

BJPsych



Advances

Continuing professional development in psychiatry

Spanish translation of:

What a psychiatrist needs to know about copy number variants

George Kirov, Elliott Rees & James Walters

BJPsych Advances 2015, **21**: 157–163

doi: 10.1192/apt.bp.113.012039

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to permissions@rcpsych.ac.uk

© The Royal College of Psychiatrists 2015

Lo que un psiquiatra necesita saber sobre variaciones en el número de copias*

George Kirov, Elliott Rees & James Walters¹

RESUMEN:

Las variaciones en el número de copias (VNC) son cambios estructurales en los cromosomas que resultan en deleciones, duplicaciones, inversiones o translocaciones de grandes segmentos de ADN. Once loci confirmados de VNC han sido identificados como factores de riesgo raros pero importantes de esquizofrenia. Estas VNC están también asociadas a otros trastornos del neurodesarrollo y a comorbilidades médicas/físicas. Aunque la penetrancia de las VNC para esquizofrenia (la chance de que los portadores de la VNC vayan a desarrollar el trastorno) es modesta, la penetrancia de las VNCs para los desórdenes de comienzo precoz (por ej. discapacidad intelectual o autismo) es mucho más alta. La determinación de VNCs ahora es asequible y está siendo usada en Genética Clínica y en las clínicas de desórdenes del neurodesarrollo. Es posible que la determinación sea extendida a la clínica psiquiátrica. Este artículo provee una reseña clínicamente relevante de los hallazgos recientes sobre las VNCs en la esquizofrenia y trastornos relacionados.

OBJETIVOS PEDAGÓGICOS

- Entender el concepto de las VNCs y su relevancia para los desórdenes neuropsiquiátricos
- Familiarizarse con las frecuencias individuales y colectivas de las principales VNCs asociadas con la esquizofrenia y su rol en la misma y condiciones relacionadas
- Aprender las consecuencias de estas VNCs para la salud en general y para la fecundidad de los portadores, y por lo tanto el rol de la selección en eliminar estas VNCs de la población

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno

¹ **George Kirov** es Profesor de Psiquiatría Genética en el Medical Research Council (MRC) Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University; y especialista honorario en Psiquiatría en Cardiff and Vale University Health Board. Su interés principal como investigador es el análisis de las variaciones en el número de copias (VNCs) en los trastornos psiquiátricos. **Elliott Rees** es investigador posdoctoral en bioinformática en el MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics. Trabaja en secuenciación de nueva generación en los trastornos psiquiátricos. Tiene un doctorado en el rol de las VNCs en los trastornos psiquiátricos. **James Walters** es consultor en Psiquiatría en el MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, y especialista honorario en Psiquiatría en Aneurin Bevan University Health Board, Early Intervention in Psychosis Service, St Cadoc's Hospital, Caerleon. Su interés como investigador se centra en la genética de la esquizofrenia, particularmente en las formas resistentes al tratamiento, y a la naturaleza y fundamentos genéticos del deterioro cognitivo en las psicosis.

Correspondencia: Proffesor George Kirov, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics & Genomics, Cardiff University School of Medicine, Hadyn Ellis Building, Maindy Road, Cardiff CF24 4HQ, UK. Email kirov@cardiff.ac.uk

* Título original en inglés: 'What a psychiatrist needs to know about copy number variants', *Advances in Psychiatric Treatment*, 2015, 21, 157-163. Traducido por: Rodolfo Zaratiegui. © The Royal College of Psychiatrists.

Se sabe desde las más antiguas descripciones que las enfermedades mentales mayores, tales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, se desarrollan en familias. Ahora sabemos, gracias a los estudios de gemelos, familias y adopciones, que dichas afecciones tienen un fuerte componente genético y que los genes contribuyen sustancialmente a su patogénesis (Sullivan 2003; Lichtenstein 2009). Los intentos iniciales de encontrar a los genes responsables, basados en análisis de asociación y estudios de asociación con genes candidatos, tuvieron un éxito limitado y falta de replicaciones. Sin embargo, el campo avanzó considerablemente en los últimos años, con el advenimiento de las tecnologías de asociación del genoma completo y las grandes colaboraciones internacionales. Esto ha conducido a avances mayores en la identificación de las variantes de riesgo genético para las condiciones psiquiátricas principales. El descubrimiento de las variaciones en el número de copias (VNCs) y su rol en los trastornos psiquiátricos está entre los más fascinantes e importantes de dichos avances.

¿Qué son las VNCs?

