complicados por el hecho de que la mayoría de los desórdenes psiquiátricos tienen, al parecer, un origen multifactorial, que incluye muchos genes, así como también factores medioambientales (5).

No obstante, este enfoque molecular en la investigación de "desórdenes DSM especificados" ha producido algunos resultados importantes, principalmente en esquizofrenia (6). Sin embargo, para lograr estos resultados ha sido necesario contar con gran cantidad de recursos de todo el mundo. A pesar de ello, seguimos estando esencialmente en la oscuridad respecto de las bases biológicas de la mayoría de los

desórdenes psiquiátricos e incluso la esquizofrenia continúa, en gran medida, oculta en el misterio (7).

Una manera de evitar estas dificultades es abordar estos desórdenes a través de un enfoque sindrómico, puesto que existen desórdenes genético/bioquímicos claramente definidos con fenotipos psiquiátricos específicos (ejemplos, véase tabla 1). Por lo tanto, se puede utilizar los problemas biológicos conocidos como punto de partida para identificar las moléculas que se relacionan con la sintomatología del comportamiento. Aunque este enfoque se centra sólo en un subgrupo de individuos dentro de un fenotipo psiquiátrico específico, ofrece un soporte biológico para estos síntomas, desde el cual se puede identificar otras proteínas y otros genes. Luego, estos genes/proteínas pueden ser investigados dentro de una población sintomática más grande que no sea sindrómica. No obstante, una de las preocupaciones que genera este enfoque ha sido que los desórdenes genéticos con psicopatologías específicas son muy escasos. Por ello, conseguir un número suficiente de individuos puede constituir un gran desafío. Sin embargo, la población humana es numerosa y muchos de los miles de millones de individuos en el mundo son examinados de manera individual. Así, es potencialmente posible, utilizando un enfoque de multi-centros, colaborar en pro de la aglomeración de grandes números. Ello no sólo tendría un impacto significativo en la investigación, sino que además produciría un mejoramiento en el cuidado directo disponible para estos individuos. Ahora bien, para hacerlo, es necesario identificar a los pacientes. Es un gran desafío, pues el médico individual sólo se topa con uno o dos de ellos en toda su carrera. Sin embargo, como grupo colectivo, los desórdenes genéticos no son poco comunes (8).

En vez de centrarse inicialmente en la identificación de un desorden específico, es posible identificar elementos comunes que surgen de la similitud de un individuo que presenta una base sindrómica para sus problemas. En este artículo se presenta una forma de identificar a dichos individuos y delinear un enfoque para el manejo diagnóstico luego de una visión general de cómo estudiar uno de estos desórdenes, el Síndrome X Frágil, para transformar nuestro conocimiento de esta enfermedad y producir opciones de tratamiento cuya aplicación bien podría extenderse a individuos ansiosos y autísticos no sindrómicos.

SÍNDROME X FRÁGIL

El síndrome X Frágil es uno de los síndromes genéticos heredados no cromosómicos más comunes y afecta a 1 entre 4000 hombres y entre 1 en 9000 mujeres (9). Se destaca por déficit cognitivo y un fenotipo de comportamiento característico que incluye: hiperactividad; tolerancia disminuida a los estímulos sensoriales; aversión al contacto visual; ansiedad social; comportamientos estereotipados; desórdenes del espectro autista; falta de atención e hiperactividad (10-14). El síndrome X Frágil es causado, en el 99% de los individuos afectados, por la expansión de una repetición del triplete CGG en la porción 5' del gen FMR1. Normalmente presente con menos de 45 repeticiones, una vez que la repetición de CGG se amplifica a más de 200 copias, esta región es normalmente metilada y se reprime la expresión de FMR1 (15) lo que da origen a un individuo que tiene X Frágil (16).

