



FACULTAD DE MEDICINA: GRADO EN MEDICINA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS  
EN UNA PACIENTE CON  
MUTACIÓN DE NOVO EN 1p36.33.  
ANÁLISIS GENÉTICO-CLÍNICO.

PI 16-447

ALUMNOS: BLASCO GARRIDO, ANDREA Y  
MATEOS BENITO, ÁLVARO FERNANDO

TUTOR: DR. D. TELLERIA ORRIOLS, JUAN JOSÉ

AÑO DE DEFENSA: 2016

## ABSTRACT

The development of new technologies has enabled major advances in cytogenetic diagnosis and also in the role it plays in the field of variations in the number of copies (CNVs)

The most efficient and useful technique that stands out from the rest is the microarray comparative genomic hybridization (aCGH).

Our patient was admitted to HUCV's Child Psychiatry service with rapid and progressive loss of basic capabilities that had previously been acquired, such as autonomy, expressive language, lack of spatial and temporal orientation.

In order to make a causal diagnosis, they carried out a comparative genomic hybridization microarray

That ACGH study revealed that the patient was carrying a single 61 kilobase microduplication of the subtelomeric region 1p36.33 within the preterminal genomic portion of the short arm of chromosome 1.

Our patient shared some clinical features with other individuals carrying genetic imbalance affecting dose in 1p36.33, however, no phenotypic alterations were observed fact that was indeed observed in patients with other genetic alterations in 1p36.

The duplicate fragment contains five known genes: HES4, ISG15, Agrn, KLHL17 and PLEKHN1.

In diseases related to CNVs, we should not forget the role of epigenetic factors such as methylation of genomic regulatory regions of gene expression

Of all the methods used to detect genomic alterations in the gene dose, all have significant limitations in their ability to detect CNVs comparing them to the aCGH, being therefore the aCGH the technique of choice for the detection of CNVs.

## INTRODUCCIÓN

La información genética en la discapacidad intelectual es valiosa porque puede establecer una explicación causal. Esta información evita consultas adicionales y muchos tipos de análisis genéticos; permite el acceso temprano a servicios comunitarios que pueden mejorar el trastorno cognitivo o de comportamiento; aporta estimaciones de riesgos de recurrencia para toma de decisiones reproductivas y permite entender el pronóstico y necesidades futuras.

Numerosas trastornos genéticos humanos resultan de alteraciones cromosómicas no balanceadas, en las que hay o una ganancia o una pérdida de material genético neto. Tradicionalmente, los citogenetistas detectaban este tipo de alteraciones mediante el análisis del cariotipo de los pacientes en cuestión, analizando los patrones en banda en los cromosomas (1). Gracias a este tipo de técnicas de detección molecular pudieron ser descritos diversos síndromes entre los que se puede destacar el Síndrome de DiGeorge o el Síndrome de Prader-Willi como los más frecuentes.

Sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido importantes avances en el diagnóstico citogenético y en el papel que desempeñan las variaciones en el número de copias de segmentos genómicos en la variabilidad genética y en la patogénesis de enfermedades. Entre las muchas de estas técnicas novedosas podemos encontrar, por ejemplo, la técnica **FISH** (*fluorescence in situ hybridization*) que a través de marcados fluorescente permite encontrar posiciones exactas de secuencias específicas de DNA en los cromosomas. Aún más eficiente y útil (y la técnica utilizada en el estudio del paciente que se presenta), es el uso de *microarrays* de hibridación genómica comparativa (**aCGH**). Esta técnica permite realizar un screening en todo el genoma en busca de variaciones en el número de copias. (1)

Las principales ventajas de la técnica de CGH son, por una parte, la reducción en los tiempos de espera al realizar esta técnica; puesto que no necesita cultivos celulares de células detenidas en su crecimiento; además de no requerir linfoblastos ni bandeos cromosómicos; y por otra, la posibilidad de estudiar el genoma completo en un solo experimento. (2) Como única

contrapartida, su espectro de resolución es de 10-20 Kb hasta 5Mb. Debido a esta limitación, se desarrolló un nuevo método que combina los principios del CGH unido al uso de *microarrays* (**aCGH**). En comparación a la técnica previa, en ésta se usan segmentos del DNA control conjuntamente con segmentos del DNA a estudio (en comparación del uso de células en metafase para el estudio cromosómico).

El **array CGH** se basa en la comparación de la dosis genética contenida en el ADN de un paciente respecto a la presentada por un ADN de referencia procedente de un individuo sano. Ambos ADNs son marcados con diferentes colores (verde y rojo), y, posteriormente, hibridados conjuntamente en el array. En dicho array se presentan sondas específicas que abarcan todo el genoma humano, pudiéndose elegir la concentración y distribución de estas (lo que permite elegir la resolución del análisis). Desde el punto de vista coste/beneficio es necesario tener en consideración que esta tecnología equivale a cientos de ensayos FISH combinados, a lo largo de todo el genoma.

