

## **Esquizofrenia y Aberraciones cromosómicas.**

[Enny Morales Rodríguez.](#)

### **RESUMEN**

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta a la población mundial, con una prevalencia del 1% y con heredabilidad hasta del 80 %. Los estudios de ligamiento genético, convergencia genómica, asociación y aberraciones cromosómicas han contribuido a la identificación de genes de susceptibilidad y a establecer marcadores moleculares asociados con la esquizofrenia. Con esta revisión se logró extender el conocimiento sobre los antecedentes, clasificación vigente, epidemiología, diagnóstico de la enfermedad y enfatizar en las aberraciones cromosómicas reportadas en individuos con esquizofrenia como parte de los factores genéticos hallados en esta patología. Se consultaron artículos publicados y archivados en bases de datos científicas, adquiriendo un acercamiento hacia la estimación de la frecuencia de estos hallazgos, que nos permitirá continuar evaluando la posible asociación de la Esquizofrenia con las Aberraciones Cromosómicas.

**Palabras clave:** aberraciones cromosómicas, esquizofrenia

### **INTRODUCCIÓN**

La **esquizofrenia** (del griego, *schizo* : "división" o "escisión" y "mente") 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 una mutación 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, que lleva a una dificultad para mantener conductas motivadas y una significativa disfunción social.<sup>1</sup>

Aunque la esquizofrenia está considerada como una enfermedad y parece claro que se trata de un trastorno cerebral, por el momento no hay una forma objetiva de diagnosticarla. La enfermedad se diagnostica por sus efectos y por el comportamiento del paciente. No existen pruebas de laboratorio, ni exámenes de imágenes que ayuden a establecer el diagnóstico como no sea para descartar otras patologías.

Estudios citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de

alteraciones cromosómicas en pacientes con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales. La identificación de estas alteraciones puede constituir una herramienta útil en la localización de genes asociados al origen de dicha enfermedad. A pesar de los hallazgos citogenéticos recogidos en la literatura para este trastorno mental no hay ningún estudio que reporte de forma clara la frecuencia de anomalías cromosómicas.

En Cuba no existe ningún reporte de estudio citogenético de las enfermedades mentales, por lo que uno de los principales retos de esta revisión estuvo encaminado a obtener conocimientos sobre los factores implicados en el desarrollo de la esquizofrenia.

## DESARROLLO

### Antecedentes Históricos de la Esquizofrenia.

Los primeros datos relacionados con síntomas psicóticos datan del 2000 a.C. en el *Libro de los corazones*, parte del antiguo *Papiro de Ebers*. Sin embargo, un estudio reciente de la literatura antigua de Grecia y Roma mostró que, mientras la población probablemente tenía conocimiento de los trastornos psicóticos, no había ninguna condición equivalente al moderno criterio de diagnóstico de esquizofrenia en aquellas sociedades.<sup>2</sup>

Fue descrita por primera vez como síndrome afectando a adolescentes y adultos jóvenes por Bénédict Morel en 1853, denominado *Démence précoce*, literalmente «demencia precoz».<sup>2-3</sup>

La aproximación contemporánea al concepto de esquizofrenia se inició con Emil Kraepelin quien en 1887, luego de largas observaciones entre sus pacientes, logró sistematizar una buena cantidad de entidades psicopatológicas que estaban confusas hasta entonces y distinguió una forma de “demencia” que aparecía en los jóvenes (a diferencia de la demencia senil), separándola de otras formas de insania mental, como la locura maníaco depresiva, incluyendo tanto la depresión unipolar como la bipolar. A esta forma de *dementia praecox* le describió su curso deteriorante y su precocidad. Le concedió mayor importancia a los síntomas “negativos” como “debilitamiento de la voluntad” y la falta de un “desarrollo personal”.<sup>3-4</sup>

Kraepelin creía que la *dementia praecox* era fundamentalmente una enfermedad del cerebro, una forma particular de demencia, distinguiéndose de otras formas de demencia, tales como la enfermedad de Alzheimer, que suelen ocurrir más tarde en la vida. La clasificación de Kraepelin fue poco a poco ganando aceptación.<sup>5-7</sup>

Bleuler, en 1908 sugirió que el nombre era inadecuado, porque el trastorno no era una “demencia”, es decir, no llevaba necesariamente a un deterioro de funciones mentales como en la demencia senil, aunque existan otras entidades; muchos

pacientes sí mejoraban y además, ocasionalmente se presentaba por primera vez en personas maduras. Propuso entonces el nombre con el que se conoce el trastorno hasta hoy.

Bleuler sugirió la palabra “esquizofrenia” para referirse a una falta de integración de diversos procesos psíquicos, como percepción, memoria, personalidad y pensamiento lógico. Sugirió también que los síntomas podían dividirse en fundamentales (si estaban presentes en todos los pacientes y durante toda la evolución del trastorno) y accesorios.<sup>8</sup>

Los síntomas accesorios corresponden a las ideas delirantes o delirios, alucinaciones, alteraciones del lenguaje y la escritura. Hay que notar que aquellos síntomas que llaman más la atención (como los delirios y las alucinaciones) Bleuler los considera “accesorios”. Esa diferencia es convincente, porque la gravedad del trastorno está vinculada justamente a las características de laxitud asociativa y aplanamiento afectivo y autismo, los síntomas fundamentales de Bleuler.<sup>8-9</sup>

Un gran aporte desde la semiología fue contribuido por Klaus Conrad, quien publicara en 1954 *La esquizofrenia incipiente*, donde distingue y aún hoy mantiene vigencia ciertas fases del curso de la patología bajo el concepto de esquizofrenia incipiente. <sup>10-11</sup>

*Brian Kirkpatrick plantea que en la actualidad se debe intercambiar sobre un concepto más exacto de la esquizofrenia y que pudiera resumirse teniendo en cuenta los estudios que se han realizado sobre la enfermedad y que involucran a varias ciencias: la esquizofrenia no es un trastorno psicótico. Se trata de un trastorno del desarrollo con anomalías en muchas funciones cerebrales, entre ellas la psicosis. No es una enfermedad cerebral. Es un trastorno del desarrollo que afecta a otras partes del cuerpo además del cerebro.*<sup>11-12</sup>

