



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Alteraciones cromosómicas numéricas en individuos con esquizofrenia en la población cubana.

DrC. Enny Morales Rodríguez¹, DrC. Beatriz Marcheco Teruel², DrC. Antonio Caballero³
Dra. Giselle Monzón Benítez⁴.

¹Centro Nacional de Genética de Cuba. enny@infomed.sld.cu

² Centro Nacional de Genética de Cuba. beatriz@infomed.sld.cu

³ Hospital Psiquiátrico de la Habana. acaballero@infomed.sld.cu

⁴ Centro Nacional de Genética de Cuba. ghmonsa@infomed.sld.cu

Resumen: 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. Se desconoce la causa exacta de la esquizofrenia, pero es posible que esté relacionada con una combinación de factores genéticos y ambientales y de la alteración de las sustancias químicas y las estructuras del cerebro. Los marcadores citogenéticos han permitido conocer un gran número de aberraciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales. La identificación de estas aberraciones puede constituir una herramienta útil en la localización de genes asociados al origen de dicha enfermedad. **Objetivos:** Describir alteraciones cromosómicas numéricas en individuos con esquizofrenia en la población cubana. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo transversal del tipo serie de casos, la muestra estuvo conformada por 301 individuos con diagnóstico de esquizofrenia. Se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. **Resultados:** Del total de pacientes con esquizofrenia estudiados, ocho pacientes presentaron alteraciones numéricas del cromosoma X lo que representa 2,32% (8/301), estas alteraciones no se presentaron en pacientes del sexo masculino, ni se identificaron alteraciones numéricas en cromosomas autosómicos. **Conclusiones:** Por primera vez en Cuba se logró la identificación de marcadores citogenéticos numéricos asociados a la esquizofrenia, convirtiéndose en una herramienta de utilidad diagnóstica que facilitará entre otras una intervención terapéutica y manejo más temprano. Algunas de las aberraciones cromosómicas encontradas se reportan por primera vez.

Palabras clave: Esquizofrenia, Alteraciones cromosómicas numéricas, aneuploidía del X.

I. 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).

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 (2).

La búsqueda de marcadores citogenéticos asociados a la vulnerabilidad genética para desarrollar la enfermedad ha permitido el diseño de las estrategias más apropiadas para la identificación de los genes causales de la enfermedad (3).

Los marcadores citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de aberraciones cromosómicas en individuos con trastornos mentales que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales. La identificación de aberraciones cromosómicas numéricas ha contribuido a la localización de genes asociados al origen de estos trastornos.

El propósito de esta investigación estuvo encaminado a describir alteraciones cromosómicas del tipo numéricas, en individuos con esquizofrenia de la población cubana.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal del tipo serie de casos. Se aplicó un cuestionario semiestructurado que aborda 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). (4)

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

Teniendo en cuenta el carácter multifactorial de la esquizofrenia, se exploró la presencia de trastorno mental en los familiares de los casos. 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).

Consideraciones éticas. Este estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de Helsinki, en su última versión correspondiente a la Asamblea General de Edimburgo en el año 2013.(5)

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.

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. Se estudió una familia de la provincia de Matanzas donde existía una historia familiar de trastornos mentales, el resto de los individuos no tenían parentesco.

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 captura de las imágenes se logró utilizando el microscopio óptico acoplado a un sistema de cámaras de alta sensibilidad y un analizador computarizado de imágenes digitales dotado de un software específico para el análisis cromosómico (Cytovision) de Applied Imagen.

La descripción de los cariotipos se realizó siguiendo las instrucciones descritas por Sistema Internacional para la Nomenclatura en la Citogenética Humana (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. ISCN)(6)

Los resultados fueron llevados a una base de datos en Microsoft Office Excel 2010 y 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 utilizando para ello Epidat 3.1.