El análisis final del array se realiza de una manera cuantitativa. Mediante herramientas bioinformáticas y de análisis de imagen de alta resolución, es posible calcular la proporción de ADN de cada color para cada región genómica. La presencia de mayor o menor cantidad de ADN en una región concreta del genoma analizado respecto al control implicará un viraje del color del marcaje en un sentido u otro, lo que se traduce en la detección de una inserción o deleción en el paciente respecto el ADN de referencia (sano). (3)

A continuación, se estudiarán caso por caso las ganancias o pérdidas detectadas. Es preciso consultar en diferentes bases de datos de dominio público y privadas para determinar la relación entre el cuadro clínico del paciente y las alteraciones observadas, así como para descartar aquellas variaciones que se distribuyan de manera asintomática en la población sana. En algunos casos, la presencia de alteraciones no descritas previamente, hace necesario el estudio adicional del ADN de los padres o familiares cercanos, para descartar la posibilidad de que sea una alteración heredada y que esta no sea responsable del cuadro clínico del paciente. Si los padres son sanos, dicha alteración debe ser asintomática.

Con un sistema de imagen digital se rastrean y cuantifica la cantidad de intensidad de la emisión de fluorescencia en las capsulas del array donde han hibridado las cadenas de DNA objeto y DNA control.

**(VER ANEXO: FIGURA 1)**

Dentro de los posibles usos de los aCGH podemos encontrar:

- Cribado prenatal
- Diagnostico genético preimplantacional
- Alteraciones intelectuales o del desarrollo de causa desconocida (4)
- Desordenes autistas o presentaciones clínicas que sugieran un síndrome concreto

Por último, es necesario tener en consideración que, como todas las técnicas existentes, esta tecnología presenta algunas limitaciones. Con los **aCGH** no se podrán diagnosticar aquellas alteraciones que no supongan una pérdida o una ganancia neta de material genómico tales como: las mutaciones puntuales, los reordenamientos equilibrados (translocaciones recíprocas, robertsonianas, inversiones y/o las inserciones balanceadas), disomías uniparentales y alteraciones en pacientes en mosaico,

En definitiva, los **aCGH**, van a desempeñar un papel fundamental en el futuro, tanto por su versatilidad y rapidez como por su enorme eficacia para poder permitir un mejor entendimiento de las relaciones entre genes, su función y las consecuencias clínicas de los cambios de dosis genética.

## CASO CLINICO

Presentamos una paciente de 9 años. Entre los antecedentes destacan una gestación controlada de 9 meses sin incidencias tras la cual se realizó una cesárea programada. La niña tuvo un peso de 2.900g al nacer, los datos de la longitud y perímetro cefálico son desconocidos, aunque se describen como “normales” por los padres. Recibió lactancia materna únicamente durante los

dos primeros días de vida, y a partir de ese momento fue alimentada mediante fórmulas artificiales.

Tanto la madre de 39 años como el padre de 38 eran sanos y no se existen antecedentes de enfermedad genética ni trastorno intelectual en ninguna de las familias parentales.

En el periodo neonatal no se describieron alteraciones físicas ni se encontraron hallazgos patológicos en la niña, sus reflejos eran normales y acordes a su edad. Fue dada de alta sin necesitar de intervención médica.

En cuanto a su desarrollo psicomotor, fue alcanzando los hitos del desarrollo algo tardíamente, comenzó a deambular sola a los 18-20 meses, y pronunció sus primeras palabras alrededor del 24<sup>o</sup> mes.

Empezaron a observarse problemas más severos a partir de los 5 años, edad a la que tenía gran dificultad a la hora de comunicarse con sus compañeros, además de otras alteraciones relacionadas con la autonomía, actividad psicomotriz, discurso y con el coeficiente intelectual esperado. En su historia clínica se registra un retraso del desarrollo de dos a tres años a la edad de siete.

En el momento en que se realizó nuestro estudio, la paciente tenía 9 años, fue ingresada en el servicio de Psiquiatría Infantil fue una rápida y progresiva pérdida de capacidades básicas que habían sido previamente adquiridas, como la autonomía (perdió capacidad resolutive ante situaciones cotidianas, imposibilidad de desenvolverse en su entorno individualmente), lenguaje expresivo (perdió la expresividad corporal y la capacidad de comunicarse mediante lenguaje no verbal), ausencia de orientación espacial y temporal.

Estos hallazgos patológicos fueron empeorando durante los dos meses que permaneció ingresada en la unidad psiquiátrica.

Destacó desde el inicio del ingreso su comportamiento, que era especialmente inusual durante los escasos periodos de tiempo en los que interaccionaba con los demás, en ellos, su voz cambiaba de tonalidad repentinamente, hablaba con gran fluidez en algunos momentos, y en otras ocasiones tenía episodios de

perplejidad que podrían clasificarse como alucinaciones auditivas, en los que la niña parecía mantener una conversación.

Físicamente se trataba de una niña normal, con una discreta microcefalia no patológica (en un p10). En la marcha, destacaba un aumento de la base de sustentación.

En sus interacciones no hacía contacto visual ni reconocía personas como médicos o enfermeras a las que veía diariamente. Sí que reaccionaba sin embargo ante su propia imagen en el espejo, conversando con ella misma en episodios en los que no impresionaba de tener un buen contacto con el medio que le rodeaba. Aunque en la mayoría de las ocasiones era capaz de responder a órdenes sencillas.