Las variantes en el número de copias son variaciones estructurales submicroscópicas que afectan más de 1000 pares de bases del ADN (Lee 2010). Representan una fuente importante de diversidad genética, hallándose VNCs benignas en los genomas de las personas sanas (Iafrate 2004; Sebat 2004). Sin embargo, numerosas VNCs patogénicas se han identificado en la actualidad (Girirajan 2012; Vissers 2012), tales como las que causan los síndromes de Prader-Willi y Angelman (deleciones en 15q11-q13) y Williams-Beuren (deleciones en 7q11.23) (Stankiewicz 2010). Consecuentemente, los síndromes ocasionados por VNCs comenzaron a ser llamados desórdenes genómicos (Lupski 1998). Se conoce que existen varias clases de VNC, cada una de las cuales causa un tipo diferente de cambio estructural cromosómico. Estas incluyen VNCs balanceadas, tales como inversiones o traslocaciones, que cambian respectivamente la orientación o la localización de un segmento del ADN (Weischenfeldt 2013). Las VNCs desbalanceadas incluyen la deleción o la duplicación de segmentos del ADN, reduciendo o aumentando consecuentemente el número usual de copias del segmento (Weischenfeldt 2013). En el resto de este artículo utilizaremos el término VNC para referirnos a las deleciones y duplicaciones (el tipo desbalanceado: Fig. 1).

Mecanismos de la formación de VNCs

La mayoría de las CNVs patogénicas son recurrentes, lo que significa que ocurren en las mismas localizaciones genómicas (en vez de en cualquier parte del genoma al azar). Los dominios de las CNVs recurrentes tienden a agruparse en regiones genómicas que desarrollan una alta homología, típicamente regiones de secuencias de ADN altamente repetitivas, tales como las repeticiones segmentarias (LCRs, low copy repeats). Estas regiones facilitan la formación de VNCs al causar que los cromosomas se alineen mal durante la recombinación (el entrecruzamiento de los cromosomas que ocurre durante la meiosis y la mitosis). Este mecanismo es conocido como recombinación homóloga no alélica (RHNA) (Malhotra 2012) (Fig. 2). La RHNA puede ocurrir durante la meiosis, formando VNCs *de novo* (nuevas), o durante la mitosis, formando VNCs somáticas (presentes en sólo una proporción de las células, o restringida a un tejido/órgano del cuerpo, donde la mutación ocurre post-concepción) (Simmonds, 2012).

Los genomas humanos también portan VNCs no recurrentes, que están distribuidas más azarosamente a lo largo del genoma y que tienen puntos de ruptura en localizaciones genómicas únicas (Gu 2008). Se sabe que estas VNCs surgen de errores en los mecanismos intervinientes en la reparación de la ruptura del ADN (por ej., recombinación no homóloga) y en su replicación (por ej. bloqueo de la bifurcación del ADN e intercambio de patrones) (Malhotra 2012).

La tasa estimada de mutación de varias VNCs conocidas por ocasionar trastornos genómicos es alta, afectando entre 1:4000 y 1:25000 recién nacidos (Lupsky 2007). Porcentajes similares de mutaciones se han estimado también para las VNCs asociadas a esquizofrenia (Rees 2011).

VNCs en esquizofrenia

Durante muchos años, el único factor genético de aumento del riesgo de esquizofrenia conocido era una delección de cerca de 3 millones de pares de bases en el cromosoma 22q11.2, que es una VNC flanqueada por varios bloques de LCRs y que resulta en la pérdida de alrededor más de 40 genes. En 1978 se lo identificó como el causante de un desorden genético severo, variablemente llamado síndrome velocardiofacial (VCFS), síndrome de DiGeorge o de Shprintzen (Shprintzen 1978). Se conoció que ocurría como una nueva mutación en ~1:4000 nacimientos, y ~30% de sus portadores desarrollaban un trastorno psicótico (Murphy 1999). Los portadores de la delección tienen un cociente intelectual reducido de ~70 y un número de anomalías físicas, como labio/paladar hendido, defectos cardíacos y cambios faciales.

Tomó muchos años para que se hicieran nuevos descubrimientos, facilitados por el rápido desarrollo de nuevas tecnologías que permitían interrogar al genoma humano entero con un único chip (microarray), inicialmente con ~30000 sondas moleculares y más recientemente con ~500000 a 2000000 (Fig.3). Algunas de estas matrices fueron designadas para estudiar el genotipo de polimorfismos de nucleótido simple (PNS), pero se hizo obvio que también pueden identificar el número de copias de material genético (por ej. delecciones o duplicaciones) de estos sitios, utilizando las intensidades de señal de las sondas moleculares.

El año 2008 fue testigo de las primeras dos investigaciones emblemáticas (International Schizophrenia Consortium 2008; Steffanson 2008) que confirmaron el rol de las mutaciones del VCFS e identificaron tres nuevas delecciones como factores de riesgo para esquizofrenia en: 1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3. Eran también grandes supresiones de entre 300000 y 1300000 pares de bases de material genético, comprendiendo entre 4 y 11 genes. Las nuevas tecnologías permitieron una muy rápida genotipificación de miles de muestras, permitiendo de esta manera la identificación de más loci. Se tornó evidente que estas VNCs eran todas muy raras, encontrándose en 1:200 a 1:1500 pacientes con esquizofrenia, y mucho más raras en los controles. Esto indicó la necesidad de analizar muestras muy grandes de pacientes y controles en orden a obtener el poder estadístico necesario para descubrir una asociación. Al día de hoy, se han genotipificado usando matrices apropiadas más de 12000 pacientes y hasta 80000 controles, permitiendo la confirmación y replicación independiente de 11 loci a nivel del genoma completo, con significación estadística (revisado en Rees 2014). La lista de estos loci está en la tabla 1. Debemos señalar que