III. RESULTADOS

Conforme a los objetivos declarados en este estudio de un total de 301 pacientes con esquizofrenia, ocho pacientes presentaron alteraciones numéricas del cromosoma X lo que representa 2,32% (8/301), estas alteraciones no se presentaron en pacientes del sexo masculino, ni se identificaron alteraciones numéricas en cromosomas autosómicos. La tabla 1 muestra las alteraciones numéricas identificadas en los pacientes estudiados, la edad referida en el momento del estudio y la existencia de historia familiar de la enfermedad.

Tabla 1 Alteraciones cromosómicas numéricas en pacientes con esquizofrenia.

<i>Sexo*</i>	<i>Edad*</i>	<i>Historia Familiar*</i>	<i>Cariotipo</i>
F	38	+	47,XXX [23]
F	42	-	49,XXXXX
F	30	+	45,X [5] / 46,XX[30]
F	37	+	45,X [5] / 46,XX[30]
F	42	+	45,X [5] / 46,XX[30]
F	39	+	45,X [5] / 46,XX[30]
F	41	-	45,X [5] / 46,XX[30]
F	42	+	45,X[6] / 46,XX [25] / 47, XXX [4]

*Datos extraídos de la Historia Clínica Psiquiátrica y los resultados del laboratorio.

Como se planteó se estudió una familia de la provincia de Matanza, donde existía una importante historia de esquizofrenia. De los once miembros estudiados, ocho correspondieron a individuos del género femenino y tres a individuos del género masculino. Ocho presentaron cariotipo normal y tres mujeres con diagnóstico de esquizofrenia presentaron aneuploidías del cromosoma X en mosaico, cuyo cariotipo fue **45,X[5]/ 46,XX [30]**.

Se identificó en una paciente con diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde los 21 años y con referencia de otros miembros de la familia afectados con la enfermedad, un mosaico con tres líneas celulares, **45,X [6] / 46,XX [25] / 47, XXX [4]**, el examen clínico genético no evidenció rasgos dismórficos característicos.

En una mujer de piel blanca, de 42 años de edad con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada desde los 28 años, se identificó un cariotipo **49,XXXXX**. La historia clínica reflejó ingresos hospitalarios prolongados, con curso progresivo de su enfermedad, trastorno de la conducta y del lenguaje, y tratamiento con neurolépticos en dosis elevadas. En el examen clínico genético se observaron dismorfias faciales. La figura 1 muestra el cariotipo de la paciente.