Otros comportamientos destacables eran la realización de movimientos estereotipados, y la imitación de las acciones de otras personas.

Para descartar cuadros patológicos ya fuera hormonales, metabólicos, sanguíneos o de cualquier otra naturaleza, se le realizaron una serie de pruebas complementarias: sus análisis bioquímicos, citología sanguínea, hormonas, electrocardiograma, punción lumbar y resonancia magnética fueron todos normales. El electroencefalograma mostró un trazo vagamente ralentizado (grado I) que no se traduce en ninguna manifestación clínica. Por último los estudios metabólicos (aminoácidos, lactato, piruvato, creatinina, alfa glucosidasa ácida, biotinidasa, y defectos de glicosilación congénita) fueron inespecíficos, con niveles de lactato elevados en sangre y otros metabolitos alterados en orina en un primer estudio, que se normalizaron en el análisis de una segunda extracción. Así finalmente se puede afirmar que las alteraciones de nuestra paciente no están relacionadas con ninguna alteración metabólica que pueda ser la responsable del cuadro.

Con el objeto de descartar alteraciones cromosómicas apreciable en el cariotipo, se realizó un estudio del mismo que resultó ser normal, así como los estudios para la detección de un síndrome de X frágil.

Ante la sospecha de una alteración genética como causa del cuadro, con el fin de descartar un reordenamiento genómico se decidió solicitar un aCGH.

## MATERIAL Y METODOS

Con el fin entender la relevancia de los aCGH en la práctica médica, para el diagnóstico y despistaje de enfermedades hemos repasado el caso de una niña de 9 años paciente del servicio de Psiquiatría del HCUV, el cual ha sido explicado previamente, además, hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica, buscando estudios centrados en el uso de los aCGH como técnica diagnóstica para hallar alteraciones genéticas responsables o asociadas a numerosos cuadros relacionados con el retraso mental, y alteraciones en el desarrollo psicomotor, así como a patología psiquiátrica en la población infantil.

En el caso concreto de la paciente en la que se centra nuestro trabajo, con el fin de alcanzar un diagnóstico causal, se llevó a cabo un test de hibridación genómica comparada con microarrays, una técnica de citogenética molecular que como hemos comentado anteriormente, nos aporta información acerca de las variaciones del número de copias (CNVs) en el DNA de muestra comparándolo con un DNA de referencia.

El DNA de la paciente fue extraído de linfocitos obtenidos a partir de una muestra de sangre periférica. Este DNA y el de referencia fueron marcados distintivamente y co-hibridados en el array. El ensayo del aCGH se realizó usando el Citoarray ISCA (60K), que está basado en la construcción de la secuencia genómica hg18. Este microarray contiene más de 60000 sondas y puede detectar, al ser comparado con el DNA de referencia, mínimas pérdidas o ganancias de material genético en el genoma que queremos estudiar como por ejemplo las microdeleciones y las microduplicaciones.

Si se detectase un cambio que no hubiera sido descrito previamente, los padres del paciente deberían de someterse al mismo estudio para aclarar si se tratase de una mutación de novo o de una alteración heredada.



## RESULTADOS

El estudio de aCGH reveló que la paciente era portadora de una microduplicación de solo 61 kilobases en la región genómica subtelomérica 1p36.33 dentro de la porción preterminal del brazo corto del cromosoma 1.

Se trata de una deleción no descrita previamente pero en una región genómica en la que se han descrito deleciones frecuentemente y duplicaciones en raras ocasiones. Además en todos los casos consultados, tanto las deleciones como las duplicaciones reportadas eran de mayor tamaño que la identificada en nuestro caso. Para aclarar la potencial patogenicidad de la alteración identificada, se procedió a estudiar a los progenitores con el fin de determinar si se trataba de una variante rara heredada o no. La microdeleción no se halló en los estudios parentales confirmando que se trataba de una mutación *de novo* lo que sustenta la hipótesis de que se trata de una mutación patogénica

**(VER ANEXO: FIGURA 2)**

## DISCUSIÓN

Los avances tecnológicos y bioinformáticos son los que han provocado el rápido desarrollo de estas técnicas de diagnóstico genómico. Tecnologías más sencillas, más baratas y eficaces han conseguido que pueda aplicarse en multitud de laboratorios con fines de investigación y últimamente para el diagnóstico clínico.

Fruto de ese desarrollo son la gran cantidad de publicaciones sobre el tema, que están consiguiendo que se avance a la velocidad que se está haciendo en el campo de la genómica. Estas cantidades ingentes de datos a procesar, a actualizar, a relacionar, a asociar y a hacerlo de un modo “instantáneo” no podrían jamás haber sido posibles sin las tecnologías informáticas.

Un ejemplo de estos avances acontecidos en los últimos años, como ya se indicó anteriormente, es el uso de los **aCGH** para fines diagnósticos. En el caso

descrito, esta técnica fue la clave para la detección de la alteración genética subyacente, causante de la clínica psiquiátrica de la paciente.