Los individuos con X Frágil presentan un exceso de espinas dendríticas largas inmaduras (17) en el hipocampo y el neocórtex (18, 19) lo que

TABLA 1. DESÓRDENES GENÉTICOS CON UN COMPONENTE PSIQUIÁTRICO ESPECÍFICO

Desorden	Problema psiquiátrico típico	Gen(es) responsable(s)
VCFS*	psicosis, autismo, ánimo	varios genes del 22q11.2
Angelman	Autismo	UBE3A o del 15q11-13
Prader-Willi	OCD*, desórdenes del ánimo	varios genes del 15q11-13
Smith Magenis	múltiple, problemas de sueño	RAI1 o del 17p11.2
William's	ADHD*, desinhibición	ELN o del 7q11.23
Rubinstein Taybi	Desorden de ánimo, agresividad	CREBBP o del 16p13
Homocistinuria	psicosis, esquizofrenia	MTHFR
PKU*	ansiedad, depresión	PH
MLD*	esquizofrenia, depresión	ASA
Lesch-Nyhan	SIB*	HGPRT
SLO*	bipolar, triste, agresivo	DHCR7
CHARGE	OCD, inmadurez	CHD7
Fragile X	Autismo, ADHD, hiperarousal	FMRP
Sind. De Rett	Autismo	MeCP2
FG	OCD, hipersensibilidad	MED12
Sind. de Turner	ADHD, madurez	cromosoma X - desconocido
XXY, XYY	ADHD	desconocido, probablemente relacionado con X

VCFS: síndrome velocardiofacial, PKU: fenilketonuria, MLD: leucodistrofia metacromática, SLO: síndrome de Smith Lemli Opitz, OCD: desorden obsesivo compulsivo, ADHD: desorden de déficit atencional por hiperactividad SIB: comportamiento de autoagresión.

da origen a una inter-conectividad neuronal aberrante. Al parecer, esto ocurre debido al déficit de FMRP, el producto proteico de FMR1.

La FMRP es una proteína que se asocia con los polirribosomas para formar complejos transportadores (20, 21). Este complejo FMRP se localiza en concentraciones especialmente altas en las sinapsis en desarrollo y en las espinas en maduración (22) y se une a muchos transcritos en la región de crecimiento activo de la dendrita. Ello da origen a la inhibición de la traducción de la proteína de los transcritos específicos de crecimiento de la dendrita (23). Entre los transcritos identificados que son regulados de esta forma por FMRP se incluyen los receptores metabotrópicos del glutamato, en especial el mGluR5 (24). En ausencia de FMRP se produce una pérdida de inhibición de mGluR5 lo que da origen a un crecimiento dendrítico excesivo con formación de espinas inmaduras (25, 26).

Como es de esperarse, parece que existen vías adicionales y aunque ello sugiere una mayor complejidad, también ofrece el potencial de una gama más amplia de enfoques terapéuticos. De especial interés es el reciente descubrimiento de que ratones con inhibición de kinaasa activada P21 (PAK) estarían protegidos de los efectos de X Frágil. Tanto las características neurocognitivas como histológicas mejoraron en ratones supresión knock out para FMRP que además portaban el transgen PAK negativo dominante en el cerebro anterior (27). Al igual que MgLuR5, PAK promueve el crecimiento de espinas dendríticas.

Este conocimiento está permitiendo el desarrollo de tratamientos biológicamente dirigidos. Un antagonista de mGluR5, produjo una recuperación fenotípica en el modelo de ratón con X Frágil (28). Esto ha desembocado en un importante esfuerzo de investigación dirigido a pruebas de antagonistas de mGluR5 con humanos, así como de otros agentes que se sabe son efectores en las vías identificadas, que probablemente incluyen inhibidores de PAK (29, 27). Si el tratamiento tiene éxito en individuos con X Frágil, podría significar la posibilidad de contar con aplicaciones más amplias en la población general. No obstante, el tratamiento y la investigación dependerán de la investigación de los individuos afectados.

UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO PARA IDENTIFICAR INDIVIDUOS CON PSICOPATOLOGÍAS DE BASE SINDRÓMICA

Tal como mencionamos anteriormente, los individuos con desórdenes genéticos son muy pocos y su identificación puede ser muy difícil y comprometer gran cantidad de recursos. Una duda común, cuando se considera si realizar o no un diagnóstico genético, es respecto de la utilidad de hacerlo, debido a que la mayoría de estos desórdenes no son tratables directamente. Esto es especialmente frecuente en situaciones en las que los padres no planean tener más hijos o cuando es poco probable que el niño mayor/adulto se reproduzca. Sin embargo, es importante alcanzar un diagnóstico más allá de los temas relacionados por la relevancia de la potencial investigación, de acuerdo a los factores analizados anteriormente (véase Figura 1). Tal vez lo más