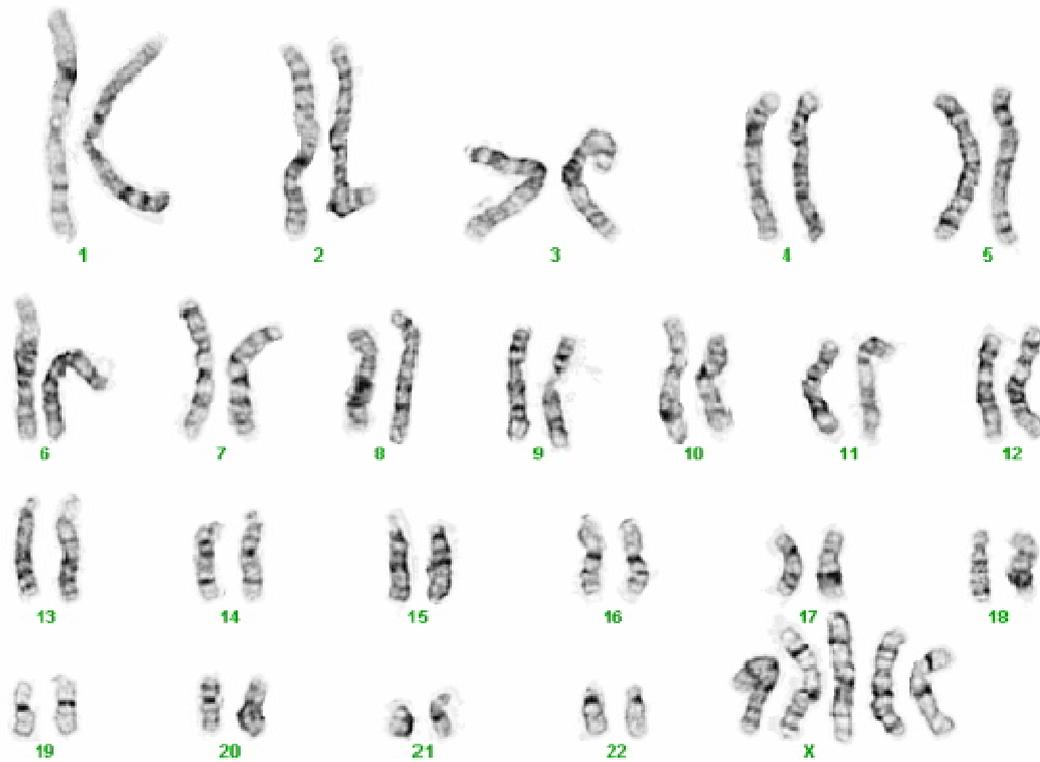


Fig 1: Cariotipo 49,XXXXX en paciente con esquizofrenia.

La aneuploidía es una anomalía numérica que afecta a uno o varios cromosomas, pero no a todo el genoma. Se origina por la no disyunción de una o varias parejas de cromosomas homólogos durante la meiosis. Los organismos aneuploides presentan, generalmente, anomalías fenotípicas características y

son poco viables. Los casos más frecuentes de aneuploidías son aquellos en los que aparece un cromosoma sin homólogo (monosomía) y los que presentan un cromosoma extra en una pareja cromosómica (trisomía) (también se conocen casos de individuos tetrasómicos, doble trisómicos y nulisómicos) (7).

La frecuencia de estas alteraciones se comportó de manera similar a lo descrito en la literatura, 6 paciente presentaron estas alteraciones en mosaico, todas teóricamente, pudieron ser cigotos con 46, XX y anafase retardada de un cromosoma X (45, X/ 46,XX) y otra paciente con un cariotipo con tres líneas celulares, una primera línea normal, la segunda con pérdida de cromosoma X por anafase retardada y por último una línea con ganancia de un cromosoma por no disyunción.

Es importante resaltar que el fenómeno de mosaicismo pudo haber ocurrido en estas pacientes en cualquier momento después de la fecundación e incluso en la diferenciación de las células madres de la médula ósea. Haber podido corroborar este fenómeno en otros tejidos permitiría confirmar la presencia del mosaico o precisar la constitución cromosómica de los pacientes (8).

Kunugi y Lee en un estudio realizado en una población japonesa describieron 5 casos con una aneuploidía del cromosoma X (9).

Nanko, Kunugi y cols. encontraron dos casos de mosaico del cromosoma X en 134 pacientes esquizofrénicos (10).

Se ha demostrado que existe una proporción significativa de casos donde se asocia la esquizofrenia con aneuploidías del cromosoma X, y en casos más raros con autosomas. Así, por ejemplo, DeLisi y cols. encontraron un caso de esquizofrenia y un caso de trastorno esquizoafectivo con cariotipo 47,XXX (11).

Toyota y cols. examinaron pacientes esquizofrénicos y revisaron múltiples estudios, entre los cuales 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 (12) .

De igual forma Kumura y cols. y Nicolson y cols. encontraron pacientes con el mismo cariotipo en mosaico 45,X/46,XX. En la revisión de la literatura de estos últimos autores se reportan también 11 casos de mosaicismo 45,X/46,XX en 482 mujeres con esquizofrenia (13).

En la familia en estudio se identificaron tres hermanas con cariotipo 45,X/46,XX. El cariotipo 45,X es característico de individuos con síndrome de Turner. En el examen clínico genético realizado a los individuos del género femenino no se observaron rasgos fenotípicos característicos de dicho síndrome. Este posee un fenotipo complejo cuyos signos incluyen: patrón dismórfico característico, no desarrollo de los caracteres secundarios y una amplia variedad de anomalías anatómicas y fisiológicas, no encontradas en estas pacientes.

