

Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana

Volumen 11 No.3 - 2014

Heteromorfismo del cromosoma 9 en individuos con esquizofrenia Heteromorfism Chromosome 9 in individuals with Schizophrenia

MSc. Enny Morales-Rodríguez,^I Dra. C. Beatriz Marcheco-Teruel,^{II} Dra. Zoe Robaina-Jimenez,^{III} Anduriña Barrios-Martínez,^{IV} Dra. Giselle Monzón-Benítez^V MSc. Dany de las Nieves Mlián^{VI}

Laboratorio de Citogenética. Centro Nacional de Genética Médica, Cuba. Universidad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón".

I Licenciada Biología. MSc. Genética Médica. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba.

II Doctora en Medicina. Doctora en ciencias médicas. Especialista de I y II grados en Genética Clínica. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba.

III Doctora en Medicina. Especialista de II grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba.

IV Licenciada Biología. Máster en Genética Médica. Investigadora Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba.

V Doctora en Medicina. Especialista de I grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba.

VI Licenciada en Psicología. Máster en Psicología clínica. Hospital Psiquiátrico de La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: El hallazgo de un heteromorfismo o variante cromosómica durante la realización del estudio citogenético constituye un dilema para el diagnóstico y el proceso de asesoramiento genético debido a las dificultades que pueden existir para poder discriminar entre una alteración patogénica y una variación estructural sin efectos adversos en el fenotipo del paciente; son varios los autores que asocian las variantes heteromórficas presentes en el cromosoma 9 con infertilidad, abortos espontáneos y trastornos mentales, específicamente la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar. La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta a la población mundial con una prevalencia del 1% y una heredabilidad de hasta el 80%.

Objetivo: Identificación de heteromorfismos en el cromosoma 9 con posible asociación con la esquizofrenia en individuos de la población cubana.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal. La muestra estuvo constituida por 263 individuos con esquizofrenia. Se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución para la obtención de metafases útiles para estudio.

Resultados. Se identificaron 20 individuos con heteromorfismos del cromosoma 9 específicamente, 13 inversiones pericéntricas de la zona heterocromática inv(9)(p11q13), 7 con aumento de la región heterocromática (9qh+).

Conclusiones. La elevada frecuencia en esta población de la inversión pericéntrica (p11q13) y el aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 demuestra su implicación como un posible locus de susceptibilidad para la esquizofrenia, que podría estar localizado en uno de los puntos de ruptura implicados.

Palabras clave: Aberraciones cromosómicas, esquizofrenia, análisis citogenético, heteromorfismo, variantes cromosómicas.

ABSTRACT

The finding of a heteromorphism or chromosomal variant during the cytogenetic study constitute a problem to diagnose and the process of genetic expert advice due to difficulties that can exist to differentiate between a pathogenic alteration and a structural variation without adverse effects in the patients' phenotype. There various authors that associate the heteromorphic variants present in the chromosome 9 with infertility, spontaneous miscarriage and mental disorders specifically the schizophrenia and affective bipolar disorder. The schizophrenia is a mental disorder that affects the world population with a prevalence of 1% and 80% of inheritance.

Objective: To identify heteromorphisms in chromosome 9 with a possible association to schizophrenia in individuals of the Cuban population.

Methods: A transversal and descriptive study was carried out. The sample had 263 individuals with schizophrenia. Lymphocytes culture technique was used in high resolution to obtain useful metaphases for the study.

Results: Twenty individuals with heteromorphism of chromosome 9 were identify, 13 pericentric inversions of the heterochromatic zone inv (9) (p11q13). Seven with an increase in the heterochromatic region (9qh+).

Conclusions: The higher frequency of pericentric inversion ((p11q13) in this population and the increase of the heterochromatic region of the chromosome 9 shows its implication as a possible locus of sensitivity for schizophrenia that could be located in one of the implicated rupture points

Keywords: chromosomal aberration, schizophrenia, cytogenetic analysis, heteromorphism, chromosomal variants.

INTRODUCCIÓN

Al realizar un estudio citogenético, en ocasiones, puede detectarse algunas variaciones apreciables en la morfología de los cromosomas sin que el fenotipo del paciente se encuentre afectado. Estas variaciones son conocidas como "heteromorfismos" y se encuentran presentes en regiones cromosómicas microscópicamente visibles donde el tamaño, la morfología y las propiedades en la coloración pueden diferir entre cromosomas homólogos. Algunos de los heteromorfismos que suelen aparecer con más frecuencia se hallan en las regiones heterocromáticas de los cromosomas ^{1,9,16} y Y, al igual que en los satélites y tallos de cromosomas acrocéntricos.^{1,3}