Se asume en general, que en casi siempre existen dos copias de los genes en cada genoma. Sin embargo desde hace una década sabemos que existen grandes segmentos de DNA, cuyo tamaño varía desde miles a millones de bases. Estas variaciones en el número de copias (o CNVs) pueden incluir genes completos conduciendo a desbalance de dosis génica, de modo que genes que creemos que estarán presentes en dos copias por genoma, pueden presentarse con una, tres o más copias e incluso haberse perdido ambas. El 12% del genoma presenta CNVs, por lo que éstas constituyen una importante fuente de variabilidad genómica. Algunas CNVs encontradas en población general pueden tener un tamaño del orden de megabases sin consecuencias observables. Otras CNVs por el contrario son causa de enfermedades conocidas, tanto de gran tamaño como el síndrome de DiGeorge como relativamente pequeñas como en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Dado que muchas CNVs muy poco frecuentes no tienen consecuencias clínicas o, como sucede con frecuencia, presentan penetrancia incompleta y/o expresividad variable, la interpretación clínica de las CNVs es a menudo muy compleja.

Las variaciones en el número de copias (CNVs) se definen como segmentos de ADN igual o mayor de 1 kb cuyo número de copias es variable si se compara con un genoma de referencia. Con el fin de relacionar las CNVs halladas con los fenotipos, existe una base de datos de acceso público desarrollada por el Wellcome Trust Sanger Institute llamada DECIPHER.

Dado que las CNVs son heredables, una característica que debe siempre estudiarse para valorar la patogenicidad potencial de una no descrita previamente, es comprobar si se trata de una CNV *de novo* o heredada, ya que aquellas son siempre claras candidatas a resultar patogénicas (5).

En la paciente aquí estudiada se ha identificado la presencia de una microduplicación en la región genómica 1p36.33 en el brazo corto del cromosoma 1. Las CNVs en el brazo corto del cromosoma 1 son muy poco

frecuentes, se recogen pocas referencias en la literatura, y más aún las duplicaciones. La base de datos DECIPHER recoge 43 casos de alteraciones (5) en esta región genómica, pero solo cinco de ellas se deben a ganancia de material genético (4 duplicaciones y una triplicación). En dos de los casos no existe referencia del fenotipo del paciente, en cuanto a los restantes, dos padecen hipotonía, epilepsia y discapacidad intelectual y uno presenta autismo junto con cierta afectación intelectual. En general, las duplicaciones de esta región presentan un fenotipo más leve que sus delecciones recíprocas. Nuestra paciente compartía algunas de sus manifestaciones clínicas con otros individuos con desequilibrio en dosis genéticas afectando a 1p36.33, como son: retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, retraso en el habla y el lenguaje con limitada destreza de vocabulario, alteraciones de la conducta y microcefalia. Sin embargo, no se observaron alteraciones fenotípicas en nuestra paciente, hecho que si se observó en pacientes con otras alteraciones de 1p36.

Recientemente se ha publicado el caso de un paciente con una duplicación muy similar a la descrita en este trabajo (6) en un paciente con ausencias epilépticas infantiles y que incluye el gen KLHL17; un gen relacionado con la presencia de espasmos infantiles.

Dentro del espectro de estas duplicaciones, se pueden encontrar diversos tamaños en Mb, sin tener relación dicho tamaño con la clínica asociada a las mismas. Este hecho abre un debate en cuanto a por qué estos pacientes con distinta cantidad de bases duplicadas, en la misma región, difieren unos de otros entre las manifestaciones clínicas presentes (dentro de la literatura se encuentra un estudio con pacientes psiquiátricos testados genéticamente en los que con duplicaciones de mayor tamaño, presentan clínica más leve que la microduplicación de la paciente descrita anteriormente que es de 0.061 Mb afectadas). Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, la expresividad fenotípica es extremadamente variable en la mayoría de las CNVs patogénicas; de hecho con frecuencia la penetrancia es incompleta, dándose casos en que la CNV patogénica ha sido heredada de un progenitor asintomático.

El fragmento duplicado contiene cinco genes conocidos: HES4, ISG15 y AGRN. Podemos decir que la afectación de estos genes tiene relación causal con la clínica que encontramos en la paciente:

- **HES4** es un inhibidor transcripcional que controla las células madre neurales durante el proceso de retinogénesis. Asimismo, este gen colabora en el **neurodesarrollo** del sistema nervioso central. (7)
- **ISG15** es un gen que codifica para la proteína inducida por interferón de 17Da, que tiene una relación funcional con la **inmunidad innata**. Se han descrito mutaciones homocigóticas o en heterocigosis compuesta en pacientes con inmunodeficiencia autosómica recesiva tipo 38 con calcificación de ganglios basales y susceptibilidad a infecciones por micobacterias. (8)
- **AGRN** es un gen que codifica para la proteasa agrina, la cual está involucrada en el desarrollo de la unión neuromuscular durante la embriogénesis, además de estar implicada en el **desarrollo cerebral** regulando procesos que dependen de la actividad de la misma en neuronas a través de su interacción con la Alfa-3-Na(+)/K(+)-ATPasa.(9)

Estos dos últimos genes no eran conocidos durante la realización del primer estudio de nuestra paciente, pero que en series posteriores han sido identificados en la región afectada:

- **KLHL17** se expresa en las neuronas de la mayoría de las regiones del cerebro. Probablemente juegue un papel clave en la **regulación de la función neuronal** basada en F-actina. KLHL17 podría estar relacionado con la encefalopatía epiléptica infantil presente con frecuencia en pacientes con el síndrome de delección1p36. KLHL17 estaría relacionado desde el punto de vista funcional con la densidad postsináptica (10)
- **PLEKHN1** codifica para una proteína se expresa en numerosos tejidos incluyendo córtex cerebral y cerebelo, así como cavidad oral, esófago, colon y córtex suprarrenal. No se dispone de información acerca de la función de la proteína

**(VER ANEXO: FIGURA 2 y 3)**

La región genómica 1p36.33 se ha asociado anteriormente con la esquizofrenia (11). Los genes involucrados con mayor frecuencia por microduplicaciones no recurrentes son: **KIAA1751**, **GABRD**, **GNB1**, **TMEM52** y **CALML6** (12) que pueden solaparse parcialmente con deleciones de tamaño variable que producen el Síndrome de Deleción en la región 1p36.

A partir de los resultados obtenidos en un estudio sobre los anteriormente mencionados cinco genes, se puede afirmar que el gen que con mayor frecuencia se ve involucrado en las microduplicaciones es el **KIA1751** cuya función se desconoce. Por otra parte, el candidato patogénico más plausible es **GABRD**, que ha sido propuesto como responsable de alteraciones neuropsiquiátricas al estar ampliamente expresado en el cerebro e implicado en la formación del receptor GABA-A (13). Otro candidato potencial, es **GNB1** por formar parte de la cascada genética del receptor del NMDA (14). Además, es posible que la afectación de estos 5 genes incremente el riesgo de padecer esquizofrenia.

Mientras que las microduplicaciones en 1p36 son muy infrecuentes, las deleciones en esta región son alteraciones mucho más comunes. El síndrome de deleción 1p36 que acabamos de mencionar es sin duda la deleción subtelomérica más habitual. Este cuadro se caracteriza por tener unas manifestaciones fenotípicas que no se observan en los individuos afectados por microduplicaciones. Algunos de los hallazgos que se pueden encontrar en estos pacientes son (15): rasgos craneofaciales típicos, que consisten en: cejas rectas, ojos hundidos, retrusión mandibular, puente nasal ancho y hundido, filtrum largo, barbilla puntiaguda prominente y rotada posteriormente, orejas con malformaciones y de baja implantación; otros hallazgos de interés incluyen: cierre tardío de la fontanela anterior, epicanthus, braqui y campilodactilia y pies pequeños. El retraso en el desarrollo y la discapacidad mental en grado variable están siempre presentes, así como la hipotonía. En algunos casos se producen trastornos compulsivos.

En la comprensión de los mecanismos patogénicos de las enfermedades relacionadas con CNVs, no debe olvidarse el papel que pueden desempeñar factores epigenéticos como la metilación de regiones genómicas reguladoras de la expresión de genes, frecuentemente de los regionales, de modo que una

CNV concreta puede (y probablemente lo haga) alterar los niveles de expresión de otros genes regionales no afectados por la CNV pero regulados por factores de transcripción que sí lo están.

Aunque existen otros métodos para la detección de alteraciones genómicas en las que está alterada la dosis génica como son: **FISH**, **MLPA**, **bandeo G** y **cariotipo**, (16) todas ellas presentan importantes limitaciones en su capacidad para detectar CNVs de una forma tan precisa como el **aCGH**. (el tamaño mínimo detectable mediante un cariotipo es como mínimo de 10 megabases) y que pueda cubrir todo el genoma (el MLPA sólo analiza regiones específicas) Por eso, esta técnica es de elección para la detección de CNVs y de hecho es la que ha permitido reconocer la importancia y frecuencia de esta fuente de variabilidad genética es el estudio mediante aCGH. Este abordaje ha posibilitado diagnosticar un porcentaje importante de pacientes con retraso en el desarrollo, retraso mental o dismorfias no diagnosticables con otras técnicas.

Por otra parte, aunque la identificación de genes candidatos relacionados con patologías específicas a partir de la detección de inserciones o deleciones de fragmentos cromosómicos es un abordaje antiguo en investigación genética, no cabe duda de que el uso de **aCGH** ha permitido detectar muchas más alteraciones de dosis génica que las técnicas tradicionales, y además con mayor precisión.

En el presente trabajo se identifica una duplicación *de novo* probablemente patogénica en una paciente con un fenotipo no relacionado con las escasas CNVs similares reportadas. El fragmento duplicado incluye cinco genes y se asume que podría afectar la expresión de otros genes regionales. La información obtenida en la realización de este trabajo sugiere la implicación de esta región génica en la patogénesis de algunos casos de esquizofrenia.