El riesgo para desarrollar la esquizofrenia se incrementa según el grado de parentesco con los individuos afectados. Igualmente, la enfermedad involucra la interacción entre múltiples genes, pero los loci específicos no han sido identificados en su totalidad, debido al desconocimiento de la fisiopatología de genes asociados con el funcionamiento cerebral y a la amplia heterogeneidad genética en la mayoría de las enfermedades psicóticas. Ante esto, algunos investigadores adicionan que los cuatro enfoques principales para identificar genes de susceptibilidad y establecer marcadores moleculares asociados son: los estudios de ligamiento genético, de convergencia genómica, de asociación y de aberraciones cromosómicas.<sup>12</sup>

## **Clasificación**

La esquizofrenia ha sido clasificada en simple, catatónica, hebefrénica o paranoide. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) contiene en la actualidad cinco tipos de esquizofrenia. Éstas son:

1. **Tipo paranoide:** predominan los sentimientos de persecución, delirio de grandeza y alucinaciones auditivas delirios—el DSM exige que no haya desorganización en el lenguaje ni afectividad inapropiada o plana—13
2. **Tipo desorganizado** o hebefrénica: predomina el discurso y comportamiento desorganizado sin ningún propósito, así como una afectividad inapropiada o plana.14
3. **Tipo catatónico:** con importantes alteraciones psicomotoras tales como la flexibilidad cerea (como muñeco de cera); puede llegar hasta el estupor catatónico, conllevando a una incapacidad para cuidar de sus necesidades personales.15
4. **Tipo indiferenciado:** hay síntomas psicóticos, pero no cumplen criterios para los tipos paranoide, desorganizado ó catatónico.13-15
5. **Tipo residual:** donde los síntomas positivos están presentes tan sólo a baja intensidad.13-15

La OMS reconoce además los tipos:

- **Depresión post esquizofrénica:** trastorno de tipo depresivo, a veces prolongado, que surge después de un trastorno esquizofrénico. Durante él pueden persistir algunos síntomas esquizofrénicos, pero no predominan en el cuadro clínico. Raramente son tan importantes como para realizar un diagnóstico de depresión grave.
- **Esquizofrenia simple:** su desarrollo es insidioso. No manifiesta alucinaciones ni delirios. Es menos propiamente psicótica y muestra fundamentalmente síntomas negativos.

## **Epidemiología**

La esquizofrenia afecta principalmente a la cognición, pero también suele contribuir a la aparición de problemas crónicos de comportamiento y emoción. Las personas con la enfermedad pueden tener trastornos adicionales, incluyendo depresión y trastornos de ansiedad. Aproximadamente el 40 % de los pacientes esquizofrénicos han consumido drogas al menos en una ocasión durante sus vidas. Ciertos problemas sociales, tales como el desempleo de larga duración, la pobreza y la falta de vivienda, son frecuentes en estos pacientes. Además, la esperanza media de vida de las personas con el trastorno es de 10 a 12 años menos que la de quienes no lo tienen, probablemente debido al aumento de problemas de salud física y una mayor tasa de suicidios.16-17

La prevalencia de la esquizofrenia —la proporción de personas que espera la experiencia de la enfermedad en cualquier momento en sus vidas— se ha establecido alrededor del 1% de la población, con escasas variaciones entre países, aunque se ha demostrado que su prevalencia varía dentro de los países y a nivel local y de barrios. 18-21

No hay clara demostración de la influencia del sexo, la raza, el clima, la cultura o la clase social en la incidencia de la enfermedad. La esquizofrenia se produce por igual en hombres y mujeres. Sí hay evidencias de que el pronóstico es mejor en mujeres, relacionándose este dato con una tendencia a un inicio más tardío en ese sexo, probablemente por el efecto antidopaminérgico

del estrógeno.[18hhhh181bbbbdbbbb Generalmente aparece antes en los hombres: el pico de aparición son las edades 20-28 años para los hombres y 26-32 años para las mujeres. []Igualmente se comprueba cómo la adaptación social es mejor en las sociedades menos desarrolladas (con menor nivel de exigencia por tanto). En los países desarrollados los pacientes suelen tener niveles socioeconómicos bajos como consecuencia de las dificultades sociolaborales derivadas de su enfermedad. 21

Los niños mayores de cinco años pueden desarrollar esquizofrenia, pero es muy raro que esta enfermedad se presente antes de la adolescencia, como lo es también su inicio en la tercera edad. Algunos niños que desarrollan esquizofrenia tienen personalidad o comportamiento peculiares que preceden a la enfermedad. Los síntomas comunes en los adultos, las alucinaciones y los delirios, son extremadamente raros antes de la adolescencia.22

## **Etiología**

Existe un debate inacabado acerca de ¿qué es lo normal? y ¿qué lo anormal en esta enfermedad? Su causa permanece desconocida y posiblemente no sea única. Lo más probable es que varios factores intervengan en su aparición, el estrés ambiental y ciertas condiciones psicosociales. Las causas son también contradictorias y subjetivas si consideramos que la evaluación del nivel de estrés ambiental y las condiciones psicosociales dependen del criterio de quien examina. Aunque múltiples investigaciones apuntan a un origen orgánico del trastorno, todavía se carece de un modelo consensual que explique su variada clínica, por lo cual se clasifica dentro de los "trastornos funcionales" (y no "orgánicos", como el Alzheimer). Si consideramos que los síntomas positivos de la esquizofrenia son atenuados por los medicamentos, se reconoce implícitamente una base no sólo funcional, sino también neurológica del trastorno.24

Si bien la fiabilidad del diagnóstico presenta dificultades al medir el efecto relativo de los genes y el medio ambiente, los estudios sobre las causas de la esquizofrenia se tropiezan en primer lugar con la dificultad de delimitar bien el trastorno, dado que otras patologías pueden presentar síntomas similares a la esquizofrenia, entre ellos el trastorno bipolar, la depresión y otros síndromes delirantes. Aún con estas consideraciones, hay evidencia suficiente que sugiere que en la esquizofrenia existe una vulnerabilidad genética sobre la que actúan estresores ambientales para, finalmente, desencadenar la condición. Las evidencias sugieren que el origen de la esquizofrenia tiene un importante

componente hereditario, pero que el inicio del cuadro es significativamente influenciado por factores ambientales o de estrés.<sup>25</sup>