relevante es que identificar un síndrome genético para un individuo, frecuentemente da origen a un mejor cuidado para él y su familia: ya sea a través de la identificación de las patologías ocultas asociadas, o bien a través de la implementación de tratamientos y educación más apropiados. Por ejemplo, el entrenamiento de integración sensorial puede ser esencial para individuos autistas con X Frágil en la disminución de la hiperactividad subyacente. Este puede volverlos capaces de responder de mejor manera a las metodologías estándar para el tratamiento del autismo, tales como la terapia ABA. Otro ejemplo podría incluir la identificación precoz de la enfermedad renal oculta en un individuo con Síndrome Velo-Cardio-Facial (VCFS) que, de otro modo no se sospecharía. Además, los individuos y sus familias parecen verse sometidos a grandes presiones sicosociales cuando no existe una explicación a sus problemas (comunicación personal, Uscinski).

Lo más clásico es que los individuos que presentan síndromes sean dismórficos. Sin embargo, se ha hecho evidente que para muchos síndromes, puede haber un espectro de características que pueden o no observarse, o éstas pueden ser sutiles y, por ello, ser pasadas por alto. Dejando de lado los atributos físicos, existe gran cantidad de otros motivos para explorar la posibilidad de una etiología genética, entre las

FIGURA 1. BENEFICIOS DE LA EVALUACIÓN/ DIAGNÓSTICO GENÉTICA

1. Diagnóstico (normalmente con un genetista clínico)

- Pronóstico más certero
- Tratamiento mejor enfocado
- Conciencia de potenciales patologías ocultas
- Una 'etiqueta'
 - para los padres
 - para recursos/servicios

2. Evaluación de Riesgo (normalmente por un consejero genético)

- Permite
- estudio focalizado, por ej., X Frágil, VCFS
 - planificación familiar
 - preparación para el niño afectado
 - eliminación de los factores de riesgo
 - puede ser importante para otros miembros de la familia

3. Consejería previa a las pruebas

Esto es esencial para intentar evitar estigmatización, vergüenza, ostracismo y otros temas éticos, legales o sociales.

que se incluyen comorbilidades inesperadas o múltiples y otras claves en la historia (véase Figura 2). Por lo tanto, si bien es esencial observar la dismorfia, también es importante no sobre destacarla, puesto que la historia clínica puede revelar aún más. Respecto de la historia clínica, ésta es esencialmente una evaluación pediátrica del desarrollo en general, con un énfasis adicional en la historia familiar (véase Figura 3). También se aplica, en aquellos casos en que corresponde, a adultos que nunca hayan sido evaluados, con problemas psiquiátricos atípicos y/o que presentan características adicionales inesperadas.

Si la sospecha de un desorden genético es alta, entonces surge la pregunta de qué hacer. Las pruebas genéticas son caras, pero la confirmación de un diagnóstico puede ahorrar más dinero en el largo plazo, debido a que se puede evitar otro tipo de exámenes potencialmente costosos como las investigaciones radiológicas y quirúrgicas. Además, puede que se produzcan ahorros a partir de una disminución en la morbilidad como consecuencia de un cuidado más dirigido. Sin considerar estos potenciales beneficios, la utilidad de un test genético depende, en gran medida, de los aspectos específicos. Por ejemplo, en el autismo, especialmente para aquellos que no presentan otros problemas, el diagnóstico etiológico certero es bajo (aunque, incluso en este grupo, es posible identificar un subgrupo pequeño con varios defectos genéticos) (30); en tanto que un individuo con múltiples anomalías congénitas, aparte de su autismo u otra psicopatología, tiene una mayor probabilidad de que se le identifique un síndrome genético.

Otro desafío consiste en que el diagnóstico diferencial de problemas de comportamiento y cognitivos incluye un número importante y creciente de patologías, en la medida en que la investigación identifica nuevas causas. Así, un listado de diagnóstico diferencial para el autismo, en este momento, puede incluir: anomalías cromosómicas importante, síndromes de microdelección/duplicación, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, X Frágil, síndrome de Smith Lemli Opitz, duplicaciones del cromosoma 15q11-13 de origen materno, esclerosis tuberosa y defectos en la neurología entre otros (31).

