



Original

**Mutaciones cromosómicas estructurales asociadas a la
susceptibilidad a esquizofrenia en pacientes cubanos**

**Structural Chromosomal Mutations Associated with
Susceptibility to Schizophrenia in Cuban Patients**

Enny Morales Rodríguez¹  

Beatriz Marcheco Teruel¹ 

Antonio Caballero Moreno² 

Giselle Monzón Benítez¹ 

Luanda Maceira Rosales¹ 

¹Centro Nacional de Genética, La Habana, Cuba

²Hospital Docente Enrique Cabrera, La Habana, Cuba

Recibido: 21/06/2023

Aceptado: 4/07/2023



Resumen

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno mental grave que a escala mundial afecta a aproximadamente 24 millones de personas, es decir, a 1 de cada 300 personas. Los estudios citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de mutaciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales. La identificación de estas mutaciones constituye una herramienta útil en la localización de genes asociados al origen de dicha enfermedad.

Objetivos: Describir mutaciones cromosómicas estructurales en individuos con esquizofrenia en la población cubana, describir el tipo de aberraciones cromosómicas según sean: balanceadas, no balanceadas en los pacientes estudiados.

Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal del tipo serie de casos, la muestra estuvo conformada por 301 individuos con diagnóstico de esquizofrenia. Por el tipo de estudio para la obtención de cromosomas se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Resultados: Se detectaron 28 mutaciones estructurales (28/301=9,30 %), la frecuencia de mutaciones cromosómicas estructurales balanceadas (21/301=6,97%) fue mayor que la frecuencia de las mutaciones no balanceadas (7/301=2,32%). Se identificaron mutaciones cromosómicas estructurales nunca antes reportadas, como: duplicaciones en los cromosomas 5, 7 y 10, adiciones en los cromosomas 14 y 21 y translocaciones entre los cromosomas 5 y 9.

Conclusiones: Se logró una mejor caracterización genético-clínica de la esquizofrenia en los individuos enfermos, se identificaron mutaciones cromosómicas estructurales descritas por primera vez en la literatura científica con posible asociación con la esquizofrenia en la población cubana.

Palabras clave: esquizofrenia, mutaciones cromosómicas. cariotipo

Abstract

Introduction: Schizophrenia is a serious mental disorder that affects approximately 24 million people worldwide, that is, 1 in 300 people. Cytogenetic and molecular studies have revealed a large number of chromosomal mutations in individuals with schizophrenia involving both autosomal and sex chromosomes. The identification of these mutations constitutes a useful tool in the location of genes associated with the origin of this disease.

Objectives: Describe structural chromosomal mutations in individuals with schizophrenia in the Cuban population and describe the type of chromosomal aberrations (balanced or unbalanced) in the patients studied.

Methods: A cross-sectional descriptive study of the case series type was carried out, the sample consisted of 301 individuals diagnosed with schizophrenia. Due to the type of study, the high-resolution lymphocyte culture technique standardized in the Laboratory of the National Center for Medical Genetics of Cuba was used to obtain chromosomes

Results: 28 structural mutations were detected (28/301=9.30%), the frequency of balanced structural chromosomal mutations (21/301=6.97%) was higher than the frequency of unbalanced mutations



(7/301=2.32%). Structural chromosomal mutations never previously reported were identified, such as duplications in chromosomes 5, 7 and 10, additions in chromosomes 14 and 21 and translocations between chromosomes 5 and 9.

Conclusions: A better genetic-clinical characterization of schizophrenia in sick individuals was achieved; structural chromosomal mutations described for the first time in the scientific literature, with possible association with schizophrenia in the Cuban population were identified.

Keywords: schizophrenia, chromosome mutations, karyotype

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia, es un trastorno mental que agrupa variantes crónicas y graves, es una enfermedad compleja multifactorial y es el resultado de la combinación, por un lado, de la acción de varios genes y por el otro, de procesos epigenéticos y factores ambientales durante el desarrollo del sistema nervioso. Estudios epidemiológicos sobre estas enfermedades reportan sistemáticamente que es un problema de salud pública de primera magnitud en todo el mundo, ya que cada año se diagnostican aproximadamente más de dos millones de casos nuevos.^(1, 2)

El diagnóstico de este trastorno mental ha sido una cuestión polémica durante largo tiempo, y ofrece grandes dificultades en la práctica asistencial e investigativa. Se basa en la cuidadosa observación de signos y síntomas, en la exploración metódica del cuadro clínico. No existen pruebas de laboratorio, ni exámenes de imágenes que ayuden a establecer el diagnóstico como no sea para descartar otras patologías.⁽³⁾

La búsqueda de mutaciones cromosómicas asociados a la vulnerabilidad genética para desarrollar la enfermedad, ha permitido el diseños de las estrategias más apropiadas para la identificación de los genes causales de la misma.⁽⁴⁾

El propósito de esta investigación fue identificar la presencia y frecuencia de mutaciones cromosómicas estructurales de posible asociación con la esquizofrenia, así como, su descripción según sean balanceadas o no en un grupo de pacientes cubanos estudiados.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal del tipo serie de casos. Se aplicó un cuestionario semiestructurado que abordó la edad de comienzo, la sintomatología, el curso de la enfermedad, la duración de los episodios psicóticos y diferentes variables clínicas relacionadas con la enfermedad como instrumento para el Sistema de Evaluación Psicopatológica (SCAN, por sus siglas en inglés), el cual está validado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽⁵⁾



Se empleó un instrumento clínico- genético para la recogida de datos adecuados a las características de la investigación.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la en la Declaración de Helsink, en su última versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo en el año 2013.⁽⁶⁾

Todos los tutores legales de los pacientes brindaron su consentimiento para participar en el estudio, cumpliendo con los procedimientos éticos establecidos en una investigación científica, en el caso de los pacientes con historia de admisión por más de 10 años, asumió como tutor legal el director de la institución.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

Teniendo en cuenta el carácter multifactorial de la esquizofrenia, se exploró la presencia de trastorno mental en los familiares de los pacientes. A partir de la información referida, se conformaron los árboles genealógicos hasta tres generaciones, para lo cual se utilizó el programa *Cyrillic* (versión 2.1).