Sin embargo, el peso relativo de cada uno de estos factores está lejos de ser precisado y es objeto de acalorados debates. La esquizofrenia probablemente derive de un tipo de herencia bastante complejo. Varios genes que se han propuesto como candidatos probablemente interactúen entre sí originando la vulnerabilidad para el trastorno, o posiblemente estén en la base de algunos de sus elementos que en conjunto permiten el diagnóstico. El debate se extiende hacia los métodos de investigación y hacia la mejor manera de interpretar sus resultados, lo que provoca estimaciones diferentes acerca de cuál es la contribución específica de los factores genéticos.<sup>26</sup>

### **Diagnóstico**

Aunque la esquizofrenia está considerada como una enfermedad y parece claro que se trata de un trastorno cerebral, por el momento no hay una forma objetiva de diagnosticarla. La enfermedad se diagnostica por sus efectos y por el comportamiento del paciente. Se basa en la cuidadosa observación de signos y síntomas, en la exploración metódica de las vivencias de una persona y en la acumulación de antecedentes desde todas las fuentes posibles. No existen pruebas de laboratorio, ni exámenes de imágenes que ayuden a establecer el diagnóstico como no sea para descartar otras patologías.<sup>27-28</sup>

Se han propuesto varios criterios a lo largo del siglo XX y XXI, dependiendo del variable concepto que se tenga de la esquizofrenia. Actualmente existen dos manuales de criterio diagnóstico que en lo esencial, son muy similares y tienen por objeto permitir un registro estadístico más o menos confiable y mejorar la comunicación entre profesionales. Estos manuales son el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association*) y la *Clasificación internacional de las enfermedades* (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las versiones más recientes son CIE-10 y DSM-IV-TR.<sup>27</sup>

Aunque las pautas diagnósticas han servido para estandarizar el diagnóstico de las enfermedades mentales severas, la definición de afectado depende aún exclusivamente de la presencia de un listado de manifestaciones clínicas a criterio de un especialista. La dificultad para llegar a un diagnóstico también se complica por la heterogeneidad clínica observada entre los pacientes y en el mismo paciente durante el transcurso de su enfermedad.<sup>27</sup>

### **Factores genéticos de la enfermedad**

Hay evidencia sobre la heredabilidad del diagnóstico de esquizofrenia, que ha llegado a estimarse por sobre un 80 % y hasta un 87 % —la heredabilidad es la proporción de la varianza fenotípica que es atribuible a la varianza genética—.

Aún así, la investigación actual estima que el ambiente juega un considerable rol en la expresión de los genes involucrados en el trastorno.<sup>29-30</sup>

Se sabe que poseer una carga genética importante no significa que la condición vaya a desarrollarse necesariamente. Estudios en familias han demostrado que el riesgo de desarrollar la enfermedad es 10 veces mayor en los familiares de primer grado de un paciente con esquizofrenia que los familiares de una persona sin esta patología. Sin embargo, en estos estudios, el inconveniente es su dificultad para diferenciar entre el riesgo genético o el resultante de un ambiente compartido.

Otros dos tipos de estudios contribuyen a esclarecer esta disyuntiva: (1) los estudios en gemelos y (2) los estudios de adopciones. En el caso de la esquizofrenia, la concordancia para la enfermedad en gemelos idénticos es tres o cuatro veces mayor a la concordancia en gemelos dicigóticos, el gemelo idéntico que no desarrolla la enfermedad tiene el mismo riesgo de transmitirla que el gemelo que sí la desarrolla. Los estudios de adopciones muestran que el aumento en el riesgo familiar no es únicamente resultado de un ambiente compartido.<sup>31-32</sup>

Con el desarrollo alcanzado hoy día por la genética molecular se han podido identificar genes que pueden elevar el riesgo de desarrollar una esquizofrenia. Sus resultados aún son sutiles y es claro que pueden variar en los próximos años. Las investigaciones también han sido difícil por problemas prácticos, como la ausencia de formas monogénicas de herencia y la ausencia de un diagnóstico neuropatológico u otros marcadores biológicos del o los síndromes.<sup>33-35</sup>

En los últimos años, han ido incrementándose las evidencias a favor de una susceptibilidad genética compartida entre la Esquizofrenia y el Trastorno Afectivo Bipolar, por lo que probablemente existan genes comunes para ambas enfermedades y de hecho se reportan regiones en varios cromosomas que apuntan a anterior afirmación, apareciendo familias diferentes donde la misma región está afectada y en algunas el diagnóstico es de Esquizofrenia, mientras que las otras presentan un Trastorno Afectivo Bipolar. Ejemplo de ello tenemos la región 4p14 y 11q14 de los cromosomas 4 y 11 respectivamente. <sup>36-38</sup>

El patrón de herencia desconocido, la dificultad diagnóstica y la heterogeneidad genética y ambiental, han contribuido a que aún no se entienda la causalidad de la esquizofrenia. Sin embargo, gracias a los esfuerzos de múltiples estudios a nivel mundial y la colaboración de las personas enfermas, hay algunos resultados prometedores en las investigaciones genéticas. En términos generales, los estudios que buscan comprender la base genética de una enfermedad utilizan dos estrategias:

**Tamizajes de todo el genoma:** se buscan regiones cromosómicas que se hereden junto con la enfermedad en familias o que se asocian a la enfermedad en estudios

de poblaciones. Estos estudios tienen la ventaja de que no se requiere conocer el mecanismo fisiopatológico responsable.<sup>39</sup>

**Genes candidatos:** se buscan mutaciones en genes que se supone participan en la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la esquizofrenia, se han buscado mutaciones en los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos, otros receptores de neurotransmisores, enzimas, etc.<sup>39</sup>