El ejemplo anterior es típico de la gama de posibilidades sindrómicas para la mayoría de las condiciones de comportamiento. Así, la gama de opciones de pruebas es muy amplia, costosa y de rápido cambio debido a que el conocimiento recopilado a partir del proyecto del genoma humano sigue creciendo de manera exponencial. Una opción alternativa para tratar de realizar una prueba directa es que un genetista clínico evalúe al individuo. Normalmente, esto es más barato que realizar pruebas. Además, se pedirán pruebas de manera dirigida, siguiendo una historia clínica y un examen dismorfológico muy detallados, que bien puede bastar por sí mismo para realizar el diagnóstico o requiera sólo un mínimo de exámenes especiales. Además, se analizarían los temas de consejería al mismo tiempo, lo que sería muy útil aún en ausencia de un diagnóstico. Respecto de las posibilidades de investigación antes analizadas, puede que el genetista clínico sea también la persona en la mejor posición para estar atento a las pruebas clínicas multicentro/multinacionales relacionadas con temas

FIGURA 2. CUÁNDO Y POR QUÉ CONSIDERAR LA GENÉTICA

- Niño evidentemente dismórfico
- Historia familiar
- Presentación atípica
- Presencia de 2 o más patologías no relacionadas
- Necesidad de un diagnóstico con nombre
- Dificultades de manejo inusuales
- Además, hay que considerar:
Características físicas de menor importancia, que no sean de importancia médica, cosmética o quirúrgica (Ocurre en <4% de la población general)
Variaciones de poca importancia – caen en el extremo inferior del espectro de normalidad y pueden constituir claves importantes
 - 1 anomalía menor 3,7% de riesgo de malformación importante
 - 2 anomalías menores 6,7% de riesgo de malformación importante
 - 3 anomalías menores 19,6% de riesgo de malformación importante

FIGURA 3. HISTORIA GENÉTICA RELEVANTE

1. Árbol genealógico extendido (en lo posible, mínimo hasta 3 grados de relación)

- ¿Hay otros miembros afectados?, de haberlos tener fotografías.
- ¿Patrón de herencia específico?
- ¿Otras enfermedades/problemas esp. neonatales/de la niñez en parientes?
- ¿Cualquier aborto espontáneo/parto de feto muerto/muerte prematura?
¿al principio o al final del embarazo?

2. Detalles del embarazo de la madre y el feto

- ¿Enfermedades, medicamentos, resultados anormales y normales de pruebas antes del nacimiento?
- Detalles/problemas del parto cabe hacer notar que el parto de nalgas es más común en los trastornos de desarrollo.

3. Periodo peri-natal, en especial, retardo de crecimiento intrauterino, tonicidad, problemas físicos.

- Muchos no entregan información clave, por ejemplo, amputación temprana de un 6to dedo, etc.

4. Crecimiento en la infancia, alimentación/deposiciones

- Comportamiento temprano, tonicidad, historia médica/quirúrgica detallada, reacciones atípicas, visión/audición.

psiquiátricos y/o de otro tipo pertinentes para el síndrome específico.

Tal como hemos visto, la identificación de dichos individuos es, por lo tanto, un esfuerzo muy valioso desde diversas perspectivas.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades psiquiátricas siguen siendo un enigma y constituyen un desafío importante incluso para el más experimentado de los médicos, así como para la sociedad. Nos encontramos sólo en el comienzo del entendimiento de los procesos que subyacen a algunos de estos desórdenes. Sin embargo, el estudio de síndromes genéticos de escasa aparición ofrece una oportunidad para avanzar y provee potenciales candidatos terapéuticos. Para explotar de manera total esta veta, así como para mejorar el cuidado de los propios individuos afectados, es esencial identificar tantos individuos como sea posible, cuya sicopatología sea de origen genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwappach DL. [The economics of mental health and health care- a blind spot?]. *Neuropsychiatr* 2007; 21: 18-28.
2. Tsang HW, Tam PK, Chan F, Cheung WM. Sources of burdens on families of individuals with mental illness. *Int J Rehabil Res* 2003; 26: 123-30.
3. Simon B. Models of mind and mental illness in ancient Greece: II. The platonic model. *J Hist Behav Sci* 1973; 9: 3-17.
4. Zuchner S, Roberts ST, Speer MC, Beckham JC. Update on psychiatric genetics. *Genet Med* 2007; 9: 332-340.
5. Nurnberger JL, Jr. Implications of multifactorial inheritance for identification of genetic mechanisms in major psychiatric disorders. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 121-6.
6. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006; 52: 139-53.
7. Crow TJ. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 13-21.
8. O'Malley M, Hutcheon RG. Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 332-4.
9. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3: 359-71.
10. Bregman JD, Dykens E, Watson M, Ort SI, Leckman JF. Fragile-X syndrome: variability of phenotypic expression. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry 1987; 26: 463-71.