se ha implicado fuertemente a más loci, aunque al presente estos no cumplen nuestros estrictos criterios de la corrección por testeo múltiple de 20000 genes individuales ($P < 1.25 \times 10^{-6}$) o de pertenecer a 120 regiones genómicas que están potencialmente predisuestas a las VNCs recurrentes ($P < 4.1 \times 10^{-4}$). Algunos de ellos pueden llegar a estar establecidos cuando muestras más grandes sean analizadas. Incluyen, por ejemplo, deleciones en 16p11.2 distal, 16p12.1, 17p12 y 17q12, y VNCs en los genes *TOP3B*, *PAK7*, *VIPR2* y *SLC1A1*.

Con la excepción de las deleciones del gen *NRXN1*, todas las VNCs que se confirmaron aumentan el riesgo de esquizofrenia son muy grandes (300000 a 3000000 pares de bases) y afectan a múltiples genes (Tabla 1). No debe sorprender que dichos eventos grandes y multigenéticos tengan efectos amplios en la salud, con razones de proporciones (odd ratios, ORs) de un rango de 2 a >50 para desarrollar esquizofrenia (Tabla 1). También producen múltiples fenotipos, como se discutirá más adelante. El único gen en solitario que se ha confirmado que aumenta el riesgo cuando es afectado por las VNCs es el *NRXN1*. Codifica una proteína de adhesión celular que se une con proteínas postsinápticas llamadas neuroliginas y juega un rol vital en la formación, mantenimiento y liberación de los neurotransmisores en las sinapsis en el encéfalo.

Las mismas VNCs aumentan el riesgo para otros trastornos del desarrollo de comienzo temprano

En paralelo con estos descubrimientos, otros equipos estuvieron trabajando en la elucidación del rol de las VNCs en niños y adultos jóvenes que habían sido derivados para pruebas genéticas a causa de trastornos del desarrollo temprano como la discapacidad intelectual, malformaciones congénitas y desórdenes del espectro autista (DEA). Hasta hace unos pocos años las pruebas genéticas incluían típicamente al cariotipo (inspección de los cromosomas mediante el microscopio). Este tipo de investigación podía identificar solamente aberraciones cromosómicas muy grandes. Con el uso de las nuevas matrices existió la opción de búsqueda de VNCs más chicas, del tipo encontrado en la esquizofrenia. Dos estudios muy grandes comunicaron VNCs en individuos derivados para estudios genéticos de este tipo de trastornos. Girirajan *et al* (2012) reportaron sobre 32587 personas derivadas a un laboratorio de genética, y Kaminsky *et al* (2011) comunicaron resultados recogidos por un consorcio de laboratorios citogenéticos de otros 15749 individuos. Los resultados fueron más bien inesperados para la comunidad psiquiátrica: se encontró que las mismas VNCs identificadas como aumentadoras del riesgo de esquizofrenia también incrementaban el riesgo de estos trastornos del desarrollo temprano (Fig. 4 y Tabla 2). En la mayoría de los casos las frecuencias de estas VNCs eran mayores en las personas con estos trastornos que en aquellos con esquizofrenia (para revisiones ver: Malhotra 2012; Kirov 2014). La figura 4 presenta las frecuencias de VNCs reportadas en las poblaciones control y en los individuos con esquizofrenia o uno de los desórdenes del desarrollo temprano basados en los datos comunicados por Kirov *et al* (2014).

Hay otros loci de VNC que aumentan específicamente el riesgo de discapacidad intelectual, malformaciones congénitas o DES, pero que no se encuentran en la esquizofrenia (Kirov 2014). Típicamente causan desórdenes sindrómicos más severos y de comienzo temprano, tales como el síndrome de Williams-Beuren (deleciones), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (deleciones)

y el síndrome de Sotos (deleciones). Agrupadas, las VNCs se encuentran en ~7% de los individuos con discapacidad intelectual, malformaciones congénitas o DEA y en el 2,5% de las personas con esquizofrenia (Girirajan 2012; Rees 2014). Las tasas de estas VNCs son mucho más bajas en los controles poblacionales (Tabla 1). La probabilidad acumulativa de encontrar un portador de una de las 11 VNCs de la tabla 1 es sólo del 0.5% en un control no chequeado y es probablemente más bajo si los controles son chequeados por temas de salud o desempeño cognitivo. De hecho, un estudio reciente encontró déficits cognitivos en portadores sanos de estas VNCs (Stefansson 2014). Independientemente de los trastornos precoces del desarrollo, también se mostró que las VNCs implicadas en la esquizofrenia incrementan el riesgo de otros fenotipos específicos, tales como epilepsia (15q11.2 y 15q13.3), microcefalia (1q21.1, 3q29 y 16p11.2) y defectos cardíacos congénitos (1q21.1 y 22q11.2) (Tabla 1). Los individuos con DES también han sido reclutados y estudiados separadamente (no como parte de grupos derivados para pruebas genéticas). Se vio que varias de las VNCs implicadas en la esquizofrenia están entre los factores genéticos más frecuentes que aumentan la susceptibilidad al DES: duplicaciones en la región del síndrome de Prader-Willi/Angelman, duplicaciones 16p11.2 y deleciones 22q11.2 (Sanders 2011). Estos hallazgos nuevos e inesperados indicaron una superposición genética y biológica de la etiología de la esquizofrenia y el autismo.