Aunque hay muchos resultados positivos de los tamizajes genómicos, las regiones más significativas se localizan en 1q, 5p, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q y 18 p.<sup>39-40</sup>

Los estudios del mapa genético humano están llevando a la identificación de algunos genes que parecen ser responsables de variantes de esquizofrenia. Se reporta la relación de alteraciones con genes localizados en los brazos cortos de los cromosomas 6, 8, 9 y 20 y en el brazo largo del cromosoma 22. Los resultados definitivos y sus aplicaciones terapéuticas pueden demorarse todavía muchos años, pero suponen una gran esperanza para disminuir el impacto de esta devastadora enfermedad.<sup>40-42</sup>

Parece haber un patrón de herencia multifactorial con la participación del locus 6p24-22 (brazo corto del cromosoma 6) así como la participación del cromosoma 5q11-13 y 11q que no han sido replicados. Llama la atención, sin embargo, que los genes que codifican los receptores D2 y D4, cuya alteración está fuertemente vinculada a la fisiopatología de la esquizofrenia, se localizan en el cromosoma 11. Estudios de marcadores biológicos han encontrado una asociación entre HLA-A9 y esquizofrenia tipo paranoide pero no ha sido confirmado.<sup>39-42</sup>

Los resultados en los cromosomas 6p, 8p y 13q son especialmente interesantes porque dentro de la región señalada se han identificado genes que presentan polimorfismos asociados a la enfermedad. Estos se mencionan a continuación:<sup>43</sup>

### ***Disbindina (DTNBP)***

Estudios de casos y controles y de parejas de hermanos afectados han mostrado una asociación entre polimorfismos en este gen y la presencia de la enfermedad. Esta evidencia es mayor en los casos con historia familiar positiva para la enfermedad. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6.<sup>44-45</sup>

### ***Neuregulina 1***

Asociaciones estadísticamente significativas han sido encontradas entre polimorfismos en el gen de la neuregulina 1 y la esquizofrenia. Al igual que con el gen DTNBP, se reporta que la asociación es mayor en los casos con historia familiar positiva. Este gen se localiza en el cromosoma 8p.<sup>46-47</sup>

### ***G72***

Se demostró una asociación entre polimorfismos en este gen y la esquizofrenia.



Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 13.<sup>47</sup>

Si se asume que la esquizofrenia es un trastorno influenciado por muchos genes que se expresa después de superarse cierto umbral (usualmente en la adolescencia), esto conduce a pensar que lo que denominamos esquizofrenia es una expresión fenotípica de un espectro que va desde trastornos de menor severidad como el esquizoide hasta una esquizofrenia con predominio de síntomas negativos. Adicionalmente, más de cuarenta estudios han demostrado que la esquizofrenia es familiar, presentándose más esto en los hijos o hermanos que en los padres del paciente. En dichas familias es también frecuente la presentación de otras psicosis.<sup>48</sup>

Los modelos de transmisión genética propuestos han sido varios:

*Modelo monogénico:* postula que todos los tipos de esquizofrenia comparten el mismo gen pero con distinto grado de penetrancia. El hecho de que sólo entre el 30 % al 35 % de la descendencia de los pacientes esquizofrénicos desarrolle la patología desacredita este modelo.

*Modelo heterogénico:* este modelo postula que la esquizofrenia consiste en varias patologías, cada una de ellas asociada a un *loci* mayor, que se transmite por herencia dominante, recesiva o ligada a cromosoma X. Hasta hoy no hay datos a favor de este modelo.

*Modelo poligénico:* mantiene que la esquizofrenia resulta de la combinación de múltiples genes defectuosos, con eventuales interacciones con el ambiente.

Este modelo postula que el riesgo a desarrollar esquizofrenia se puede ligar a un rasgo con una distribución continua, donde habría un umbral para la expresión clínica de la enfermedad.

Esta hipótesis explicaría el por qué se encuentran expresiones subclínicas en los gemelos y otros familiares de pacientes esquizofrénicos.

### **Aberraciones cromosómicas y esquizofrenia**

La citogenética es la rama de la genética que se encarga del estudio de los cromosomas, 1956 Tjio y Levan establecieron que el número exacto de cromosomas en el cariotipo humano es de 46 y no de 48 como se creía hasta ese momento.<sup>49</sup>

Los cromosomas están constituidos por genes y son los vehículos que facilitan la reproducción y perpetuación de la especie. Con el estudio de la estructura y composición de los cromosomas, se fueron describiendo gradualmente síndromes donde se reconocieron pérdidas o ganancias de material cromosómico.

El estudio de cromosomas mediante técnicas de citogenética convencional requiere la presencia de células en división. Únicamente durante la división celular especialmente en metafase, los cromosomas pueden ser identificados a través del microscopio óptico. Cualquier tejido que contenga células en división puede utilizarse para un estudio citogenético convencional. Los cromosomas

metafásicos se suelen obtener *in vivo*, a partir de muestras que tienen un alto índice de división mitótica (vellosidades coriónicas, tumores sólidos, etc.), e *in vitro* induciendo químicamente la división mitótica (líquido amniótico, linfocitos en sangre periférica) mediante la realización de cultivos celulares.<sup>49</sup>

A pesar de que existen algunos hallazgos citogenéticos para esta enfermedad, no hay ningún estudio que reporte de forma clara la frecuencia de las alteraciones cromosómicas. Existen estudios poblacionales mediante técnicas de citogenética convencional, con bandeo GTG, alta resolución, bandeo C, prueba de X frágil, en población con esquizofrenia diagnosticada según criterios del DSM-IV vigentes, que se acercan a probar una posible asociación entre la enfermedad y las alteraciones cromosómicas.<sup>49</sup>

A continuación se mencionan los cromosomas que han sido mayormente involucrados con la enfermedad y se enuncian de manera general las regiones involucradas en las alteraciones reportadas y que pueden contribuir a dilucidar el origen de la esquizofrenia:

### **Cromosoma 1**

Surge como un interesante candidato para portar los loci de predisposición a esquizofrenia ubicados en las regiones 1p21 a 1p36, 1q21 a 1q23, 1q32, 1q42 y 1q44. Los *loci* de susceptibilidad sobre el brazo largo del cromosoma 1 están sustentados por análisis de ligamiento, y están fuertemente asociados con los marcadores DIS1653-DIS1679 en la región q21-22.<sup>50</sup>