## CONCLUSIONES

1. Se puede afirmar que el uso de los **aCGH** va mas allá del terreno de la investigación, adquiriendo un papel fundamental en el diagnóstico genético molecular de alteraciones cromosómicas.
2. La aplicación de los **aCGH** para la detección de la alteración genética causante de trastornos de retraso mental ha demostrado ser efectiva y tener una buena resolución.
3. Los **aCGH** pueden ser una herramienta de identificación de genes candidatos a producir manifestaciones psiquiátricas por la alteración de las secuencias reguladoras de los CNVs, así como por su alteración per se.
4. En el caso de encontrar una alteración genética mediante la utilización del **aCGH** en los pacientes con retraso mental, así como en los casos de aborto, es de vital importancia la realización de dicha técnica en los padres de los sujetos a estudio, siendo una herramienta imprescindible para el consejo genético.
5. Otra indicación de los **aCGH** es el estudio de síndromes malformativos, es decir, en individuos con fenotipo atípico en los cuales los estudios previos con otras técnicas (**MLPA** subteloméricas o **cariotipado** de alta resolución) han resultado inconcluyentes.
6. Aun a pesar de lo infrecuente de la aparición de microduplicaciones de 1p36.33, tras la revisión de los pocos casos que se encuentran en la bibliografía, debería de tenerse en cuenta a la hora de realizar el abordaje de un retraso mental sin un diagnóstico no filiado.
7. Las deleciones en la región 1p36.33, sin embargo, son mucho más frecuentes y producen unos cuadros morfológicos más floridos que las microduplicaciones.

8. La posible base fisiopatológica que produce los cuadros neuropsiquiátricos de estos pacientes, podría estar ligada a alteraciones en los receptores de algunos neurotransmisores como son el del **GABA** y el del **NMDA**.