Penetrancia de las VNCs para la esquizofrenia y otros desórdenes

Es de importancia clínica conocer el riesgo de esquizofrenia en los portadores de estas VNCs (esto es la penetrancia del trastorno – el porcentaje de portadores que desarrollarán el desorden). Vassos *et al* (2010) fueron los primeros en estimar la penetrancia de un subconjunto de las VNCs de la esquizofrenia listadas en la tabla 1. Encontraron tasas modestas: 2-7.4% (y un porcentaje mucho más alto del 55% para la deleción VCFS en 22q11.2). Estos niveles modestos de penetrancia ponen en cuestión la utilidad potencial de las VNCs como herramientas clínicas en asesoramiento genético. Sin embargo, los estudios mencionados más arriba de Kaminsky *et al* (2010) y Girirajan *et al* (2012) cambiaron el panorama. La penetrancia de algunas de las VNCs para los trastornos precoces del desarrollo (discapacidad intelectual, malformaciones congénitas, DES) se estimó mucho más fuerte, entre 10.4% para las deleciones 15q11.2 y 46.8% para las duplicaciones 16p11.2 (Rosenfeld 2013). Las razones para las cifras más altas son dobles. Primero, las frecuencias de la mayoría de estas VNCs entre estos pacientes son más altas que en la esquizofrenia (Fig. 4). Segundo, la prevalencia combinada en la población del grupo de la discapacidad intelectual, malformaciones congénitas y DES es varias veces más alta que la de la esquizofrenia. También se está poniendo claro que en cualquier asesoramiento genético sería importante considerar no sólo el riesgo de esquizofrenia sino también el riesgo para cualquier otro trastorno severo del neurodesarrollo.

La penetrancia combinada de las VNCs para los desórdenes del neurodesarrollo

Consecuentemente decidimos estimar la penetrancia global para tales trastornos entre los portadores de VNCs (Kirov 2014). Estimamos aproximadamente el riesgo vital para la esquizofrenia en 1% y para el grupo combinado de discapacidad intelectual, malformaciones

congénitas y DES en 4%, y utilizamos las frecuencias de las VNCs de la tabla 1 para los esquizofrénicos y controles y las tasas reportadas por Girirajan *et al* (2012) para el grupo combinado de desórdenes tempranos del desarrollo. Como era de esperar, los estimados resultantes para la penetrancia fueron mucho más altos para el grupo de trastornos precoces del desarrollo que para la esquizofrenia (Tabla 2 y Fig. 5). La penetrancia global de estas VNCs abarca desde 11% para las duplicaciones en 16p13.11 hasta 100% para la región VCFS (en las que no se han observado portadores en las poblaciones de control, o sea que todos los portadores en las poblaciones estudiadas terminaron teniendo una enfermedad). Estos son aumentos muy sustanciales en el riesgo.

Selección contra las VNCs

Las personas con esquizofrenia tienden a tener menos hijos, principalmente debido al impacto que la condición tiene en la formación y mantenimiento de relaciones. Estas tendencias han sido mostradas en varios estudios grandes, más claramente los de muestras basadas en extensas poblaciones de Dinamarca, Suecia y Finlandia (Haukka 2003; Laursen 2010; Power 2013). Por ejemplo, Haukka *et al* (2003) demostraron que las mujeres con esquizofrenia, comparadas con la población general, tienen alrededor de la mitad de hijos, y los hombres alrededor de un cuarto. Las personas con discapacidad intelectual, malformaciones congénitas o DES también tiene menor descendencia, aunque las cifras exactas diferirán fuertemente de acuerdo con el tipo de déficit. Siendo más probable que los portadores de una variación genética desarrollen uno de estos trastornos, también es más probable que tengan menos hijos. En verdad, esto ha sido recientemente demostrado en portadores de algunas de estas VNCs en la población islandesa (Stefansson 2014). Como consecuencia existe una tendencia de estas variantes genéticas a tornarse más raras en las generaciones sucesivas y eventualmente a ser eliminadas de la población general, es decir están bajo presión selectiva.

Las VNCs tienen altas tasas de mutación

Las observaciones anteriores ponen sobre el tapete la cuestión de porqué las VNCs de la tabla 1 están todavía presentes en la población general. La respuesta obvia es que surgen como mutaciones *de novo* en recién nacidos con frecuencias suficientemente altas. En verdad, nosotros y otros hemos mostrado que alrededor del 5% de las personas con esquizofrenia tienen una VNC *de novo* (Malhotra 2011; Kirov 2012), y tasas aún más altas de VNCs *de novo* se han reportado en DES y en la discapacidad intelectual (Sanders 2011; Rosenfeld 2013). Las tasas de mutación para la mayoría de los loci individuales en la tabla 1 son realmente muy altas, abarcando desde 1:4000 a 1:26000 recién nacidos (Rees 2011). Esto es porque la mayoría de ellas están flanqueadas por secuencias altamente repetitivas de ADN que causan un mal apareamiento de las cadenas de ADN durante la mitosis y la meiosis (Malhotra 2012).