Por otra parte, este cromosoma 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, los estudios de ligamiento confirman que cerca de la región 1q42.1 existen puntos de ruptura involucrados en la translocación. Entre otras translocaciones, que se reportan están la t(1;4)(p21;p14) y la t(1;7)(p22;q21.3) en niños, al sugerirlas como regiones interesantes para investigaciones genéticas sobre esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.<sup>50-53</sup>

### **Cromosoma 2**

Se ha reportado un caso de translocación recíproca entre los cromosomas 2 y 18 en un hombre con esquizofrenia, t(2;18)(p11.2;q11.2) y una trisomía parcial, 46,XX,der(8), ins(8;2)(p21.3;q11.2;q21.1) en una mujer con trastorno esquizoafectivo, enfermedad psicótica y discapacidad de aprendizaje.<sup>54</sup>

### **Cromosoma 4**

Se reporta una inversión del cromosoma 4 en un hombre con esquizofrenia. Su progenitora también la presentó y mostró síntomas de personalidad esquizotípica. La inversión inv(4)(p15.2;q21.3) es considerada algo rara; pero se sugiere tenerla en cuenta porque puede prevalecer en baja magnitud en la población esquizofrénica.<sup>55</sup>

### **Cromosoma 5**

Un cariotipo 46,XY,t(5;14)(p14.1;q32.3) posiblemente con delección en 5p14, lo que constituye una trisomía parcial en un caso de esquizofrenia. Bassett y cols. también reportaron una anomalía de tipo estructural en este cromosoma, correspondiente a la delección intersticial del(5)(q22;q23.3).56

### **Cromosoma 6**

Dentro de los reportes encontrados se puede ver la implicación del cromosoma 6 con el 11 en la translocación t(6;11)(q14.2;q25); que evidencia la eliminación en 6p25, presente en un paciente con esquizofrenia y aunque no hay más estudios que reporten esta misma alteración, los autores sugieren que hay evidencias moleculares que demuestran que en la región 6p pueden haber *loci* de susceptibilidad para la esquizofrenia, dentro de los cuales cabe mencionar el más estudiado de la región 6p22, correspondiente al *locus* candidato *DTNBP1* (*Disbindina*) y el *NRN-1* (*Neuregulina*) de la región 6p25, propuesto como mayormente implicado en la patogenia del neurodesarrollo.57-59

De igual forma, Bogani y cols. señalan que la región 6p25-pter está asociada con varias delecciones contiguas que pueden surgir como consecuencia de la pérdida acumulativa de varios genes.60

### **Cromosoma 7**

Las aberraciones que involucran este cromosoma están asociadas a las translocaciones. Por ejemplo, la translocación recíproca t(1;7)(p22;q21.3) fue encontrada y descrita en un niño con esquizofrenia ; por su parte, la translocación t(7;8)(p12;p23) encontrada por Price y cols. en un caso de esquizofrenia inquieta sobre la presencia de posibles *loci* de susceptibilidad localizados en este cromosoma, así como lo sugieren Blouin y cols. y Faraone, especialmente en la región 7q21-22.53-62

### **Cromosoma 8**

Glass y cols. describieron una aberración desbalanceada 46,XX,der(8),ins(8;2)(p21.3;q11.2;q21.1); una rara transmisión directa de una trisomía autosómica parcial, es decir, una trisomía proximal en la región 2q, que resulta a partir de una inserción intercromosomal. Esta aberración se encontró en una madre y su hija, quienes presentaban retardo mental, baja estatura, dismorfismo facial, dependencia a la insulina por diabetes mellitus y enfermedades psicóticas.54 Por tal razón se sugiere esta rara aberración como una región que puede contener *loci* de susceptibilidad a la esquizofrenia.

## **Cromosoma 9**

La inversión pericéntrica del cromosoma 9 y el polimorfismo en la región pericentromérica 9qh+ son considerados variantes normales en los humanos, sin embargo, aunque los posibles efectos clínicos de 9qh+ son desconocidos, estudios recientes sugirieron que la inversión del 9 y la elongación de la región heterocromática de este cromosoma (9qh+) están asociadas con varias enfermedades desfavorables para la reproducción humana.<sup>63</sup>

La inversión pericéntrica del cromosoma 9 es la más común en la población en general. Serra y cols. examinaron 7.613 recién nacidos y estimaron la prevalencia de la inversión del 9 en un 0,085 % en descendientes europeos. La incidencia fue de 1,65 % en 1.513 recién nacidos normales en Japón y 1,2 % en 1.350 recién nacidos taiwaneses. Se estimó que la incidencia en poblaciones asiáticas es aproximadamente del 1,5 %. Algunos estudios recientes de la región pericéntrica del cromosoma 9 indican su posible asociación con la esquizofrenia, reportándose un incremento de la inversión del cromosoma 9 en 9,7 % entre pacientes masculinos con psicosis paranoide.<sup>63-64</sup>

En estudio realizado en una población japonesa evidencian que el 4% de las personas con esquizofrenia portaban una inversión del cromosoma 9 y su incidencia con la enfermedad fue significativamente alta respecto a la población general. <sup>65</sup>

Existen otros reportes, que muestran deleciones del cromosoma 9, del (9)(q11;q13) y del (9)(q11;q13) y del(9)(q13) y otros pacientes con el polimorfismo 9qh+. Esto indica que los efectos de la región 9qh en el desarrollo de la esquizofrenia pueden no ser significativos, pero no se descarta que sea probablemente un factor de alto riesgo. <sup>65,66</sup>

Levinson y cols. desarrollaron un estudio genómico para ligamiento con esquizofrenia y obtuvieron un resultado positivo para un marcador (D9S257). La prevalencia de esta inversión, según los estudios de Nanko y cols, Kunugi y cols, Toyota y cols y Demirhan y cols, para hombres y mujeres, fue en promedio de 32,6 %, con edades entre 17 y 86 años y 43,8 %, con edades entre 19 y 74 años, respectivamente, lo que muestra una mayor incidencia en las mujeres.<sup>67</sup>