La muestra fue tomada de forma aleatoria quedando conformada por 301 pacientes con esquizofrenia de diferentes hospitales psiquiátricos y de hospitales clínicos quirúrgicos con servicio de psiquiatría del país.

Para la obtención de los cromosomas se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Se observaron 20 metafases al microscopio óptico (**Olympus BX-51**). En caso de identificar algún tipo de aberración se analizaron 10 metafases adicionales. Para establecer el mosaicismo se tuvo en cuenta el 15% de células estudiadas (5 o más células en 30).

La descripción de los cariotipos se realizó siguiendo las instrucciones descritas por Sistema Internacional para la Nomenclatura en la Citogenómica Humana (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. ISCN).⁽⁷⁾

La interpretación de los mismos se realizó utilizando las técnicas de estadística descriptiva como frecuencias y porcentajes, mediante diseño de tablas. Además se utilizó la prueba de hipótesis de diferencias de proporciones para comparar las proporciones de individuos que tenían determinada característica, lo cual permitió construir intervalos de confianza y realizar un contraste sobre su posible valor bajo el supuesto de que el estadístico de esta diferencia siguiera una distribución normal para ello se utilizó el Epidat 3.1.



RESULTADOS

Conforme a los objetivos declarados en este estudio de un total de 301 pacientes con esquizofrenia, 113 correspondieron a pacientes femeninos para un 37,5 % y 188 masculinos que representa el 62,5 %.

De los individuos estudiados 265 presentaron cariotipo normal (88%). De los 113 pacientes de género femeninos, 93 presentaron alteraciones en su constitución cromosómica para un 82,05 % y de los 188 pacientes masculinos, 172 no mostraron alteraciones en el cariotipo, lo que representó el 91,5 % (tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes con esquizofrenia que presentaron cariotipo normal

		<i>Femenino</i>		<i>Masculino</i>		<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>Diferencia de proporciones</i> IC95%
		<i>Frecuencia</i>	<i>(%)</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>(%)</i>			
<i>Cariotipo normal</i>	<i>46,XX</i>	93	82,05	-	-	2,4674	0,0136	(0,193; 0,014)
	<i>46,XY</i>	-		172	91,5			

Prueba de hipótesis para una proporción y diferencia de proporciones

Estadígrafo: Z Valor: p=0,0136 Fuente: elaborada por los autores

El intervalo de confianza para la diferencia de proporciones permitió visualizar que la proporción del género femenino con cariotipo normal está por debajo de la proporción del masculino, con una diferencia de al menos 0,014 y no superior a 0,193, los valores de $p=0,0136$ indican que existen evidencias para descartar la igualdad de estas proporciones.

Mutaciones cromosómicas estructurales en individuos con esquizofrenia

En la actual investigación del total de individuos estudiados, 28 mostraron cambios en la estructura de los cromosomas ($28/301=9,30\%$). La tabla 2, describe las mutaciones cromosómicas estructurales según el tipo en balanceadas y no balanceadas, estas mutaciones se identificaron en los siguientes cromosomas 9,5, 1, 7, 10, 14, 21, presentados según el orden de frecuencia.



Tabla 2. Mutaciones cromosómicas estructurales en pacientes con esquizofrenia

Sexo*	Edad*	Historia Familiar*	Tipo	Cariotipo
F	42	+	MCENB	46,XX,del (9)(q13;q13)
M	45	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	47	-	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	43	-	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
F	21	+	MCEB	46,XX,inv (9) (p11;q13)
M	31	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
F	25	+	MCEB	46,XX, inv(9)(p11;q13)
F	27	+	MCEB	46,XX,inv(9)(p11;q13)
M	57	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	29	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	35	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	41	-	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	61	+	MCEB	46,XY,inv (9)(p11;q13)
M	41	-	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
F	39	+	MCEB	46,XX,inv(9)(p11;q13)
F	32	-	MCEB	46,XX,inv(9)(p11;q13)
F	39	+	MCEB	46,XX,inv(9)(p11;q13)
F	32	+	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
M	36	-	MCEB	46,XY,inv(9)(p11;q13)
F	30	+	MCEB	46,XX,t (5,9)(q13;p13) [5] / 46,XX,inv(9)(p11;q13) [5] / 46,XX [30]
M	41	-	MCENB	46,XY, dup (5)(p13.1;p13.3)
M	42	-	MCEB	46, XY,inv(1)(p12;q21)
F	58	+	MCENB	46,XX,der(7)t(1;7)(p22;q22)
M	38	-	MCENB	46,XY,dup(7)(q21;q23)
F	58	-	MCENB	46,XX, dup (10) (p12.1;p12.3)
F	40	+	MCENB	45,X,dup(10)(p12;p12) [10] / 46,XX,dup(10)(p12;p12)[30]
F	31	+	MCENB	46,XX,14add (p?)
M	17	-	MCENB	46,XY,add (21)(q?)

*Fuente: Datos extraídos de la historia clínica psiquiátrica y resultados del cariotipo laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica.

Leyenda: MCENB: Mutación cromosómica no balanceada.

MCEB: Mutación cromosómica balanceada.