Un fenómeno bien documentado en la citogenética es la pérdida de un cromosoma X relacionado con la edad, especialmente en las mujeres donde se asocia al mecanismo de división prematura del centrómero (OMIM #272790). Es por esto que en los actuales protocolos de emisión de resultados citogenéticos proponen dar una breve explicación donde se exprese que la aparición de una célula en el análisis con monosomía del X puede ocurrir en personas sanas, el cual no es el caso. Las edades en este estudio correspondían a 37, 39 y 42 años. Para estas edades el número de células con monosomía del cromosoma X fue mayor que el esperado en personas sanas (14).

Se observa una alta incidencia familiar de no disyunción, las causas por las que se produce este fenómeno son todavía desconocidas, no obstante, existen indicios de sospecha de que ciertos factores podrían estar relacionados con la no-disyunción. Son muchos los factores que se han estudiado, para determinar si interfieren con la frecuencia de este fenómeno; estos incluyen niveles de hormonas,

enfermedad estiroideas y autoinmunes, consumo de alcohol y radiaciones (estas últimas aumentan la frecuencia de no-disyunción en experimentación animal). Por lo que podría existir en esa familia o región, donde viven, factores ambientales que pudieran dar lugar a este defecto de segregación de los cromosomas.

Sería útil el diseño de estudios epidemiológicos específicamente de caso-control para profundizar en este importante hallazgo en esa familia.

Las anomalías de los cromosomas sexuales tienen una menor repercusión fenotípica que la de los restantes autosomas. Las alteraciones más frecuentes de los cromosomas sexuales son el síndrome de Turner (45, X), el síndrome de Klinefelter (47, XXY), el síndrome de la triple X (47, XXX) y el síndrome de la doble Y (47, XYY). Además de estas alteraciones numéricas, los cromosomas sexuales pueden experimentar, como los autosomas, alteraciones morfológicas (translocaciones entre dos cromosomas sexuales o translocaciones entre un cromosoma sexual y un autosoma) (15).

La paciente cuya constitución cromosómica correspondió a 49, XXXXX, es un síndrome cromosómico que se acompaña de trastornos cognitivos y de conducta, por lo que la presencia de esquizofrenia en esta paciente corrobora la participación de interacciones génicas complejas, en la expresión de la enfermedad. Se podría identificar el origen gamético con la utilización de marcadores moleculares que se encuentre cercanos a los genes involucrados, lo que nos permitiría identificar la segregación de los alelos en una familia e identificar cuáles son los que se segregan por vía materna o paterna.

Para que el individuo sobreviva es esencial que haya una copia al menos del cromosoma X, en caso contrario, el embrión no puede sobrevivir. La adición de copias suplementarias de cromosomas sexuales produce alteraciones del desarrollo y da lugar a problemas somáticos y mentales (15). A medida que aumenta el número de cromosomas sexuales, aumentan los trastornos, lo que puede deberse según la autora a: la falla en el proceso de disyunción de los cromosomas maternos en la primera y segunda división meiótica de la gametogénesis o a algún error en la distribución de los cromosomas durante la división celular del huevo fecundado.

En el cromosoma X se han identificado alrededor de 23 genes probablemente asociados a la esquizofrenia. Entre ellos se encuentran:

MAOB: Este gen codifica la proteína monoaminoflavin oxidasa, de localización mitocondrial cumpliendo un importante rol en la activación de las aminas a nivel del sistema nervioso central y tejidos periféricos (16).

HTR2C: Codifica para el receptor de serotonina del tipo 2C, siendo la serotonina un neurotransmisor significativo en el sistema nervioso central (17).

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor ampliamente distribuido en el sistema nervioso central, capaz de regular una gran variedad de neurotransmisores, como la dopamina. El metabolito precursor de la vía biosintética de esta amina biógena es el triptófano, por lo que la disponibilidad de 5-HT puede estar afectada por las concentraciones de este aminoácido esencial (18).