Coefficientes de selección de las VNCs

También es posible estimar los coeficientes de selección que actúan contra los portadores de las VNCs en la tabla 1 (Rees 2011; Kirov 2014). Nosotros las estimamos haciendo la suposición

simplificadora de que la frecuencia de cada VNC en la población permanece la misma de generación en generación. Así, el número de nuevas mutaciones en un locus dado en la población general es aproximadamente igual al número de VNCs eliminadas a través de la selección natural en una generación. Tenemos datos de la proporción de VNCs *de novo* respecto del número total de VNCs en cada locus en la población general. El coeficiente de selección (la proporción de VNCs eliminadas en una generación a causa de la selección natural) es de esta manera estimado como la razón de VNCs *de novo* por el número total de VNCs (*de novo* + las transmitidas de padre a hijo). Los resultados se presentan en la tabla 3. Estos resultados indican que todas las VNCs se encuentran bajo una fuerte presión selectiva, con un rango desde 0.09 a 0.83. Debido a la fuerte presión selectiva contra estas VNCs, cada nueva mutación es eliminada de la población general en un número muy pequeño de generaciones, típicamente de 1 a 5 como promedio (Rees 2011). La tasa de estas VNCs en la población general se mantiene de esta manera por el balance entre las mutaciones nuevas y la presión selectiva que opera contra ellas.

Implicancias para el estudio y asesoramiento genético

El conocimiento acumulado acerca de estos factores genéticos que tienen un efecto tan grande saca a relucir la cuestión de su utilidad para el estudio y asesoramiento genético. Aproximadamente 2.4% de las personas con esquizofrenia portan una de estas 11 VNCs patogénicas (Rees 2014). Además de la esquizofrenia, estas VNCs pueden causar discapacidad intelectual, DES y un rango de otras condiciones médicas, incluyendo epilepsia, enfermedad congénita del corazón y microcefalia. Estas condiciones comórbidas y/o la presencia de un déficit cognitivo pronunciado en un paciente debe alimentar la sospecha clínica que el individuo pueda ser un portador de una de estas VNCs patogénicas. Por estas razones, el estudio de VNCs se está volviendo rutina en algunas clínicas del neurodesarrollo, el tema está comenzando a recibir atención en la literatura (Gershon 2013) y hay quienes abogan por introducir tales estudios en poblaciones psiquiátricas relevantes. La posibilidad de expandir el estudio a las clínicas psiquiátricas hace surgir temas importantes éticos y prácticos y tiene amplias implicancias para la práctica actual y futura de la Psiquiatría. La investigación sobre los posibles beneficios y riesgos de estos estudios genéticos es limitada y abogaríamos fuertemente por instrumentarla. La creciente popularidad de las pruebas genéticas directas al consumidor convierte a los esfuerzos en dicha investigación aún más importantes. Es probable que aumente la frecuencia de las consultas genéticas en la clínica psiquiátrica, dados los avances en el conocimiento público de la genética y los hallazgos repetidos que confirman el papel sustancial que la genética juega en las condiciones neuropsiquiátricas. Será importante tener una profesión psiquiátrica con conocimientos de genética, para que los psiquiatras atiendan a los pacientes en este aspecto y contribuyan al debate sobre las VNCs y la difusión más amplia de las pruebas genéticas.

Referencias

Gershon ES, Alliey-Rodriguez N (2013) New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 170: 968–76.

- Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, et al (2012) Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *New England Journal of Medicine*, 367: 1321–31.
- Gu W, Zhang F, Lupski JR (2008) Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics*, 1(1): 4.
- Haukka J, Suvisaari J, Lönqvist J (2003) Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *American Journal of Psychiatry*, 160: 460–3.
- lafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al (2004) Detection of large-scale variation in the human genome. *Nature Genetics*, 36: 949–51.
- International Schizophrenia Consortium (2008) Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455: 237–41.
- Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, et al (2011) An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genetics in Medicine*, 13: 777–84.
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, et al (2012) De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 17: 142–53.
- Kirov G, Rees E, Walters JT, et al (2014) The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological Psychiatry*, 75: 378–85.
- Laursen TM, Munk-Olsen T (2010) Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 121: 234–40.
- Lee C, Scherer SW (2010) The clinical context of copy number variation in the human genome. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 12: e8.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a populationbased study. *Lancet*, 373: 234–9.
- Lupski JR (1998) Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in Genetics*, 14: 417–22.
- Lupski JR (2007) Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nature Genetics*, 39 (7 suppl): s43–7.
- Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, et al (2011) High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*, 72: 951–63.
- Malhotra D, Sebat J (2012) CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148: 1223–41.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 56: 940–5.