11. Cornish K, Sudhalter V, Turk J. Attention and language in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 11-6.
12. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2004; 18: 687-703.
13. Farzin F, Perry H, Hessel D, Loesch D, Cohen J, Bacalman S, Gane L, Tassone F, Hagerman P, Hagerman R. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27: S137-44.
14. Hagerman RJ. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27: 63-74.
15. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, Verkerk AJ, Holden JJ, Fenwick RG, Jr., Warren ST, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cel* 1991; 67: 1047-58.
16. Tassone F, Hagerman RJ, Ikle DN, Dyer PN, Lampe M, Willemsen R, Oostra BA, Taylor AK. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 84: 250-61.
17. Comery TA, Harris JB, Willems PJ, Oostra BA, Irwin SA, Weiler LJ, Greenough WT. Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5401-4.
18. Hinton VJ, Brown WT, Wisniewski K, Rudelli RD. Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 289-94.
19. Greicius MD, Boyett-Anderson JM, Menon V, Reiss AL. Reduced basal forebrain and hippocampal activation during memory encoding in girls with fragile X syndrome. *Neuroreport* 2004; 15: 1579-83.
20. Willemsen R, Bontekoe C, Tamanini F, Galjaard H, Hoogeveen A, Oostra B. Association of FMRP with ribosomal precursor particles in the nucleolus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 27-33.
21. Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. The Pathophysiology of Fragile X Syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2007 epub.
22. Antar LN, Afroz R, Dichtenberg JB, Carroll RC, Bassell GJ. Metabotropic glutamate receptor activation regulates fragile x mental retardation protein and FMR1 mRNA localization differentially in dendrites and at synapses. *J Neurosci* 2004; 24: 2648-55.
23. Darnell JC, Fraser CE, Mostovetsky O, Stefani G, Jones TA, Eddy SR, Darnell RB. Kissing complex RNAs mediate interaction between

the Fragile-X mental retardation protein KH2 domain and brain polyribosomes. Genes Dev 2005; 19: 903-18.

24. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. Trends Neurosci 2004; 27: 370-7.

25. Irwin SA, Galvez R, Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. Cereb Cortex 2000; 10: 1038-44.

26. Muddashetty RS, Kelic S, Gross C, Xu M, Bassell GJ. Dysregulated metabotropic glutamate receptor-dependent translation of AMPA receptor and postsynaptic density-95 mRNAs at synapses in a mouse model of fragile X syndrome. J Neurosci 2007; 27: 5338-48.

27. Hayashi ML, Rao BS, Seo JS, Choi HS, Dolan BM, Choi SY, Chattarji S, Tonegawa S. Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms

of fragile X syndrome in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 11489-94.

28. Yan QJ, Rammal M, Tranfaglia M, Bauchwitz RP. Suppression of two major Fragile X Syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP. Neuropharmacology 2005; 49: 1053-66.

29. Bear MF. Therapeutic implications of the mGluR theory of fragile X mental retardation. Genes Brain Behav 2005; 4: 393-8.

30. Battaglia A, Carey JC. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142: 3-7.

31. Herman GE, Henninger N, Ratliff-Schaub K, Pastore M, Fitzgerald S, McBride KL. Genetic testing in autism: how much is enough? Genet Med 2007; 9: 268-74.



Herceptin[®]
trastuzumab
Precisión • Poder • Resultados

El estándar de tratamiento en cáncer de mama **HER2** positivo en estadios tempranos.**

No se debe tomar una decisión de tratamiento sin conocer el status

HER2 *



Innovación para la salud

**Abstract 512. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSAPB B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer ASCO 2007

* Bast, J Clin Oncol, 2001. - Bilous, Mod Pathol, 2003. - Goldhirsch, Ann Oncol, 2005.