Varios estudios han demostrado que la concentración de serotonina en el cerebro es directamente proporcional a la concentración plasmática y cerebral de triptófano. Las alteraciones en el metabolismo del triptófano, su relación con los efectos sobre el desarrollo cerebral y su vinculación con los trastornos mentales han sido motivo de investigaciones, debido a que la disponibilidad de triptófano es el principal factor limitante de la síntesis de 5-HT (18).

Una hipótesis de la autora es que la sobreexpresión o silenciamiento de estos genes pudieran traer consigo atrofias cerebrales, fallo en los neurotransmisores, fallo en la transmisión del impulso nervioso

y con ello la aparición de síntomas clínicos, lo cual podría explicar la severidad observada en relación con los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Los resultados de este estudio se asemejan a lo reportado por los demás investigadores y coinciden con la posible asociación del cromosoma X con la esquizofrenia, sirviendo además de base a investigaciones que se ponen en marcha, y cuyo valor añadido es incorporar la investigación en torno a la enfermedad mental con más incidencia a nivel mundial

IV. CONCLUSIONES

1. Por primera vez en Cuba se logró la identificación de alteraciones cromosómicas numéricas asociadas a la esquizofrenia, convirtiéndose en una herramienta de utilidad diagnóstica que facilitará entre otras una intervención terapéutica y manejo más temprano.
2. La presencia de aneuploidías del cromosoma X en tres miembros enfermos de una misma familia y en otros seis individuos con diagnóstico de esquizofrenia, apuntan a que el cromosoma X resulta de interés para futuros estudio considerándose entre los candidatos para la búsqueda de locus de susceptibilidad para trastornos mentales en la población cubana.
3. Se logró una mejor caracterización genético-clínica y citogenética de la esquizofrenia en los individuos enfermos, y además, se han podido establecer comparaciones que replican estudios en otras poblaciones. Algunas de las aberraciones cromosómicas encontradas se reportan por primera vez.
4. Los resultados permiten el diseño de estudios moleculares específicos que busquen localizar el o los genes involucrados en la génesis de la enfermedad, ahorrando tiempo y recursos al permitir trazar un algoritmo que permite abordar, en primer lugar, las regiones cromosómicas localizadas en este estudio.

REFERENCIAS

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. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. Malan V, Romana S. Diagnóstico de las anomalías cromosómicas en patología constitucional. *EMC-Tratado de Medicina*. 2015;19(2):1-8.
8. Lenormand C, Lipsker D. Mosaicismo. *EMC-Dermatología*. 2018;52(2):1-11.
9. Ozeki Y, Aoki T, Fujii K, Kurimoto N, Takahashi J, Ishida N, et al. Risk factors of QT interval prolongation in Japanese patients with schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11:149.
10. Kunugi H, Nanko S, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(S40):s25-s9.
11. DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch HC, Majcher M, Brown K. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
12. 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.
13. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, et al. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Molecular psychiatry*. 2017;22(3):430-40.
14. Fitzgerald PH, McEwan CM. Total aneuploidy and age-related sex chromosome aneuploidy in cultured lymphocytes of normal men and women. *Human Genetics*. 1977;39(3):329-37.
15. Contreras Castro DT, Luna Barrón B, Taboada López G, Rada Tarifa A, Lafuente Álvarez E. Frequency of chromosomopathies at the institute of genetics-UMSA period 2011-2015. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2017;58(2):14-9.
16. González MM, Santos PC, Galdames ICS, Peña RD. Farmacogenética en la enfermedad de Parkinson: Influencia de polimorfismos genéticos sobre los efectos de la terapia dopaminérgica. *Archivos de medicina*. 2016;12(3):9.
17. Alfimova M, Korovaitseva G, Lezheiko T, Golubev S, Snegireva A, Sakharova E, et al. Effects of the Interaction of the ANKK1/DRD2 TaqIA and HTR2C Cys23Ser Polymorphisms on Approach Motivation in Schizophrenia Patients and Healthy People. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(8):1032-7.
18. de Jesús Ramos A, Dols AN, Arranz AR. Serotonina: un neurotransmisor que impacta nuestras emociones. *RD-ICUAP*. 2019;5(13).