

# Riesgo de Esquizofrenia y Síndrome Deleción 22Q11.2

Risk of schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome

*María Zavala<sup>1</sup>, Diana Avila-Jaque<sup>1</sup>, Paulo Barrientos<sup>1</sup>, Juan Guzmán<sup>2</sup>.*

**Resumen. Introducción.** La deleción 22q11.2 es una alteración cromosómica muy frecuente, en la cual un 60% de los afectados presenta patologías neuropsiquiátricas. Determinar si existe asociación entre el síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2) y patologías como la esquizofrenia (EQZ), ofrece una oportunidad para la intervención temprana, y seguimiento de personas con este síndrome. **Objetivo.** El objetivo del presente trabajo es determinar si existe mayor riesgo de EQZ en pacientes con síndrome deleción 22q11.2. **Métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de publicaciones con fecha de 1990 a 2020. Las búsquedas se realizaron en PubMed y en la base de datos Cochrane. En total, se evaluaron 19 estudios, de los que se consideraron elegibles diez publicaciones para el análisis, lo que corresponde a 824 participantes. **Resultados.** El riesgo de presentar EQZ en un individuo con SD22q11.2 es de 20-25%, en comparación al 1% de la población general. **Conclusiones.** El riesgo para un individuo con SD22q11.2 de presentar EQZ se encuentra bien establecido. Considerar este riesgo podría ayudar a un adecuado seguimiento y una intervención temprana.

**Palabras claves:** Síndrome de deleción 22q11.2, Síndrome de DiGeorge, Esquizofrenia, Revisión sistemática.

**Abstract. Introduction.** 22q11.2 deletion syndrome is a very common chromosomal abnormality, in which 60% of those affected have neuropsychiatric disorders. Determining if there is an association between 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) and disorders such as schizophrenia (SCZ) offers an opportunity for early intervention and follow-up of people with this syndrome. **Objective.** The objective of this study is to determine if there is a greater risk of SCZ in patients with 22q11.2 deletion syndrome. **Methods.** A systematic review was performed for publications dated 1990 to 2020. The strategy was to search in PubMed and Cochrane databases for specific MeSH terms. In total, 19 studies were reviewed, of which 10 publications were eligible for analysis, corresponding to 824 participants. **Results.** The risk of presenting SCZ in an individual with 22q11.2DS is 20-25%, compared to 1% in the general population. **Conclusions.** The risk of presenting SCZ in an individual with 22q11.2DS is well established. Considering this risk could help with adequate follow-up and early intervention. **Keywords:** 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, Schizophrenia, Systematic review.

---

1. Residente Genética Clínica, Sección Genética, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Chile

2. Residente Medicina del Deporte y la Actividad Física, Universidad Mayor, Chile

Correspondencia a: María Jesús Zavala, Dr. Carlos Lorca Tobar 999, mjesus.89@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2) (OMIM#188400/192430) es una alteración cromosómica, causada por una delección del brazo largo (q) del cromosoma 22. Su incidencia es de 1:4.000 recién nacidos vivos, y aproximadamente el 90% de los casos son de novo [1]. Esta delección implica quedar con una sola copia de varios genes en vez de dos, lo que se denomina haploinsuficiencia. Las manifestaciones más comunes son defectos cardíacos congénitos, alteraciones del paladar, dismorfias craneofaciales, dificultad de aprendizaje y morbilidades psiquiátricas [1]. SD22q11.2 tiene una alta pero incompleta penetrancia para esquizofrenia (EQZ), lo que implica que no todas las personas con esta delección presentarán EQZ. Por este motivo existe un gran interés en identificar factores genéticos que determinen el desarrollo de EQZ [2].

Dentro de los otros trastornos neuropsiquiátricos asociados a SD22q11.2, se encuentran el déficit intelectual, trastorno de déficit atencional e hiperactividad, episodios psicóticos, epilepsia y enfermedad de Parkinson de inicio precoz [3].

Estudiar estas patologías en relación a SD22q11.2, tiene varias ventajas, entre ellas, que se trata de una alteración genéticamente bien caracterizada, que la mayoría de los genes implicados se expresan en el cerebro, y además, el diagnóstico genético puede hacerse tempranamente [3]. Conocer si existe asociación entre SD22q11.2 y EQZ ofrece una oportunidad para el seguimiento y la intervención temprana.