El cromosoma 9 es altamente polimórfico, contiene el segmento autosómico más largo de heterocromatina, el cual es heteromórfico en el 6-8% de los humanos, las inversiones pericéntricas ocurren en el 1% de la población. La secuencia de la eucromatina comprende 109 044 351 pares de bases y representa más del 99.6 % de la región pericentromérica. Existen 95 genes en este cromosoma reportados hasta el momento como asociado a enfermedades, entre las que se encuentran las asociadas a trastornos neurodegenerativos de herencia autosómica recesiva y que se caracterizan por presentar síntomas neurológicos.⁴

Las variantes heteromórficas del cromosoma 9 son las más frecuentes en los seres humanos después de aquellas presentes en los cromosomas acrocéntricos. Estas variaciones incluyen mayormente cambios en la extensión de la heterocromatina pericentromérica o la inversión de la región heterocromática pericentromérica entre las bandas p11 y q13.^{5,6}

Son varios los autores que sugieren una asociación de los heteromorfismos en individuos con trastornos mentales, específicamente en la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar. Estos trastornos mentales son considerados enfermedades complejas por lo desconocida que es su patogenia y por los distintos factores genéticos y ambientales implicados en su desarrollo. En la literatura son considerados de origen multifactorial y conocidos como enfermedades comunes.⁷

La esquizofrenia es un trastorno mental que agrupa variantes crónicas y graves en personas con alteraciones en la percepción o la expresión de la realidad. Se caracteriza por alteración sostenida de varios aspectos del funcionamiento psíquico del individuo, principalmente de conciencia de la realidad, y una desorganización neuropsicológica más o menos compleja, en

especial de las funciones ejecutivas.⁸

Estudios citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de aberraciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales.⁹

Los objetivos de este trabajo estuvieron dirigidos a identificar heteromorfismos en el cromosoma 9 y evaluar la frecuencia de estos, en individuos de la población cubana con esquizofrenia.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal. El universo de estudio estuvo conformado por individuos con esquizofrenia, diagnosticados según criterios propuestos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) formulado por la Asociación Americana de Psiquiatría y la CIE-10 emitido por la OMS para Trastornos Mentales.^{10,11} La muestra de estudio fue conformada por 263 individuos con diagnóstico de esquizofrenia del Hospital Psiquiátrico de La Habana.

Se aplicó un instrumento para la recogida de datos adecuados a las características de la investigación, (edad del paciente, edad de comienzo de la enfermedad, antecedentes familiares de trastornos mentales), lo que permitió la construcción de los árboles genealógicos. Los tutores legales brindaron su consentimiento para participar en el estudio, cumpliendo con los procedimientos éticos establecidos en una investigación científica. Se respetaron en todo momento los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, así como la confidencialidad de los datos.

A los mismos se les realizó una evaluación Clínico Genética y se le tomó muestra de sangre periférica para realizar el estudio citogenético. La obtención de cromosomas fue realizada a través de la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. En la descripción de los cariotipos se empleó la nomenclatura sugerida por el ISCN 2013 (Internacional System for Human Cytogenetic Nomenclature 2013).¹²

RESULTADOS

De un total de 263 individuos con esquizofrenia, 107 correspondieron a individuos del sexo femenino para un 40,68 % y 156 del masculino lo que representó un 59,32 %. Presentaron cariotipo normal 243 individuos para un 92,32 %. Se identificaron 20 individuos con heteromorfismos del cromosoma 9 específicamente, 13 inversiones pericéntricas de la zona heterocromática inv(9)(p11;q13), 7 con aumento de la región heterocromática (9qh+).

Tabla 1. Frecuencia de la inversión y aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 por sexo

Cromosoma 9	Cariotipo femenino 46,XX n= 107		Cariotipo masculino 46,XY n= 156		Total n=263	
	F	%	F	%	F	%
Inversión	11	10,28	2	1,28	13	4,94
Aumento de la región heterocromática	1	0,93	6	3,84	7	2,66

F=frecuencia

DISCUSIÓN

Coincidiendo con lo reportado por otros autores el heteromorfismo del cromosoma 9 resultó frecuente en nuestro trabajo ($20/263 = 7,60 \%$), en inversiones pericéntricas ($13/263 = 4,94 \%$) y el aumento de la región heterocromática ($7/263 = 2,66 \%$).