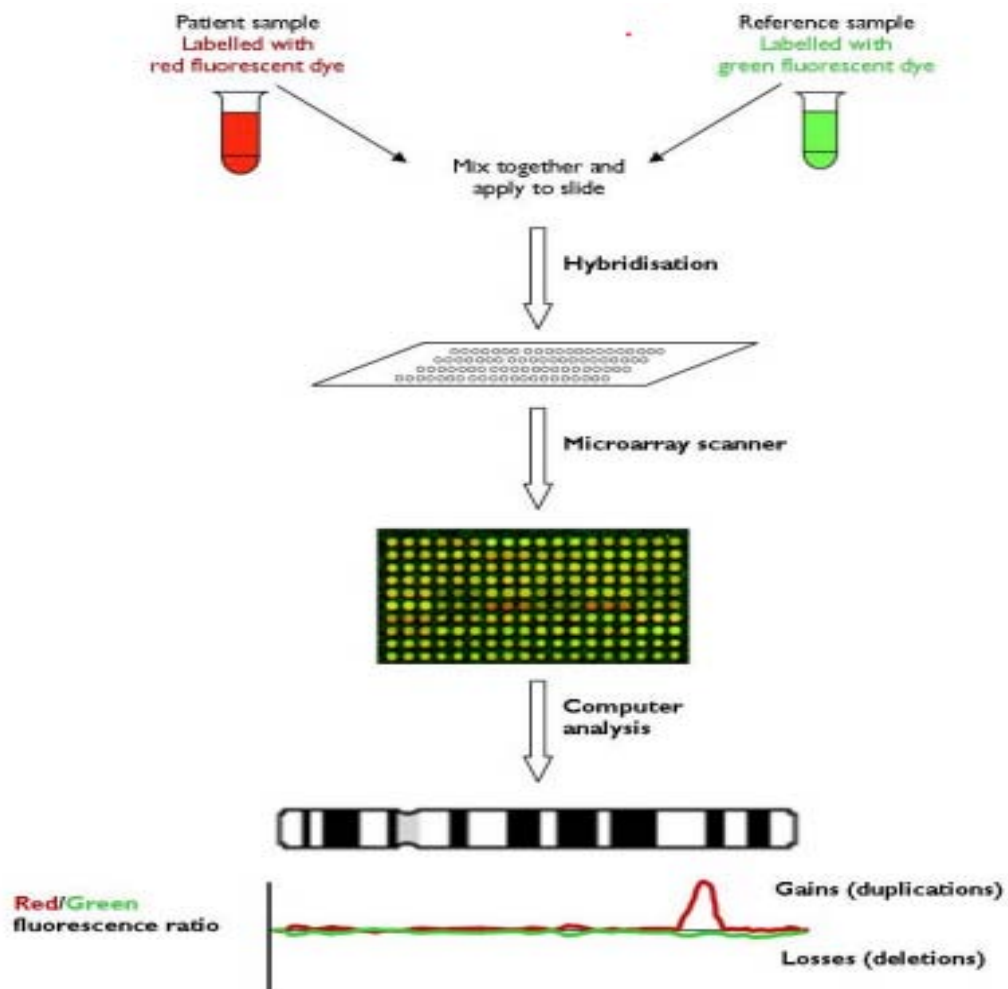
## BIBLIOGRAFIA

1. Albertson D, Ylstra B, Seagraves R, Collins C, Dairkee S, Kowbel D, Kuo W, Gray J, Pinkel J. Microarray-based comparative genomic hybridization (aCGH). *Nature Education* 2008 vol: 1 (1) pp: 45
2. Maya I, Davidov B, Gershovitz L, Zalstein Y, Taub E, Coppinger J, Shaffer L, Shohat M. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenatal Diagnosis* 2010 vol: 30 (12-13) pp: 1131-1137
3. Microarray-based comparative genomic hybridisation (array CGH). Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
4. Blomstrom DC, Fahey D, Kutny R, Korant BD, Knight E Jr. Molecular characterization of the interferon-induced 15-kDa protein. Molecular cloning and nucleotide and amino acid sequence. *J Biol Chem*, 1986, 261 (19): 8811–6.
5. <https://decipher.sanger.ac.uk/search?q=1p36.33#consented-patients/results>
6. Addis L, Rosch RE, Valentin A, Makoff A, Robinson R, Everett KV, Nashef L, Pal DK. Analysis of rare copy number variation in absence epilepsies. *Neurol Genet*. 2016 Mar 22; 2(2):e56
7. Giannikou K et al. Further. Delineation of novel 1p36 rearrangements by array-CGH analysis: Narrowing the breakpoints and clarifying the “extended” phenotype. *Gene* 506 (2012) M: 360-368.
8. El Yakoubi W et al. Hes4 controls proliferative properties of neural stem cells during retinal ontogenesis. *Stem Cells*. 2012 Dec; 30(12):2784-95. doi: 10.1002/stem.1231.

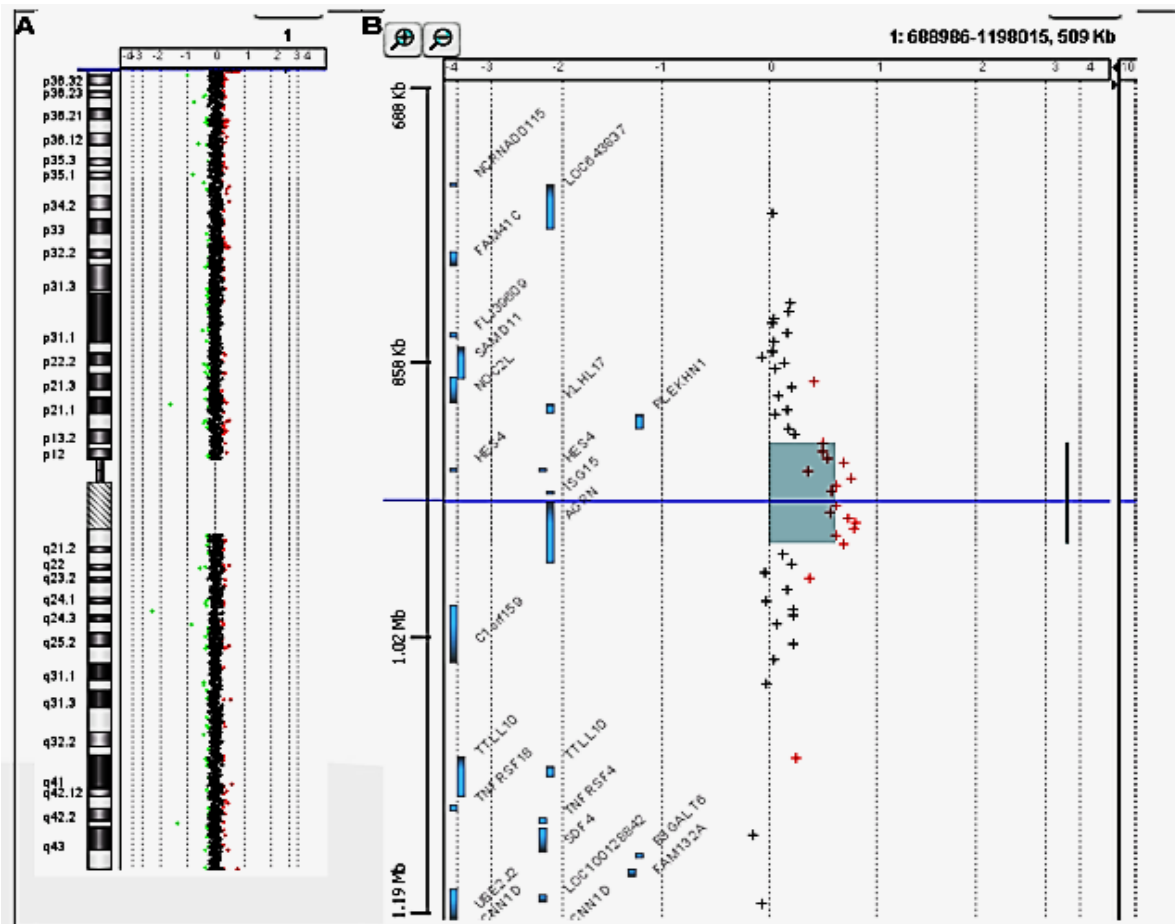
9. Shafer et al The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: Cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *American Journal of Medical Genetics* 145C, 335–345. 2007
10. Paciorkowski AR, Thio LL, Rosenfeld JA, et al. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1238–1245
11. Elliott Rees, James T.R.Walters, Kimberly D. Chambert et al. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23, 6: 1669–1676
12. Rees E Walters J Chambert K O'Dushlaine C Szatkiewicz J Richards A Georgieva L Mahoney-Davies G Legge S Moran J Genovese G Levinson D Morris D Cormican P Kendler K O'Neill F Riley B Gill M Corvin A Sklar P Hultman C Pato C Pato M Sullivan P Gejman P Mccarroll S O'donovan M Owen M Kirov G. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Human Molecular Genetics* 2014 vol: 23 (6) pp: 1669-1676
13. Windpassinger, C., Kroisel, P.M., Wagner, K. and Petek, E. (2002) The human g-aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: molecular characterisation and tissue-specific expression. *Gene*, 292, 25–31.
14. Kirov, G., Pocklington, A.J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Moran, J., Chambert, K., Toncheva, D., Georgieva, L. et al. (2012) De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 17, 142–153.