La frecuencia de mutaciones cromosómicas estructurales balanceadas (21/301=6,97%), fue mayor que la frecuencia de las no balanceadas (7/301=2,32%), al aplicar la prueba de hipótesis de diferencia de



proporciones Z (6,3259) y p (0,0098), con intervalo de confianza de 95%(-0,015-0,097), se apreció que existen diferencias estadísticas significativas entre ambas proporciones.

La inversión pericéntrica **inv(9)(p11;q13)** de la zona de la heterocromatina constitutiva de cromosoma 9 fue la de mayor frecuencia (19/301= 6,31%), dentro de las mutaciones cromosómicas balanceadas.

Discusión

En los últimos años la citogenética ha evolucionado considerablemente, de modo que ha permitido aumentar el nivel de resolución (aumentando el nivel de bandas) hasta alrededor de 850 bandas, lo que permite detectar mutaciones cromosómicas de alrededor de 5 megabases. Este tipo de alteraciones cromosómicas crípticas sólo son visibles en un cariotipo de alta resolución. Estos métodos citogenéticos revelan información acerca de la estructura general del cariotipo y de los reordenamientos cromosómicos, pero son de difícil interpretación a la hora de valorar puntos de ruptura exactos.⁽⁷⁾

Debe señalarse que en la literatura consultada no existen diferencias cuantitativas en la relación entre uno y otro género con respecto al diagnóstico de esquizofrenia. El riesgo de desarrollar la enfermedad es similar para hombres y mujeres, aunque algunos autores refieren que los hombres tienen un riesgo relativo mayor y un peor pronóstico.⁽⁸⁻¹¹⁾

Se constató que el 61.1% de los individuos que presentaron mutaciones cromosómicas refirieron historia familiar positiva de esquizofrenia, lo cual significa que tenían, al menos, un familiar de primer grado afectado, esto evidencia sustancialmente el componente hereditario presente en la etiología de la enfermedad y en consecuencia un riesgo de padecerla según el grado de parentesco con el afectado.

Los estudios en familias han permitido separar los subgrupos genéticamente homogéneos que originan la esquizofrenia, y han contribuido a eliminar los subgrupos de causa no genética, logrando esclarecer los factores causales que contribuyen a la expresión fenotípica de la enfermedad.

Estos elementos son útiles para considerar que los pacientes que presentaron mutaciones cromosómicas y que tienen un miembro o más en la familia afectados serían los posibles candidatos para realizar estudios moleculares en población cubana y con ello precisar si son las mutaciones cromosómicas factores de riesgo genético a padecer la esquizofrenia.

Entre 1992 y 2017, varios autores describen la identificación de mutaciones cromosómicas estructurales en individuos con esquizofrenia. Estos autores demostraron que los cromosomas que han estado principalmente involucrados en dichas alteraciones son en orden de mayor a menor frecuencia: 18, 9, 11, 1, X, 22, 21,5, 2, 6, 7, 13, 4, 8, 14, Y, 15, 10, 3, 12 y 17.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Toyota y cols, en un estudio realizado en población japonesa a 134 individuos con esquizofrenia, observaron un 4,2% de mutaciones estructurales.⁽¹¹⁾ MacIntyre y cols. detectaron una frecuencia de 13.1% de mutaciones cromosómicas, en estudio realizado en una población taiwanesa de individuos con la enfermedad.⁽¹²⁾



En los pacientes estudiados en la población cubana la frecuencia de mutaciones cromosómicas estructurales correspondió a un 9,30 %. De ellas el 6,97 % pertenecieron a alteraciones estructurales aparentemente balanceadas, específicamente la inversión pericéntrica del cromosoma 9(**inv(9)(p11;q13)**), la que se identificaron en 19 pacientes. Al analizar la frecuencia de la inversión del cromosoma 9 en los pacientes estudiados con esquizofrenia y la frecuencia estimada de la inversión en la población en general (1%), se pudo precisar que existen diferencias estadísticamente significativas entre estas dos proporciones. Por tal motivo los autores consideran que, a pesar de tratarse de mutaciones aparentemente balanceadas, deberá investigarse su implicación como posible locus de susceptibilidad a esta enfermedad en la población cubana. El 2,32 % de los pacientes estudiados presentaron mutaciones cromosómicas estructurales no balanceadas, las que resultan una evidencia determinante del componente genético de este trastorno mental.

Las mutaciones no balanceadas tienen una gran variabilidad fenotípica, en estos casos se hizo complejo establecer una correlación cariotipo-fenotipo, debido fundamentalmente a la edad y al grado de deterioro físico que tenían los pacientes. ⁽⁸⁾

Por la importancia que han demostrado estas alteraciones estructurales en el cariotipo de los pacientes estudiados se describirán a continuación estos hallazgos por cromosomas y de forma particular en algunos de los genes que se encuentran cercanos a los puntos de ruptura y sus posibles relaciones o vínculos con la esquizofrenia. Los cromosomas identificados en relación con la enfermedad en los pacientes estudiados coinciden con los reportados en la literatura, y en orden de mayor a menor frecuencia son: 9,5, 1, 7, 10 14, 2. Por lo que la descripción se iniciará según el orden de frecuencia encontrado en este estudio.