Kunugi y colaboradores, en un primer estudio realizado en una población japonesa a 116 individuos esquizofrénicos, reportaron cuatro individuos portadores de una inversión pericéntrica del cromosoma 9 para un 3.4% ; en un segundo estudio a 134 individuos, reportaron seis individuos esquizofrénicos portadores de la inversión para un 4.47% . Esta investigación evidenció que el 4% de las personas con esquizofrenia en dicha población portaban una inversión del cromosoma 9 y su incidencia con la enfermedad fue significativamente alta respecto a la población en general ya que en esta última la ocurrencia de la inversión fue de 1.7% .¹³

Axelsson y Wahlström reportaron un incremento de la inversión del cromosoma 9 (9.7%) en pacientes masculinos con esquizofrenia paranoide.¹⁴

La región pericéntrica del cromosoma 9 estuvo involucrada en un 5.2% ($7/134$) en los estudios de Demirhan y colaboradores. En dos de ellos la alteración fue $\text{inv}(9)(q11;q13)$, tres presentaron el polimorfismo $9q+$ y en 2 presentaron delección en el punto $9q$.^{13,15}

Según varios estudios, la prevalencia de la inversión pericéntrica del cromosoma 9, para hombres y mujeres, fue un promedio de 32.6% con edades entre 17 y 86 años y 43.8% , en edades entre 19 y 74 años, demostrando una mayor incidencia en las mujeres.^{13,18}

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de la inversión y el aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 por sexos. Hasta el momento se demuestra que la inversión tiene mayor incidencia en las mujeres, coincidiendo con lo reportado en la literatura.

Cercano a los puntos de ruptura de la inversión pericéntrica ($p11\ q13$) existen genes de interés (RORB – FXN - PTAR 1- PIP5K1B) situados específicamente en la región $9q21.3$, estos genes participan en el desarrollo del cerebro y activan la vía de señalización de migración de neuronas, participando también en la remodelación sináptica, asociados a la vez con alteraciones del lenguaje, depresión y comportamiento desorganizado¹⁹, por lo que se puede considerar su participación en la evolución de este trastorno mental, debido a una posible disrupción de genes en las regiones codificantes o reguladoras de los mismos, a efectos de posición o incluso a rearrreglos submicroscópicos.

El cromosoma 9 ha tenido notable importancia en este estudio y los autores sugieren que a pesar de ser consideradas variantes cromosómicas no se puede descartar que por su elevada frecuencia, corresponda investigarse su implicación como posible locus de susceptibilidad, que podría estar localizado en uno de los puntos de ruptura de dicho cromosoma.

A modo de conclusión puede expresarse que este estudio contribuyó a una mejor caracterización del origen de estas enfermedades en nuestra población, lo que pudiera ser una excelente estrategia para la localización de nuevos genes involucrados en la génesis de la enfermedad, necesario y útil para el asesoramiento genético de individuos y familias en riesgo.

El cromosoma 9 constituye un cromosoma de interés para futuros estudios considerándose entre los candidatos para la búsqueda de locus de susceptibilidad para los trastornos mentales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. J. Assist. Reprod. Genet. 2008 may;25(5):191–5.
2. Wyandt H, Tonk V. Normal population studies. En: Wyandt H, Tonk V, eds. Atlas of Human Chromosome Heteromorphisms. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2004:33–46.

3. Joseph-George AM, He Y, Marshall CR, Wong RCC, MacDonald JR, Fahey CA, et al. Euchromatic 9q13-q21 duplication variants are tandem segmental amplifications of sequence reciprocal to 9q13-q21 deletions. *J. Med. Genet.* 2011 may; 48(5):317–22.
4. Humphray SJ, Oliver K, Hunt A.R, Plumb R.W, Loveland J.E, Howe K.L, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature.* 2004 May 27;429(6999):369-74
5. Starke H, Seidel J, Henn W, Reichardt S, Volleth M, Stumm M, et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13–q21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 790–800.
6. Eun Hae Ch, You Sun K, Eun Hee Lee. Extra G-Positive Band at Chromosome 9q13 As a Recurrent Heteromorphism in a Korean Population. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2011. 30:257–9.
7. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics,* 2007; 21(9): 518-25.
8. Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. *Hist Behav Sci*; 2006 (39)4: 349–63.
9. DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio-Smith A, Forsman A, Eklund K, Crow TJ. Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull.* 1994; 20:495–505.
10. First Michael B. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* 4ta ed. Editorial MASSON; 2009.
11. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992.
12. Shaffer LG, Tommerup N. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Karger Publishers; 2013.
13. Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res.* 2000; 40(1):7-43.
14. Axelsson R, Wahistrom J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas.* 2008; 100(1):29-31.
15. 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 agestratified controls. *Schizophr Res.* 2000; 52(3):9-171.
16. Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2003; 65(1):1-7.
17. Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ, Brown DM, Kruglyak L, Kirby A, et al. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008; 155(6):550-741.
18. Yamada K. Population studies of inv(9) chromosomes in 4,300 Japanese: incidence, sex difference and clinical significance. *Jpn J Hum Genet.* 1999; 37(4):293-301.
19. Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M, Christodoulou C et al. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Molecular Cytogenetics.* 2008;1:15.

Recibido: 30 de junio de 2014
Aceptado: 1 de diciembre de 2014

Enny Morales-Rodríguez. Centro Nacional de Genética Médica, Ave 31 y calle 146, No 3102, Cubanacán, Playa, Cuba. Correo electrónico: ennymorales@cngen.sld.cu