- Power RA, Kyaga S, Uher R, et al (2013) Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*, 70: 22–30.
- Rees E, Moskvina V, Owen MJ, et al (2011) De novo rates and selection of schizophrenia-associated copy number variants. *Biological Psychiatry*, 70: 1109–14.
- Rees E, Walters JTR, Georgieva L, et al (2014) Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *British Journal of Psychiatry*, 204: 108–14.
- Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al (2013) Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genetics in Medicine*, 15: 478–81.
- Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al (2011) Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70: 863–85.
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al (2004) Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*, 305: 525–8.
- Shprintzen R, Goldberg RB, Lewin ML, et al (1978) A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate Journal*, 15: 56–62.
- Simmons AD, Carvalho CMB, Lupski JR (2012) What have studies of genomic disorders taught us about our genome? *Methods in Molecular Biology*, 838: 1–27.
- Stankiewicz P, Lupski JR (2010) Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual Review of Medicine*, 61: 437–55.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455: 232–6.
- Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, et al (2014) CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505: 361–6.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60: 1187–92.
- Vassos E, Collier DA, Holden S, et al (2010) Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 19: 3477–81.
- Visser LE, Stankiewicz P (2012) Microdeletion and microduplication syndromes. *Methods in Molecular Biology*, 838: 29–75.
- Weischenfeldt J, Symmons O, Spitz F, et al (2013) Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nature Reviews Genetics*, 14: 125–38.

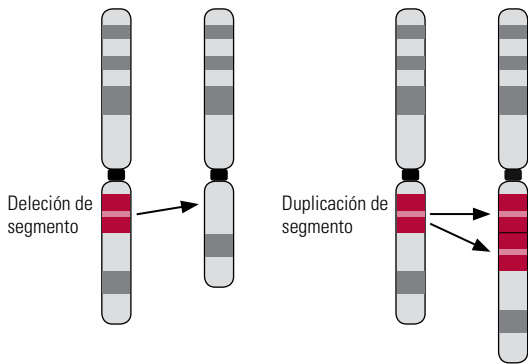


FIG 1 Esquema de delección y duplicación.

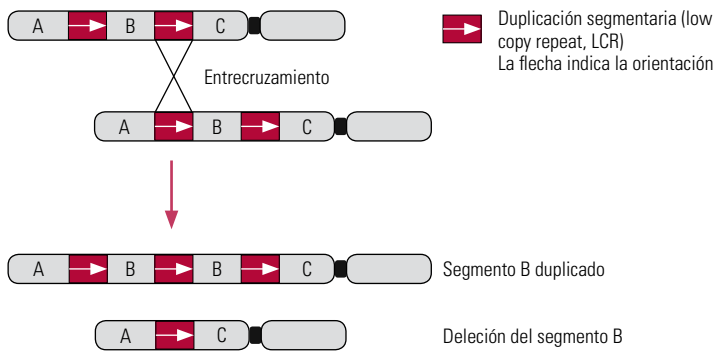


FIG 2 Recombinación homóloga no alélica. Delección y duplicación intercromosómica. Los cuadrados rojos y las flechas indican la localización y la orientación de los LCRs

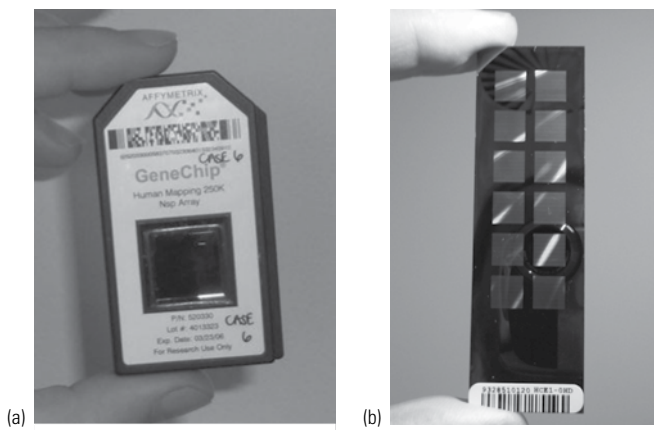


FIG 3 Ejemplos de microarrays: (a) Affimetrix® y (b) Illumina®.

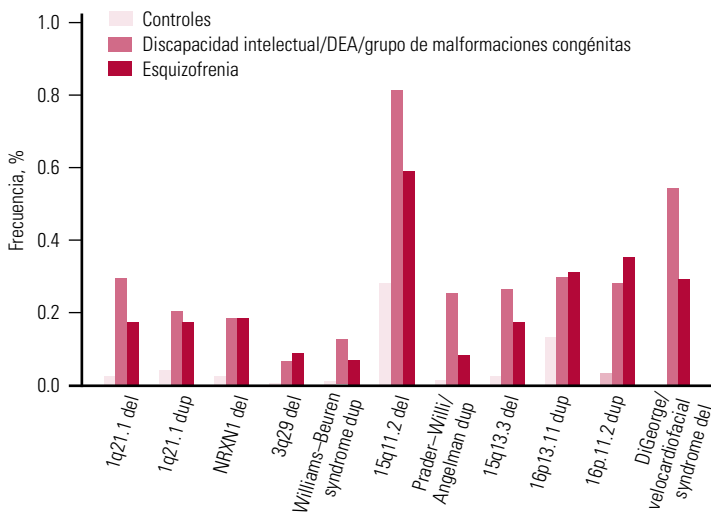


FIG 4 Frecuencias de las VNCs más fuertemente implicadas en la esquizofrenia y en los trastornos precoces del desarrollo. DEA, desorden de espectro autista; del, deleción; dup,duplicación. Reproducido de Kirov et al (2014), con permiso de Elsevier.