## **Cromosoma 11**

Demirhan y cols. detectaron una deleción en la región 11q23 en tres pacientes con esquizofrenia. Adicionalmente, en otros estudios también ha sido implicado este cromosoma, sobre todo en la región 11q21-22, ya que contiene genes que incrementan la posibilidad de presentar esquizofrenia. Así mismo, Doody y cols., Clair y cols., Blackwood y cols., Millar y cols, registraron algunas translocaciones balanceadas en las regiones q14.3,q21, q22.3 y q25 del mismo cromosoma, presentes en la esquizofrenia y en otros trastornos psiquiátricos. <sup>68-</sup>

También, así demostrado por Klar , Evans y cols., Blackwood y cols. , Millar y cols. y Clair , quienes reportan  $t(1;11)(q42;q14)$ ,  $t(1;11)(q42;q14.3)$ ,  $t(1;11)(q43;q21)$ . Ello sustenta el gran interés e importancia de este cromosoma como aporte al conocimiento de la esquizofrenia y su fisiopatología. 71-74

### **Cromosoma 13**

MacIntyre y cols. reportaron, mediante el estudio de un pedigrí, una inserción invertida en el cromosoma 13 [ $inv, ins(13)(q21.3;q32;q31)$ ], el cual aparece segregado con la psicosis y la inestabilidad del aprendizaje. Además, la región 13q32 ha sido reportada en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Considerándose una región significativamente asociada con la etiología de la enfermedad.75

### **Cromosoma 14**

Este cromosoma ha sido implicado principalmente en translocaciones robertsonianas entre los cromosomas 13 y 21, respectivamente. La literatura mundial hasta ahora reportada sólo el estudio citogenético de niños con trastornos psiquiátricos con una translocación recíproca entre el cromosoma 13 y 14 en un paciente con esquizofrenia.

Toyota y cols. reportan la translocación robertsoniana 45,XY  $der(14;21)(q10;q10)$  en un hombre de 50 años con esquizofrenia residual. También ha estado involucrado en translocaciones recíprocas con el cromosoma 18. 76

### **Cromosoma 18**

Se han reportado varios casos de aberraciones del cromosoma 18, relacionados con enfermedades mentales, pero son relevantes las que implican ambos brazos del cromosoma 18. Los registros citogenéticos revelaron a dos individuos con una rara inversión pericéntrica  $inv(18)(p11.3;q21.1)$ , de los cuales uno presentaba esquizofrenia y el otro trastorno bipolar. Además, Smith y cols, reportaron que dos hermanos con esquizofrenia presentaron una translocación balanceada entre los cromosomas 18 y 21:  $t(18;21)(p11.1;p11.1)$ .74

MacIntyre y cols. reportaron anomalías que involucran el brazo largo del cromosoma 18, específicamente en una mujer con trastornos esquizoafectivos, quien presentó una translocación entre los cromosomas 14 y 18  $t(14;18)(q11.2;q22.1)$  y en dos individuos; uno con trastorno bipolar y el otro con trastorno esquizoafectivo, quienes presentaron una translocación entre los cromosomas 15 y 18  $t(15;18)(q13.3;q22.3)$ . Lo anterior sustenta que las regiones 18p11 y 18q22 pueden ser interesantes para investigaciones acerca de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales 74

## **Cromosoma 21**

Respecto a este cromosoma, la trisomía 21 está implicada tanto en aberraciones numéricas como en mosaicos. Por otra parte, la región 21p11.1 en la translocación: t(18;21) (p11.1;p11.1) ha sido hallada en un caso reportado por Smith y cols, por su parte, Toyota y cols, reportan un individuo de sexo masculino con una translocación robertsoniana con el cromosoma 14: der(14;21)(q10;q10). 76-77

## **Cromosoma 22**

Las técnicas citogenéticas de alta resolución y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) han permitido reportar sobre el cromosoma 22 la microdelección 22q11 asociada con el subtipo genético de la esquizofrenia, llamado síndrome 22qDS.74

El síndrome 22qDS está asociado con la microdelección en el cromosoma 22q11 con una estimación de 1 en 4.500 (0,02%) en la población general, y está enmarcado en varios síndromes genéticos, incluido el síndrome velocardiofacial esporádica en las familias, originado por una mutación (*de novo*) en el 90% de los casos. Este síndrome es heredado mediante un patrón autosómico dominante en sólo un 10% de los casos. Por lo tanto, estos pacientes con el síndrome tienen un 50% de transmitir la delección a su descendencia. Se han establecido ocho criterios para identificar pacientes con esquizofrenia, candidatos a presentar el síndrome delección 22qDS:69-77

1. Problemas de comportamiento.
2. Habla hipernasal, historia de terapia del lenguaje, incompetencia velofaríngea o paladar hendido (usualmente submucoso).
3. Rasgos faciales: cara estrecha, alargada, fisuras palpebrales estrechas, mejillas caídas, nariz prominente, orejas pequeñas, boca pequeña o mentón retraído.
4. Dificultades del aprendizaje, historia de educación especial, retardo mental.
5. Defectos congénitos del corazón: defecto del tabique ventricular, tetralogía de Fallot, arco aórtico derecho, doble arco aórtico.
6. Otras anomalías congénitas: polidactilia, escoliosis, anomalía renal, hipospadias.
7. Historia de hipocalciemia (neonatal, niñez, adolescencia o adultez temprana) o hipoparatiroidismo.
8. Historia de atimia o deficiencia inmune severa en la infancia.

## **Cromosoma X**

Se ha demostrado que hay una proporción significativa donde se asocia la esquizofrenia con aneuploidías del cromosoma X y en casos más raros con autosomas. Así, por ejemplo, Woodhouse y cols, encontraron un caso de esquizofrenia y un caso de trastorno esquizoafectivo con cariotipo 47,XXX. Luego, DeLisi y cols, examinaron pacientes esquizofrénicos y revisaron

múltiples estudios, de lo cual encontraron que 4 de 77 mujeres con esquizofrenia presentaban el mosaicismo 45,X/46,XX y en una menor incidencia los cariotipos 47,XXX y 47,XXY.