Cromosoma 9

La **delección 9q13q13.5** identificada en esta investigación en un paciente femenino con esquizofrenia indiferenciada, corresponde a una alteración cromosómica no balanceada, que también ha sido identificada por otros autores en poblaciones asiáticas como Kunugi y col. ⁽¹³⁾

La delección 9q13q13.5 involucra aproximadamente 3mb, por lo que por las técnicas de alta resolución se encuentra próxima a la región 9q21.3, donde se han descritos genes asociados con esquizofrenia. ⁽¹⁴⁾ Por lo que consideramos que estos podrían estar involucrados en el fenotipo del paciente. Situados específicamente en la región 9q21.3 cercano a los puntos de ruptura de la inversión pericéntrica (**p11;q13**), a la región de la heterocromatina constitutiva y a la delección **9q13;q13.5**, existen genes de interés (**RORB – FXN - PTAR 1- PIP5K1B**) asociados con esquizofrenia. Es por eso que no se descarta que al estar estos genes en la proximidad de la región puedan silenciar o intensificar la expresión de estos, que determinan señales alteradas de expresión como consecuencia de un efecto de posición. ⁽¹⁵⁾

Estos genes participan en el desarrollo del cerebro, activan la vía de señalización de migración de neuronas y participan también en la remodelación sináptica que están asociados con alteraciones del lenguaje,



depresión y comportamiento desorganizado.⁽¹⁶⁾ Esto ha sugerido considerar su participación en la evolución y aparición de la esquizofrenia, debido a una posible disrupción de genes en las regiones codificantes o reguladoras de los mismos, o incluso a rearrreglos submicroscópicos.

Los resultados encontrados son compatibles con estudios previos que identifican alteraciones cromosómicas en el cromosoma 9 en poblaciones de individuos con esquizofrenia.

Cromosoma 5

El primer paciente con alteración del cromosoma 5, presentó un mosaicismo **46,XX,t (5,9)(q13;p13) [5] / 46,XX,inv(9)(p11q13) [5] / 46,XX [30]**, al parecer balanceado, de tres líneas celulares, es decir distintos complementos cromosómicos en un mismo individuo. El mosaicismo cromosómico puede presentarse de forma generalizada y se afectan todos los tejidos como consecuencia de una alteración que se ha producido en la primera o en la segunda división postcigótica.⁽¹⁷⁾

Una de las hipótesis de formación de este fenómeno postcigótico en este paciente sería que las alteraciones estructurales aparentemente balanceadas identificadas sean de novo [t(5;9), inv(9)], y de considerar que no fue posible realizar cariotipo a los padres del paciente. Una segunda hipótesis sería el mosaicismo germinal que se produce cuando el óvulo o espermatozoides presentan las alteraciones cromosómicas, se originan después de la implantación e inicio del desarrollo embrionario, en un pequeño número de embrioblastos, lo que puede originar discrepancias cariotípicas en distintos tejidos.

La acción de agentes teratógenos en el cultivo in vitro pueden generar alteraciones estructurales, pero la tendencia es que no siempre aparezca la misma variación, lo que no es el caso del paciente en estudio, donde siempre se observaron la t (5;9) y la inv (9). No se encontró en la literatura consultada evidencias que demuestren que la acción de antipsicóticos como el haloperidol y la clorpromazina por más de 16 años pudieran haber contribuido a la aparición de estos mosaicos en la constitución cromosómica del paciente.

Bassett y cols., en 1985 y 2005, reportaron dos individuos con esquizofrenia paranoide que en estudio cromosómico presentaron un cariotipo con una translocación (5;14)(q14;q32.3).⁽¹⁸⁾ Ben S. Pickard y cols., en una población europea de 100 individuos esquizofrénicos, encontraron una inserción intersticial del cromosoma 5 dentro del cromosoma 2 y una translocación t(5;6)(p14;q15).⁽¹⁹⁾

El cromosoma 5 pertenece al grupo B del cariotipo humano, y es uno de los cromosomas en el que se han replicado hallazgos citogenéticos en pacientes con trastornos mentales. En al menos cuatro estudios de ligamiento independientes han proporcionados resultados positivos (valores de LOD>1.00), aunque estos no definieron una región concreta, sino que aparecen resultados positivos en distintas regiones del cromosoma 5.⁽²⁰⁾



En los estudios de ligamiento se obtuvieron resultados positivos, los que se han utilizado con un conjunto de marcadores RFLP (polimorfismos en las longitudes de los segmentos de restricción), que detectaron cambios en las secuencias de actuación de las enzimas de restricción, y que se utilizan para detectar cambios en poblaciones grandes.^(19,20) Estos marcadores están localizados en el cromosoma 5 en la región 5q11-12, y en ellos se obtuvieron valores de LOD de 2,5.^(19,20) Sin embargo, la región que parece tener más posibilidades de estar relacionada con la esquizofrenia es la región 5q33, en la que varios autores relacionan el descubrimiento del gen *EPSIN 4*. Este gen codifica proteínas que pertenecen a una clase que contiene el denominado Dominio ENTH (dominio homólogo epsin N-terminal). Esta secuencia de la proteína se encuentra conservada evolutivamente, y está relacionada con otras que intervienen en la formación de vesículas asociadas a clatrina, y que por lo tanto tienen un papel muy importante en los mecanismos de transporte celular, ya que aportan estabilidad a las vesículas e intervienen también en la vía de activación de señales y la migración de neuronas.^(19,20)

Una de las proteínas codificadas por el gen *EPSIN 4* es la endoproteína. Se aisló por primera vez en el cerebro de la rata, y aparece en gran concentración en las vesículas de los neurotransmisores. Aunque no se conoce del todo su función, parece estar relacionada con los procesos de reciclaje y almacenamiento de los neurotransmisores.^(19,20) La región 5q13, en la que se encuentra involucrada la translocación identificada en esta investigación, al estar cercana a los puntos de ruptura, donde está reportado el gen *EPSIN 4*, por efectos submicroscópicos e incluso por efecto de posición desencadenaría trastornos neurobiológicos. Estos hallazgos apoyaría la hipótesis de que un fallo en los neurotransmisores podría ser la causa de la relación entre la alteración del gen y la aparición de la enfermedad. Por lo que, al ser los neurotransmisores sustancias químicas que modifican o provocan impulsos nerviosos en una sinapsis, una alteración en las vesículas sinápticas puede resultar en un fallo en la transmisión del impulso nervioso, y a largo plazo esto, sumados a los factores ambientales, pudieran conducir a la aparición de la enfermedad.