En esta revisión bibliográfica se deter-

minará el riesgo de presentar EQZ en pacientes SD22q11.2, y se revisarán estudios que investiguen los mecanismos biológicos para establecer si existe una relación entre este síndrome y EQZ; con un enfoque en aquellos que podrían proporcionar información sobre los mecanismos subyacentes.

### METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión sistemática, en el cual se realizó un análisis de tipo cualitativo y cuantitativo. Se ejecutó de acuerdo con las pautas PRISMA (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) con una lista de verificación PRISMA.

#### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases electrónicas PubMed y Cochrane, de estudios publicados entre el 1 de enero 1990 hasta el 31 de mayo de 2020, en los idiomas inglés y español.

Se seleccionaron los términos MeSH “22q11.2 deletion syndrome” AND “schizophrenia”; en el título, resumen o palabras claves.

#### Selección de estudios y extracción de datos.

Los criterios de inclusión para la elegibilidad fueron: confirmación molecular de SD22q11.2 a través técnicas moleculares o citogenéticas; disponibilidad de información clínica; cálculo de riesgo entre ambas patologías.

Se excluyeron artículos no descargables, que no tuvieran relación con SD22q11.2, artículos sobre otras patologías neuropsiquiátricas distintas a EQZ, reportes de casos, modelos no humanos, artículos sobre neuroimagen

## Revisión de Temas

o electroencefalograma (EEG), artículos duplicados o estudios prenatales.

Se analizó el título y el resumen de los estudios identificados; y si cumplían los criterios de inclusión, se evaluaba el texto completo.

### Estudios seleccionados

La revisión sistemática de la literatura arrojó 318 citas únicas (Figura 1). Después del cribado inicial, se excluyeron 299 artículos. Se revisó el texto completo de las 19 citas restantes, de los cuales un total de 10 artículos se consideraron elegibles. El número total de pacientes incluidos en estos estudios fue de 824 pacientes.

### RESULTADOS

Tras la revisión sistemática de literatura, 10 trabajos se consideraron elegibles (Tabla 1), y sus resultados se presentan a continuación.

Huertas et al, realizaron una revisión sistemática en la cual se describen los ocho primeros estudios presentados en la tabla 1. En dicha revisión, con un número acumulado de 381 pacientes con SD22q11.2, se estableció que entre un 10-30% de ellos desarrolló EQZ [4]. Desde esta publicación, se han hecho dos nuevos estudios. El año 2014, Monks et al, incluyeron 83 adultos con SD22q11.2 (de los cuáles 41 habían sido reportados previamente por Murphy et al, 1999), 90 individuos con EQZ sin la deleción y 316 controles sin deleción ni EQZ. Todos los participantes fueron entrevistados por uno de los dos investigadores utilizando los Programas semiestructurados para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría para generar diagnósticos DSM-IV. En

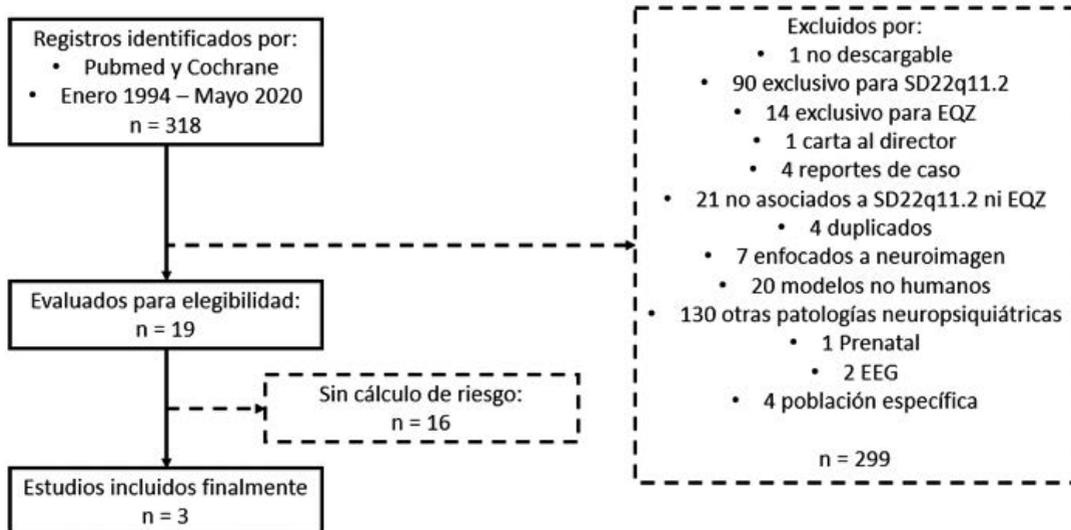
esta muestra, un 22% de los individuos con SD22q11.2 presentaba EQZ [5].