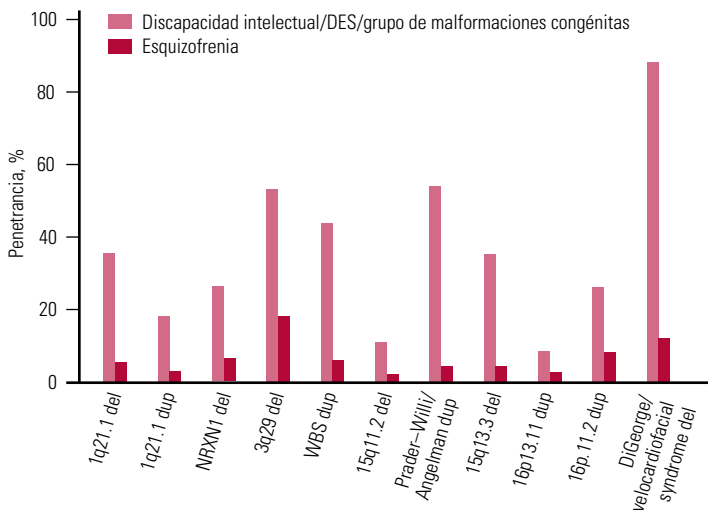


FIG 5 La penetrancia de un conjunto seleccionado de variaciones en el número de copias para la esquizofrenia y el grupo de discapacidad intelectual, desorden de espectro autista (DES) y malformaciones congénitas. Reproducido de Kirov et al (2014), con permiso de Elsevier.

TABLA 1 Lista de las 11 variantes en el número de copias (VNCs) implicadas en la esquizofrenia, con significación estadística a nivel del genoma completo

Locus	Tamaño, kb	Genes, <i>n</i>	Frecuencias de VNCs, % (<i>n/N</i>) ^a		OR (IC 95%)	<i>P</i>	Otros fenotipos ^b
			Grupo de casos	Grupo control			
Delección 1q21.1	820	11	0.17 (33/19056)	0.021 (17/81 821)	8.35 (4.65–14.99)	4.1 × 10 ⁻¹³	Defectos cardíacos, microcefalia
Duplicación 1q21.1	820	11	0.13 (21/16247)	0.037 (24/64 046)	3.45 (1.92–6.20)	9.9 × 10 ⁻⁵	
Delección exónica NRXN1	Variable	1	0.18 (33/18 762)	0.020 (10/51 161)	9.01 (4.44–18.29)	1.3 × 10 ⁻¹¹	
Delección 3q29	1610	21	0.082 (14/17 005)	0.0014 (1/69 965)	57.65 (7.58–438.44)	1.5 × 10 ⁻⁹	Microcefalia
Duplicación WBS	1400	28	0.066 (14/ 21 269)	0.0058 (2/34 455)	11.35 (2.58–49.93)	6.9 × 10 ⁻⁵	DES
Delección 15q11.2	290	4	0.59 (116/19 547)	0.28 (227/81 802)	2.15 (1.71–2.68)	2.5 × 10 ⁻¹⁰	Epilepsia
Duplicaciones maternas de la región PWS/AS	3610	13	0.083 (12/14 464)	0.0063 (3/47 686)	13.20 (3.72–46.77)	5.6 × 10 ⁻⁶	DES
15q13.3 deletion	1350	7	0.14 (26/18 571)	0.019 (15/80 422)	7.52 (3.98–14.19)	4.0 × 10 ⁻¹⁰	Epilepsia
Duplicación 16p13.11	790	8	0.31 (37/12 029)	0.13 (93/69 289)	2.30 (1.57–3.36)	5.7 × 10 ⁻⁵	ADHD
Duplicación 16p11.2	560	26	0.35 (58/16 772)	0.030 (19/63 068)	11.52 (6.86–19.34)	2.9 × 10 ⁻²⁴	DES, microcefalia
Delección 22q11.2	1240	40	0.29 (56/19 084)	0.00 (0/77 055)	n.a. (28.27–∞)	4.4 × 10 ⁻⁴⁰	Defectos cardíacos, múltiples fenotipos físicos, DES

ADHD, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; DES, desorden de espectro autista; n.a., no aplicable; *P*, fortaleza de la significación estadística de la asociación con esquizofrenia; PWS/AS, síndrome de Prader-Willi/síndrome de Angelman; WBS, síndrome de Williams-Beuren.

a. Las frecuencias de las VNCs están dadas como porcentajes y como el número de observaciones dividido por el número de casos o controles estudiados.