La duplicación **46,XY, dup (5)(p13.1p13.3)** mutación cromosómica no balanceada, identificada en el segundo paciente, al parecer se trata de una trisomía parcial por duplicación. Dicha alteración es la causa de un síndrome cromosómico que determina el fenotipo caracterizado por la duplicación 5p (región crítica): dolicocefalia o escafocefalia, con macrocefalia, cara ovalada alargada, epicanto, filtrum alargado, paladar ojival, macroglosia, orejas displásicas, y de implantación baja y cuello corto, micrognatia, dedos largos y se acompaña de severa discapacidad intelectual. Estas dismorfias craneofaciales no se evidenciaron claramente en el fenotipo del paciente, se sugiere que por la edad y el deterioro físico que sufren estos pacientes son enmascaradas estas dismorfias, no obstante, es indiscutible la importancia de esta alteración no balanceada en este síndrome genético y su expresión en la esquizofrenia.

Asociado a este cromosoma, Bassett y cols. realizaron un estudio en una familia con antecedentes psiquiátricos de trastornos mentales e identificaron dos individuos masculinos con esquizofrenia paranoide, que en el resultado del estudio citogenético presentaron en su constitución cromosómica un material extra en el brazo largo del cromosoma 1. Los restantes cromosomas se presentaban normales. En estudios de citogenética molecular se demostró posteriormente que el material extra correspondía a



segmentos del brazo corto del cromosoma 5, por lo que evidenciaba una trisomía parcial del cromosoma 5.⁽¹⁹⁾

Estos hallazgos en la población cubana contribuyen a confirmar el gran interés e importancia de este cromosoma como candidato para futuros estudios, al verse involucrado en una duplicación en el brazo corto de cromosoma 5, y en una translocación (5q13).

Cromosoma 1

La inversión pericéntrica **inv(1)(p12;q21)**, identificada en un paciente masculino, es una alteración del cromosoma 1, con dos puntos de ruptura especialmente importantes por su relación con genes involucrados con la esquizofrenia, ya que estos participan en el establecimiento de patrones de formación de tejidos y órganos, durante el desarrollo embrionario. En esta región se encuentra el gen NOS1AP que codifica para una proteína relacionada con la neurotransmisión del glutamato, involucrado a su vez con la fisiopatología de la esquizofrenia.⁽²¹⁾ En esta inversión pericéntrica (mutación cromosómica estructural aparentemente balanceada), es recomendable seguir la historia familiar con la elaboración de un amplio árbol genealógico, tan detallado como sea posible para precisar la presencia de esta lesión en los miembros de la familia, así como manifestaciones clínicas de esquizofrenia.

Los *loci* de susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 1 fueron encontrados por análisis de ligamiento, y están fuertemente asociados con los marcadores DIS1653-DSI679 en la región q21-22.⁽²²⁾ Klar y cols. encontraron evidencias de asociación alélica, en la zona de la heterocromatina de la región q21.1-23 del cromosoma 1, lo que reitera una posible susceptibilidad de locus en este cromosoma. Del mismo modo estos autores observaron en su estudio una paciente con una deleción 1q21 en tres metafases de 20 observadas, por lo que concluyen que la región 1q21 podría jugar un papel importante en la patogénesis de la esquizofrenia.⁽²²⁾

Ben y cols., por su parte, reportan un caso de un paciente con esquizofrenia con una inversión pericéntrica en el cromosoma 1 (p15.2q21.3) y su madre también portadora de la misma inversión y rasgos típicos de esquizofrenia.⁽¹⁹⁾ Este cromosoma resulta un interesante candidato para mapear *loci* de predisposición a esquizofrenias ubicados en las regiones 1p21 a 1p23, 1q21, 1q23 a 1q36, 1q42 y 1q44

En la paciente con esquizofrenia paranoide y cuya constitución cromosómica mostró un cariotipo **46,XX,der (7)t(1;7)(p22;q22)**, lo que se trata en una alteración cromosómica estructural no balanceada, presente en los síndromes cromosómicos, que originan una trisomía parcial 1p22 y monosomía parcial 7q22. En esta enferma, la edad y la pérdida de la historia pediátrica pudo haber interferido en la correlación cariotipo fenotipo, por lo que se debe tener en cuenta, que este síndrome también puede presentar un fenotipo asociado a trastornos mentales, específicamente a esquizofrenia.

En el cromosoma 1 se han identificado alrededor de 23 genes relacionados con susceptibilidad y/o etiología de la esquizofrenia. *DISC1* y *DISC2* (*disrupted in schizophrenia 1 and 2*), aún hoy son considerados genes



de riesgo para la esquizofrenia. Están situados en el punto de ruptura de una translocación balanceada entre los cromosomas 1 y 11, y fueron identificados en una gran familia escocesa con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, y otras enfermedades mentales graves. El locus se ha involucrado en la enfermedad en otras poblaciones. *DISC1* codifica una proteína multifuncional que influye en el desarrollo neuronal y en la función del cerebro adulto e incluyen la arquitectura de migración neuronal, el transporte intracelular y la transmisión sináptica, interactúa con la fosfodiesterasa 4B (*PDE4B*), que inactiva el AMP cíclico, un segundo mensajero implicado en el aprendizaje, la memoria, y el estado de ánimo.⁽²³⁾