15. Boggula V Shukla A Danda S Hariharan S Nampoothiri S Kumar R Phadke S. Clinical utility of multiplex ligation-dependent probe amplification technique in identification of aetiology of unexplained mental retardation: A study in 203 Indian patients. Indian Journal of Medical Research. 2014 vol: 139 pp: 66-75
  
16. Aránzazu Díaz de Bustamante. Eficacia de los arrays de cgh en el diagnóstico de la discapacidad intelectual y de los trastornos del espectro autista. Madrid. 2013.

## ANEXOS

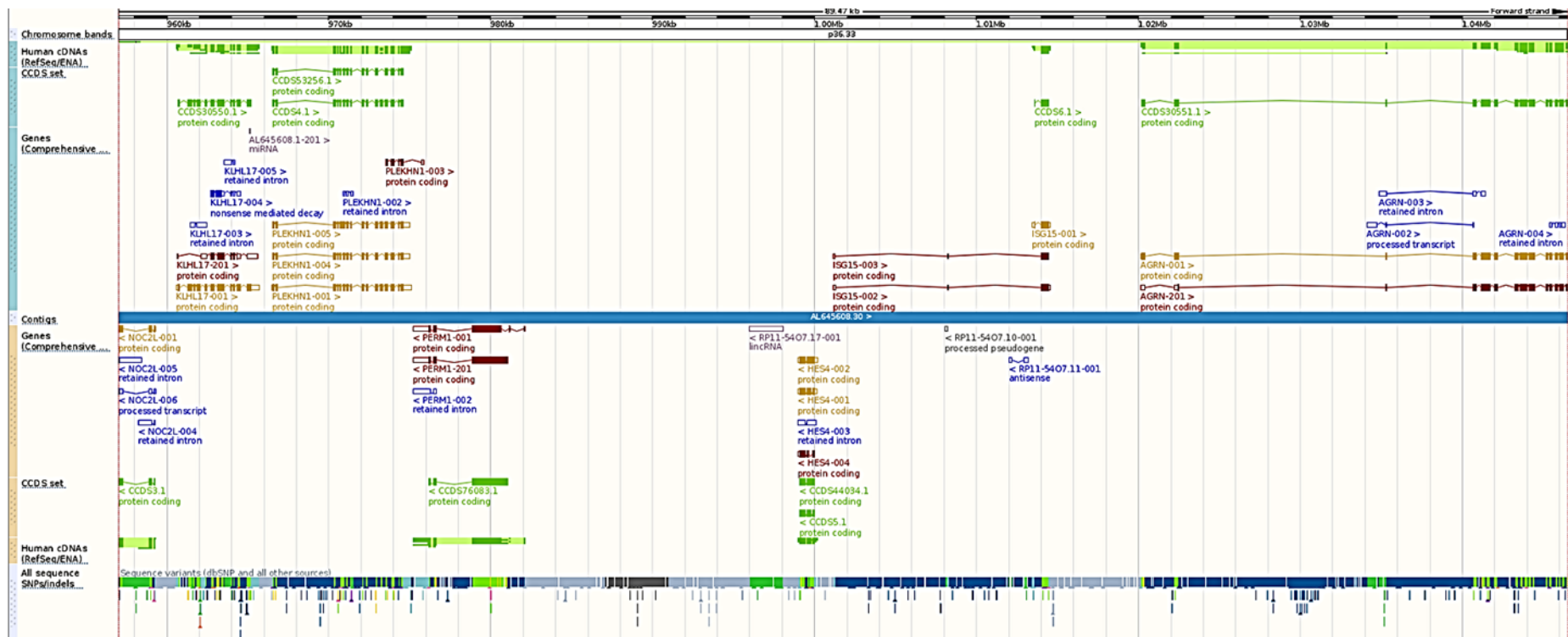


**Figura 1.** El DNA del estudio es marcado con verde, mientras que el control con rojo. Tras desnaturalizarse se colocan en el array, y a través de la fluorescencia y el procesador de imagen se detecta los segmentos de pérdida o ganancia en el array. (3)



**Figura 2.** Resultado del aCGH de nuestro paciente en el que se encuentra una microduplicación de la secuencia codificada en el cromosoma 1p36.33

Posición	Ins/Del	Posición molecular	Tamaño (Mb)	Genes
<b>1p36.33</b>	Ins	chr1:908963-970003	0.061	HES4, ISG15, AGRN, KLHL17, PLEKHN1



**Figura 3.** Diagrama en detalle de la región genómica afectada por la duplicación 1p36.33 en la que figuran los genes y afectados y sus isoformas