De igual forma, Kunugi y cols y Kawanishiy, Prior y cols, encontraron pacientes con el mismo cariotipo en mosaico 45,X/46,XX. En la revisión de literatura de estos últimos autores sugieren también 11 casos de mosaicismo 45,X/46,XX en 462 mujeres con esquizofrenia. Kaplan y Cotton, de igual manera, notaron que los mosaicismos del cromosoma X eran incrementados en las mujeres con esquizofrenia.<sup>70</sup>

### **Cromosoma y**

Las aberraciones en el cromosoma Y se han reportado en los estudios de Palan y cols, Mors y cols, con el cariotipo 47,XYY. Finalmente, Nanko y cols, encontraron un cariotipo que involucraba una inserción de material del cromosoma Y dentro del cromosoma X en el cariotipo 46,X,t(X;Y)(p22.33;p11.2) en un paciente con esquizofrenia. Aún así, no hay reportes suficientes para indicar si la esquizofrenia y los trastornos relacionados se incrementan en pacientes con este tipo de anormalidades.<sup>70</sup>

## **CONCLUSIONES**

Estos estudios demuestran la posible asociación de las aberraciones cromosómicas y la esquizofrenia, sugiriendo que pueden existir locis de susceptibilidad para la enfermedad.

La realización de estos estudios pudieran contribuir a una mejor caracterización del origen de la enfermedad en nuestra población, lo que a su vez resulta necesario y útil para el asesoramiento genético de individuos y familias en riesgo, su educación, la promoción de salud y la prevención de su aparición o de deterioro que, a consecuencia de ella, aparecen en los enfermos y en quienes lo rodean.

### **Chromosomal Aberrations and Schizophrenia.**

## **SUMMARY**

Schizophrenia is a mental disorder affecting world population, with a prevalence of 1 % and inheritability to 80 %. Studies of genetic linkage, genomic convergence, and of chromosome association and aberrations, have contributed to susceptibility gene identification and to establish molecular markers associated to schizophrenia. With this review, knowledge about the antecedents has possibly been extended to the valid classification, epidemiology and diagnosis of the disease, and to emphasize in chromosomal aberrations reported in patients with

schizophrenia as a part of the genetic factors found in this pathology. Several published and archived articles in scientific databases were consulted, thus enabling us to obtain a close approach to the estimation of the frequency of these findings, and allowing to continue evaluating the possible association of Schizophrenia with chromosome aberrations.

**Key words:** chromosomal aberrations, schizophrenia

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Rathus, Spencer; Jeffrey Nevid. Abnormal Psychology.1991:228. [ISBN 0130052167.](#)
2. [Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: A systematic review. Acta Psychiatrica Scandanavica. 2003; 107\(5\): 323-330.](#)
3. [Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. J Hist Behav Sci. 2003; 39\(4\): 63-70.](#)
4. [Okasha, A, Okasha, T. Notes on mental disorders in Pharaonic Egypt](#) History of Psychiatry. 2000; 11: 413-424.
5. Kraepelin E. *Text book of psychiatry (7th ed)* (trans. A.R. Diefendorf). London: Macmillan. 1999
6. Hansen RA, Atchison B. *Conditions in occupational therapy: effect on occupational performance*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins.2000. [ISBN 0-683-30417-8.](#)
7. Bleuler, E. *Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias*. Ed. Hormé. Buenos Aires. 1960 (ed. original 1908).
8. Berrios, G E & Porter, R S. *A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders*. London: Athlone Press.1995. [ISBN 0-485-24211-7.](#)
9. Allen GE. [The social and economic origins of genetic determinism: a case history of the American Eugenics Movement, 1900-1940 and its lessons for today.](#) *Genetica*. 1997; 99(2-3):77-88.



10. Bentall RP, Read JE, Mosher LR. *Models of Madness: Psychological, Social and Biological Approaches to Schizophrenia*. Philadelphia: Brunner-Routledge. 2004. [ISBN 1-58391-906-6](#).
11. Brian Kirkpatrick a Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, Estados Unidos, *Rev Psiquiatr Salud Ment*.2009; 02(03) :105-7
12. Kumra S; Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2001; 46(10): 923–30.
13. Sim K, Chua TH, Chan YH, Mahendran R, Chong SA. [Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study](#). *Journal of Psychiatric Research*.2006; 40(7): 63-68.
14. Brown S, Barraclough B, Inskip H Causes of the excess mortality of schizophrenia. [British Journal of Psychiatry](#). 2000; 177: 7-127.
15. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph Supplement*. 1992; 20:1-97.
16. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Murray RM, Jones PB. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2007; 42(6):45-59.
17. Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2001; 46(10): 30-63.
18. Hassett A, Ames D, Chiu E. *Psychosis in the Elderly*. London: Taylor and Francis.2005. ISBN 18418439446
19. Van Os J. Does the urban environment cause psychosis? [British Journal of Psychiatry](#). 2004; 184(4): 287–288.
20. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003; 361(9355):9-47.
21. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics*.2005; 21(9): 25-125.
22. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2004; 29(2):103-113.
23. Brune M, Abdel-Hamid M, Lehmkamper C. Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: [Schizophrenia Research](#). 2007; 92(1): 9-151.
24. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. [Human Molecular Genetics](#).2003; 12 (2):33-115.