Zhang y cols., mediante estudios epigenéticos, reportan el gen *ADSS* que codifica para la enzima adenil succinato sintetasa, como un gen de susceptibilidad a la esquizofrenia, que está presente en la población china, el mismo está localizado en el cromosoma 1.⁽²⁴⁾ Comozzato y Quirino reportan un paciente masculino de 18 años con historia de retraso mental moderado, dismorfias físicas (clinodactilia, epicanto) con presencia de alucinaciones, comportamiento agresivo, lenguaje desorganizado, en el que se presenta esquizofrenia. Al realizar estudio citogenético se identificó una translocación balanceada entre el cromosoma 1 y el 4 t(1;4) (p21;p14). Sin embargo, al realizar estudio citogenético a los padres no se contactó dicha translocación. Los loci 1p22 y 4p14 se han considerado regiones de interés para las investigaciones genéticas de la esquizofrenia y en los trastornos relacionados con la discapacidad intelectual.⁽²⁵⁾ Gordon y cols. describen un caso con una translocación recíproca t(1;4)(p22;q21.3) en un individuo con esquizofrenia, autismo y retraso mental.⁽²⁶⁾

Además, el cromosoma 1, también está implicado en translocaciones balanceadas con el cromosoma 11, t(1;11) (q42;q14), t(1;11)(q42;q14.3), t(1;11)(q43;q21). Además estudios de ligamiento han confirmado que cerca de la región 1q42.1 existen puntos de ruptura involucrados en la translocación. Entre otras translocaciones reportadas están la t(1;4)(p21;p14) y la t(1;7)(p22;q21.3), que se describen como regiones interesantes para investigaciones genéticas sobre la esquizofrenia, así como otros trastornos psicóticos.

En la región 1p22 se identifican genes asociados con la esquizofrenia y la psicosis, entre ellos (***PTGFRN***, ***PHGDH***, ***NOTCH2***, ***KCNN3***). A continuación, se analizan las funciones de estos genes:⁽²⁷⁾

PTGFRN: se trata de un gen regulador negativo del receptor de prostaglandina F2, codifica para una proteína que se expresa en el cerebro y cumple la función de unión del receptor a la prostaglandina F2.

PHGDH: este codifica la enzima que interviene en la síntesis de la L-serina. Esta enzima necesita el cofactor NAD/NADH en su actividad. La mutación que se ha identificado en el gen es el cambio de valina en la posición 490 a metionina

NOTCH2: codifica para una proteína transmembrana de tipo 1 de la familia NOTCH, actúa como unión entre las células. Se ha identificado esta función en células del cerebro, corazón y el hígado.

KCNN3: interviene en la hiperpolarización de las neuronas, mediada por la activación de canales de potasio, codifica una proteína transmembrana que se activa con el calcio. Posee dos regiones de



repeticiones CAG la cual se estima que incrementa la susceptibilidad a la esquizofrenia y/o trastorno bipolar.

Miranda y cols. reportan una translocación cromosómica $t(1;7)(p22;q22)$, en un individuo con esquizofrenia paranoide de inicio en la niñez, lo cual podría ser el reflejo de un grave trastorno en el neurodesarrollo.⁽²⁸⁾ Uno de los genes involucrados en el fenotipo de la esquizofrenia es *RELN*, ubicado en la región 7q22 que codifica una glicoproteína llamada relina involucrada en la migración de neuronas al hipocampo y la corteza durante el neurodesarrollo. Los hallazgos que respaldan su papel en la enfermedad son la expresión disminuida de esta proteína en el cerebro de los individuos con esquizofrenia.⁽²⁸⁾

Cromosoma 7

La duplicación **dup(7)(q21q23)**, se trata de una alteración cromosómica estructural no balanceada presente en un paciente masculino con esquizofrenia paranoide. La misma se debe tener en cuenta por su posible vínculo con la fisiopatología de la esquizofrenia ya que la duplicación identificada involucra la región donde se encuentra ubicado el gen *RELN* (gen candidato para la enfermedad, en estudio), involucrado en la migración de neuronas al hipocampo y a la corteza durante el neurodesarrollo.

Una hipótesis puede explicar, que por efecto de posición existiría una sobreexpresión del gen por la duplicación de la región y de esta forma se inhibe el proceso de migración de neuronas al hipocampo, lo que justifica el comportamiento desorganizado de los individuos con esquizofrenia. Se han descrito alteraciones en la formación del hipocampo, la corteza prefrontal y en el globo pálido del cerebro, que provocarían síntomas negativos (pérdida de función ejecutiva, planificación y memoria), y afectación de la vía mesocortical del cerebro.⁽²⁴⁾

Miranda y cols. sugieren la presencia de posibles *loci* de susceptibilidad para esta enfermedad, localizados especialmente en la región 7q21-22.⁽²⁸⁾ Mientras que, las mutaciones estructurales que involucran a este cromosoma, están asociadas con translocaciones, como la translocación recíproca $t(1;7)(p22;q21.3)$ y la $t(7;8)(p12;p23)$ reportada por Zhang y cols. en un caso de esquizofrenia indiferenciada.⁽²⁹⁾

Cromosoma 14 y 21

Estos cromosomas han estado implicados principalmente en translocaciones robertsonianas entre los cromosomas 13 y 21 respectivamente, así como las recíprocas con el cromosoma 18.