b. Se listan solamente los otros fenotipos que hayan sido reportados más consistentemente

TABLA 2 Frecuencias y penetrancias de las VNCs

Locus	Frecuencia, %				Penetrancia, % (IC 95%)		
	Controles	Esquizofrenia	DI/MC/DEA	Población general	Esquizofrenia	DI/MC/DEA	Total
Delección 1q21.1	0.021	0.17	0.29	0.033	5 (3–11)	35 (18–67)	40 (20–78)
Duplicación 1q21.1	0.037	0.13	0.2	0.045	3 (1–6)	18 (10–33)	21 (11–39)
Delección NRXN1	0.02	0.18	0.18	0.028	6 (3–8)	26 (16–80)	33 (18–88)
Delección 3q29	0.0014	0.082	0.061	0.0046	18 (5–67)	53 (15–100)	71 (20–100)
Duplicación WBS	0.0058	0.066	0.12	0.011	6 (1–20)	44 (13–100)	50 (14–100)
Delección 15q11.2	0.28	0.59	0.81	0.3	2 (1–3)	11 (8–14)	13 (10–17)
Duplicaciones de la región PWS/AS	0.0083	0.079	0.25	0.019	4 (1–12)	54 (25–100)	58 (26–100)
Delección 15q13.3	0.019	0.14	0.26	0.03	5 (2–10)	35 (19–62)	40 (21–72)
Duplicación 16p13.11	0.13	0.31	0.3	0.14	2 (1–4)	8 (6–13)	11 (7–17)
Duplicación 16p11.2	0.03	0.35	0.28	0.043	8 (4–14)	26 (18–43)	34 (22–57)
Delección DiGeorge/VCFS	0	0.29	0.54	0.024	12 (7–18)	88 (53–100)	100 (60–100)

DI/MC/DEA; discapacidad intelectual, malformaciones congénitas, desorden de espectro autista; PWS/AS, síndrome de Prader-Willi/síndrome de Angelman; VCFS, síndrome velocardiofacial; WBS, síndrome de Williams-Beuren.

a. Las duplicaciones de la región PWS/AS incluyen tanto las maternas como las paternas, para permitir la comparación con los otros fenotipos (la tabla 1 incluye sólo las maternas). Reproducido de Kirov *et al* (2014), con permiso de Elsevier.

TABLE 3 Coeficientes de selección de las VNCs

Locus	Coeficiente de selección	Frecuencia en la población general, %
Delección 1q21.1	0.26	0.033
Duplicación 1q21.1	0.23	0.045
Delección NRXN1	0.23	0.028
Delección 3q29	0.83	0.0046
Duplicación WBS	0.61	0.011
Delección 15q11.2	0.09	0.3
Duplicaciones de la región PWS/AS	0.5	0.019
Delección 15q13.3	0.31	0.03
Duplicación 16p13.11	0.13	0.14
Duplicación 16p11.2	0.33	0.043
Delección DiGeorge/VCFS	0.8	0.024

PWS/AS, síndrome de Prader-Willi/síndrome de Angelman; VCFS, síndrome velocardiofacial; WBS, síndrome de Williams-Beuren.

Basados en datos de Kirov *et al* (2014), con permiso de Elsevier.

Preguntas de elección múltiple

Seleccione la mejor opción, única para cada pregunta

1 En pacientes con esquizofrenia podría esperarse encontrar una VNC relevante en:

- a 1:1000
- b 1%
- c 2–3%
- d 5–10%
- e 1:4000.

2 Es más probable que los portadores de la delección 1q21.1 tengan:

- a peso aumentado
- b cociente intelectual promedio
- c epilepsia
- d defectos cardíacos
- e diabetes.

3 Las VNCs que aumentan el riesgo de desarrollar esquizofrenia:

- a son casi siempre heredadas de los padres afectados
- b ocurren como mutaciones de novo en alrededor de 1:100 personas de la población general
- c están asociadas con una menor descendencia de los portadores
- d tienen una penetrancia similar para el desarrollo de autismo o discapacidad mental
- e duplican el riesgo de desarrollar esquizofrenia.

4 Respecto de las VNCs asociadas con trastornos del neurodesarrollo:

- a son variantes genéticas comunes de efecto pequeño
- b están distribuidas al azar en el genoma
- c todos los portadores de dichas VNCs tienen problemas físicos comórbidos

- d todos los portadores de VNCs grandes y raras de este tipo tendrán problemas psiquiátricos
- e son raras y de una gran magnitud del efecto.

5 Con respecto a la naturaleza de las VNCs (relevante para el asesoramiento genético):

- a los portadores de VNCs asociadas con desórdenes del neurodesarrollo generalmente no pueden tener hijos
- b las VNCs de novo se heredan de un progenitor
- c un portador de VNC tiene una probabilidad del 25% de transmitirle la VNC a sus hijos
- d una minoría de las delecciones VCFS (síndrome velocardiofacial, 22q11.2) son heredadas
- e las VNCs asociadas a trastornos del neurodesarrollo son heredadas típicamente de ambos padres portadores.

MCQ answers

1 c 2 d 3 c 4 e 5 d