25. Cardno AG, Marshall J, Coid B, MacDonald A, Ribchester T, Davies N, et al. Heritability estimates for psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:162-168.
26. Brown S, Barraclough B, Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia. [British Journal of Psychiatry](#). 2000; 177:7-59.
27. Owen MJ; Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? [Trends in Genetics](#). 2005; 21(9): 518–25.
28. [A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders](#). [Mol. Psychiatry](#). 2009; 14(1):7-10.
29. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*. 2005 Mar; 42(3): 204-193.
30. Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. *Biol Psychiatry*. 2006; 60(2):14-106.
31. Abou Jamra R, Schmael C, Cichon S, Rietschel M, Schumacher J, Nothen MM. The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull*. 2006; 32(4):599-608.
32. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. [Schizophrenia Bulletin](#). 2006; 32(1):9-16.
33. Owen, M.J, O'Donovan, M, Gotesman, I. *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford: Oxford University Press. 2003: 246-267.
34. Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Bioscience*. 2002; 2(1): 32-52
35. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I Multilocus models. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 46:8-222.
36. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Lerer B *et al*. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics*. 2003; 72:90-185.
37. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV *et al*. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*. 2003; 71(2):48-337.
38. Van Den Bogaert A, Schumacher J, *et al*. The DTNBP1 (Dysbindin) Gene Contributes to Schizophrenia, Depending on Family History of the Disease. *American Journal of Human Genetics*. 2003; 73 (6):43-148.
39. Collier D.A, Li T. The genetics of schizophrenia: glutamate not dopamine? *European Journal of Pharmacology*. 2003; 480:177-184.

40. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E *et al.* Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics.* 2008; 72: 7-82.
41. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, *et al.* Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for Damino acid osidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 99:80-100.
42. Gottesman I, Gould T.D. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry.* 2003; 160: 636-645.
43. Forero Castro R *et al.* Anormalidades Cromosómicas y esquizofrenia. *Rev. Colomb Psiquiat.* 2009; 38(3).
44. Shaw SH, Kelly M, Smith AB, Shields G, Hopkins PJ, Loftus J, *et al.* A genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Am J Med Genet.* 2005; 81(5): 76-364.
45. Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajärvi R, *et al.* A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2003; 65(4):24-114.
46. Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Ellonen P, Suvisaari J, Terwilliger JD, *et al.* Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(7):49-57.
47. Gordon CT, Krasnewich D, White B, Lenane M, Rapoport JL. Brief report: translocation involving chromosomes 1 and 7 in a boy with childhood-onset schizophrenia. *J Autism Dev Disord.* 2004; 24(4): 37-45.
48. Glass IA, Stormer P, Oei PT, Hacking E, Cotter PD. Trisomy 2q11 .2-q21.1 resulting from an unbalanced insertion in two generations. *J Med Genet.* 2000; 35(4):19-22.
49. Palmour RM, Miller S, Fielding A, Vekemans M, Ervin FR. A contribution to the differential diagnosis of the “Group of Schizophrenias”: Structural abnormality of chromosome 4. *J Psychiatry Neurosci.* 1999; 19(4):7-17.
50. Bassett AS, McGillivray BC, Jones BD, Pantzar JT. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet.* 2003; 1(8589):799-801.
51. Holland T, Gosden C. A balanced chromosomal translocation partially cosegregating with psychotic illness in a family. *Psychiatry Res.* 2004; 32(1).

52. Baysal BE, Potkin SG, Farr JE, Higgins MJ, Korcz J, Gollin SM, et al. Bipolar affective disorder partially cosegregates with a balanced t(9;11)(p24;q23.1) chromosomal translocation in a small pedigree. *Am J Med Genet.* 1998; 81(1):81-91.
53. Caluseriu O, Mirza G, Ragoussis J, Chow EWC, MacCrimmon D, Bassett AS. Schizophrenia in an adult with 6p25 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(11):12-13.
54. Bogani D, Willoughby C, Davies J, Kaur K, Mirza G, Paudyao A, et al. Dissecting the genetic complexity of human 6p deletion syndromes by using a region-specific, phenotype-driven mouse screen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(35):24-82.
55. Faraone SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B, et al. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees: results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet.* 2000; 81(4):5-15.
56. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1999; 42(1):141.
57. 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.* 1999; 40(1): 7-43.
58. Liu Y-C, Lee M-L, Chen C-P, Lee C-C, Lin S-J, Chao M-C, et al. Inversion and enlargement of the heterochromatin region of chromosome no. 9 among Taiwanese. *Tzu Chin Med J.* 2000; 9(3):67-159.
59. Serra A, Brahe C, Millington-Ward A, Neri G, Tedeschi B, Tassane F, et al. Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *Am J Med Genet.* 2002; 7:8-162.
60. 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.
61. Ko TM, Hsieh FJ, Chang LS, Pan MF, Lee TY. Pericentric inversions of chromosome 9 in Taiwanese fetuses. *J Formos Med Assoc.* 1992; 91(4):44-102.
62. Klar AJ. The chromosome 1;11 translocation provides the best evidence supporting genetic etiology for schizophrenia and bipolar affective disorders. *Genetics.* 2002; 160(4):7-45.
63. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2000; 97(1):47-57.

64. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(9):23-59.
65. Evans KL, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Nuts and bolts of psychiatric genetics: building on the Human Genome Project. *Trends Genet.* 2001; 17(1): 35-40.
66. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St.Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(2):33-428.
67. Millar JK, Christie S, Porteous DJ. Yeast two-hybrid screens implicate DISC1 in brain development and function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 31(4):25-109.
68. MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry.* 2003; 8(3):75-87.
69. McGuffin, P., Tandon, K., Corsico, A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Current Psychiatry Report.* 2003; 51(2):121-127.
70. 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. *Schizophr Res.* 2005; 52(3):9-171.
71. Mors O, Ewald H, Blackwood D, Muir W. Cytogenetic abnormalities on chromosome 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007; 170: 80-278
72. Smith AB, Peterson P, Wieland J, Moriarty T, DeLisi LE. Chromosome 18 translocation (18;21) (p11.1;p11.1) associated with psychosis in one family. *Am J Med Genet.* 2006; 67(6):3-56.
73. Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2003; 65(1):7-1.
74. Bassett AS, Chow WC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2003; 46(1):88-91.
75. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *Int Rev Cytol.* 2006; 249: 91-143.
76. Woodhouse WJ, Holland AJ, McLean G, Reveley AM. The association between triple X and psychosis. *Br J Psychiatry.* 2002; 160:7-53.
77. Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, Kravetz VS, Beresheva AK, et al. The Schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1. *Schizophr Res.* 2008; 98(1-3):39-47.

Investigador Auxiliar. Laboratorio Citogenética. Centro Nacional de Genética Médica.