Toyota y cols. reportan la translocación robertsoniana 45,XY, der(14;21)(q10;q10) en un hombre de 50 años con esquizofrenia paranoide y dos hermanos con trastornos psiquiátricos con una translocación



recíproca entre los cromosoma 13 y 14.⁽¹¹⁾ Fulginitti y cols. detectaron translocaciones donde había varios cromosomas autosómicos involucrados y entre ellos el cromosoma 14.⁽³⁰⁾

Sánchez reporta un individuo de sexo masculino con síndrome esquizoide portador de una inversión pericéntrica en cromosoma 14. El estudio de la familia demostró una tía y una prima con una inversión y también con diagnóstico de trastornos mentales.⁽³¹⁾

Smith y cols. reportan relación del cromosoma 21 con la esquizofrenia residual, e identificaron una translocación: t(18;21) (p11.1;p11.1).⁽³¹⁾

Se ha mostrado, que las anomalías cromosómicas por exceso de material genético tienen una importante repercusión clínica con diferentes afectaciones orgánicas que varían en las distintas mutaciones cromosómicas. En general, las mutaciones cromosómicas estructurales por exceso, afectan con mayor frecuencia al área craneofacial y extremidades, aunque el resto de las estructuras también van a aparecer afectadas con mayor o menor frecuencia en cada tipo de alteración cromosómica. Sin embargo, la mayor dificultad para este tipo de estudios es la baja frecuencia con la que se observan dichas alteraciones cromosómicas, las diferencias en el tamaño de estas y su efecto morfológico. La experiencia clínica y la revisión de la literatura, consideran que la existencia de una alteración estructural de cualquier cromosoma puede producir un cuadro clínico severo, mórbido y de muy mal pronóstico.

Por técnicas de citogenética convencional no se logró definir el origen de las adiciones en los cromosomas 14 y 21. Para encontrarlas son necesarias las técnicas de citogenética molecular, como las de hibridación genómica comparada, las que permiten identificar deleciones y duplicaciones en todo el genoma y con ello precisar el origen del fragmento adicionado. Estas técnicas contribuirían a definir la constitución cromosómica del paciente y las regiones de interés involucradas para la búsqueda de genes asociados a la enfermedad.

Estos hallazgos sustentan la teoría de la existencia de factores de susceptibilidad para la esquizofrenia, además que algunos rasgos fenotípicos coexisten como: problemas del aprendizaje y otros dismorfismos.

Cromosoma 10

La duplicación (**p12.1p12.3**) del cromosoma 10 estuvo involucrada en este estudio en dos pacientes, la aplicación de técnicas moleculares como M-FISH y CGH permitiría precisar las regiones implicadas en este desequilibrio cromosómico y con ello continuar la búsqueda de regiones de interés con posible susceptibilidad a la esquizofrenia.

En estudio de ligamiento en el cromosoma 10 Rees y cols. encontraron ligamiento con los marcadores D1051423 y D105582 asociados con la esquizofrenia.⁽³²⁾ No se encontró en la literatura reporte de esta alteración cromosómica estructural no balanceada en relación con la esquizofrenia. No obstante, podría considerarse este cromosoma entre los candidatos a futuros estudios en la población cubana.



Este estudio citogenético permitió replicar resultados obtenidos en otras poblaciones, lo que resulta importante para aportar conocimientos sobre la fisiopatología de la esquizofrenia. Además se identificaron en estos pacientes mutaciones cromosómicas que nunca han sido reportadas en la literatura científica, como las duplicaciones en los cromosomas 5, 7 y 10, adiciones en los cromosomas 14 y 21, y translocaciones entre los cromosomas 5 y 9.

Esta investigación en Cuba, introdujo una nueva dimensión en el estudio y comprensión del papel de los cambios cromosómicos y su implicación en la génesis de la esquizofrenia, por lo que en un futuro próximo la citogenética, la biología molecular y la psiquiatría deben trabajar integradamente con el fin de encontrar un mayor número de regiones genómicas que puedan ser candidatas de tener actividad en estos trastornos. Además, se ha logrado una mejor caracterización genético-clínica de la esquizofrenia en los individuos enfermos y han establecido comparaciones que replican los estudios realizados en otras poblaciones. En el estudio realizado, se identificaron mutaciones cromosómicas estructurales descritas por primera vez en la literatura científica con posible asociación con la esquizofrenia.

La presencia de aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas, resultan una contundente evidencia del componente genético de esta compleja enfermedad mental, y la pertinencia de tener en cuenta estudios citogenéticos, cuando se observen evidencias de deficiencias cognitivas y signos dismórficos propios en pacientes con esquizofrenia. Esto permitirá avanzar en la comprensión de las bases biológicas de las mutaciones cromosómicas estructurales de los cromosomas humanos.

Los resultados permiten el diseño de estudios moleculares específicos que busquen localizar el o los genes involucrados en la génesis de la enfermedad, ahorrar tiempo y recursos. Pues permite trazar un algoritmo que aborde, en primer lugar, las regiones cromosómicas localizadas en este estudio, por lo que se recomienda para próximos estudios emplear las técnicas de citogenética molecular, específicamente las técnicas de hibridación genómica comparada para identificar con mayor precisión el origen de las adiciones y duplicaciones identificadas en las regiones cromosómicas de interés.

Referencia bibliográfica

1. Chen X, Li H, Mao Y, Xu X, Lv J, Zhou L, et al. Subtelomeric multiplex ligation-dependent probe amplification as a supplement for rapid prenatal detection of fetal chromosomal aberrations. *Molecular cytogenetics*. 2014;7(1):1-7.
2. Kraepelin E. *Textbook of psychiatry*. As abstracted and adapted by. 1907.
3. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107(5):323-30.
4. Gerdes T, Kirchhoff M, Lind AM, Vestergaard Larsen G, Kjaergaard S. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in prenatal diagnosis—experience of a large series of rapid testing



for aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2008;28(12):1119-25.

5. Boormans E, Birnie E, Wildschut HI, Schuring-Blom HG, Oepkes D, van Oppen CA, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification versus karyotyping in prenatal diagnosis: the MAKE study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008;8(1):1-5.

6. Chitty LS, Kistler J, Akolekar R, Liddle S, Nicolaides K, Levett L. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA): a reliable alternative for fetal chromosome analysis? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(8):1383-6.

7. McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. Re: International system for human cytogenetic or cytogenomic nomenclature (ISCN): some thoughts, by T. Liehr. *Cytogenetic and Genome Research*. 2021;161(5):225-6.

8. Morales Rodríguez E, Marcheco Teruel B, Caballero Moreno A, Monzón Benítez G, Barrios Martínez A. Alteraciones cromosómicas estructurales en pacientes con esquizofrenia en la población cubana. *Rev. Genética Comunitaria* 2017, 3 (1).

9. Bogani D, Willoughby C, Davies J, Kaur K, Mirza G, Paudyal A, et al. Dissecting the genetic complexity of human 6p deletion syndromes by using a region-specific, phenotype-driven mouse screen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(35):12477-82.

10. Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell*. 2019;177(1):162-83.

11. Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Meerabux J, Hattori E, et al. Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv (9), using ethnically matched and age-stratified controls. *Schizophrenia research*. 2001;52(3):171-9.

12. MacIntyre D, Blackwood D, Porteous D, Pickard B, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Molecular psychiatry*. 2003;8(3):275-87.

13. Kunugi H, Nanko S, Murray R. Complicaciones obstétricas y esquizofrenia: subdesarrollo prenatal y posterior deterioro del neurodesarrollo. *The British Journal of Psychiatry*, 2001; 178(S40), S25-S29. doi:10.1192/bjp.178.40.s25

14. Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF, et al. A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *The American Journal of Human Genetics*. 2009;85(6):833-46.



15. Rodríguez EM, Terue BM, Jiménez ZR, Torres MS, Rosado LAM. Identificación de alteraciones cromosómicas en pacientes con esquizofrenia en la población cubana/Identification of chromosomal aberrations in Cuban patients with schizophrenia. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana*. 2013;10(1).
16. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*: OUP USA; 2011.
17. Toledo Navarrete AE. Estrategias metodológicas para potenciar el aprendizaje de estudiantes con mosaïcismo cromosómico. Estudio de caso 2020.
18. Bassett AS. Chromosome 5 and schizophrenia: implications for genetic linkage studies. *Schizophrenia bulletin*. 1989;15(3):393-402.
19. Pickard BS, Malloy P, Hampson M. Molecular cytogenetic characterisation of chromosome abnormalities found in two patients co-morbid for schizophrenia and mild learning disability (mental retardation). *Schizophrenia Bulletin*. 2008;12(4).
20. Pimm J, McQuillin A, Thirumalai S, Lawrence J, Quedsted D, Bass N, et al. The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(5):902-7.
21. Axelsson R, Wahlström J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas*. 1984;100(1):29-31.
22. DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio-Smith A, Forsman A, Eklund K, et al. Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophrenia Bulletin*. 1994;20(3):495-505.
23. Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, LNimgaonkar V, Thelma B. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Biosciences*. 2002;27(1):35-52.
24. Zhang F, Sham PC, Fan H, Xu Y, Huang X, So H, et al. An association study of ADSS gene polymorphisms with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*. 2008;4(1):1-6.
25. Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves ML. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2015;73:41-5.
26. Gochman P, Miller R, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: the challenge of diagnosis. *Current psychiatry reports*. 2011;13(5):321-2.
27. Harel T, Lupski J. Genomic disorders 20 years on—mechanisms for clinical manifestations. *Clinical genetics*. 2018;93(3):439-49.



28. Miranda A, Ospina J, Berrío GB, Calle JJ, García L, Ruiz A. Búsqueda de asociación entre el gen RELN y la susceptibilidad a esquizofrenia en núcleos familiares antioqueños. *Iatreia*. 2001;14(4-S):ág. 314-ág. .
29. Zhang Z, Chen GA logical relationship for schizophrenia, bipolar, and major depressive disorder. Part 1: Evidence from chromosome 1 high density association screen. *Journal of Comparative Neurology*. 2020;528(15):2620-35.
30. Fulginiti V. Testing the network hypothesis for schizophrenia and autism spectrum disorder using whole exome sequencing data: McGill University (Canada); 2018.
31. Sánchez H, Ochoa Madrigal MG. Espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2019;62(4):9-23.
32. Rees E, Han J, Morgan J, Carrera N, Escott-Price V, Pocklington AJ, et al. De novo mutations identified by exome sequencing implicate rare missense variants in SLC6A1 in schizophrenia. *Nature neuroscience*. 2020;23(2):179-84.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de interés.

Contribución de autoría

Conceptualización: Enny Morales Rodríguez, Beatriz Marcheco Teruel, Antonio Caballero Moreno. Revisión bibliográfica, diseño metodológico y análisis e interpretación de los resultados, procesamiento estadístico.

Análisis formal:

Antonio Caballero, aplicación del Sistema SCAM.

Giselle Monzón Benítez, confección de historia clínica genética, confección de árboles genealógicos.

Luanda Maceira Rosales, procesamiento de muestras biológicas para la obtención de cromosomas siguiendo los Procedimientos Normalizados de Operación estandarizados en el laboratorio.

Enny Morales Rodríguez. confección de historia clínica genética, confección de árboles genealógicos, procesamiento de muestras biológicas para la obtención de cromosomas, Estudio citogenético.



Metodología: Enny Morales Rodríguez.

Administración del proyecto: Enny Morales Rodríguez, Beatriz Marcheco Teruel.

Visualización: Enny Morales Rodríguez.

Redacción–borrador original: Enny Morales Rodríguez. Dra. Giselle Monzón Benítez, Antonio Caballero Moreno.

Redacción–revisión y edición: Enny Morales Rodríguez, Beatriz Marcheco Teruel,

Conflicto de Interés: Los autores no declaran conflicto de interés.