En el segundo estudio, Bassett et al, recopilaron muestras de ADN de 329 personas con SD22q11.2 a través del International 22q11.2DS Consortium on Brain and Behavior, siendo hasta la fecha, el estudio con mayor número de pacientes reclutados y con mayor diversidad geográfica, ya que incluyó población de Canadá, Países Bajos, Estados Unidos, Bélgica, Irlanda, entre otros. Se realizaron evaluaciones utilizando instrumentos validados en psiquiatría, y se obtuvieron diagnósticos compatibles con los de DSM-IV-TR. Se concluyó que 117 individuos, correspondientes al 35,5% del total, presentaban EQZ [2], resultado que concuerda con los promedios anteriormente reportados por estudios de menor tamaño.

### DISCUSIÓN

A pesar de que la región comúnmente deletada es compartida por aproximadamente el 90% de las personas con SD22q11.2, los fenotipos neuropsiquiátricos son muy variables entre ellas y cambian a lo largo de la vida [3]. Los factores que podrían explicar esta variabilidad son componentes genéticos, variantes patogénicas raras adicionales y posibles funciones reguladoras de algunos genes en la región de deleción 22q11.2. Estos factores también podrían ser relevantes en la fisiopatología de estos trastornos neuropsiquiátricos en la población general [3].

La deleción de la región 22q11.2 es un mecanismo causal importante debido a la disminución de la dosis del gen. Sin embargo, esta disminución por sí sola no es suficiente para explicar el mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátri-



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios para deleción 22q11.2 y esquizofrenia. Las líneas continuas representan el proceso de selección de los estudios incluidos. Las líneas discontinuas indican los momentos en que se eliminan los estudios así como el motivo por el que son excluidos. EEG: Electroencefalograma. EQZ: Esquizofrenia.

**Tabla 1.** Características de estudios incluidos en Deleción 22q11.2 y Esquizofrenia.

Año	Autor	Población	Nº pacientes con deleción 22q11.2	Frecuencia Esquizofrenia	Edad de inicio de psicosis	Criterios de identificación de población
1994	Pulver et al	Estados Unidos	14	29%	20,5	DSM-III-R
1999	Murphy et al	Reino Unido	50	24%	26	DSM-IV
2004	Sporn et al	Estados Unidos	75	5,3%	12	DSM-IV
2005	Basset et al	Canadá	31	23%	NR	DSM-IV
2007	Gothelf et al	Estados Unidos	19	36,8%	NR	DSM-IV
2007	Raux et al	Francia, Bélgica y Países Bajos	33	54,5%	16,7	DSM-III-R
2007	Basset et al	Canadá	73	45,2%	21	DSM-III-R, DSM-IV
2009	Green et al	Suiza, Israel	117	1,1%	24	DSM-IV
2014	Monks et al	Reino Unido e Irlanda	83	22%	20	DSM-IV
2017	Bassett et al	Europea, australiana y norteamericana	329	35,5%	21	DSM-IV

\*Tabla modificada de Huertas et al. (4) DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. NR: no reportado.

cos en SD22q11.2, dado que ninguno de los fenotipos neuropsiquiátricos asociados muestra penetrancia completa; el fenotipo neuropsiquiátrico es muy variable y la correlación entre el fenotipo y el tamaño de la deleción es

débil. Además, la evidencia sugiere que la región 22q11.2 contiene genes reguladores que afectan la expresión génica fuera de la misma región, y que las proteínas codificadas por 22q11.2 podrían no contribuir igualmente a todos los

## Revisión de Temas

aspectos de los trastornos neuropsiquiátricos.

EQZ es una patología mental compleja, que tiene una prevalencia del 1% en la población general y una alta heredabilidad (64–81%) [6]. De acuerdo con los estudios evaluados, se estima que la probabilidad de que individuos con SD22q11.2 presenten EQZ es de 1 de cada 4 o 5 casos, lo que representa un riesgo 20 veces superior al de la población general [2–4].

Monks et al, describió que las personas con SD22q11.2, tenían tasas significativamente más altas de rasgos esquizotípicos en comparación con los controles sin la delección. Esto apoya la hipótesis de que aquellos con SD22q11.2 presentan una vulnerabilidad genética al desarrollo de psicosis [5].

Como se puede apreciar en los estudios incluidos en la tabla I, el mayor riesgo de EQZ en pacientes con SD22q11.2 se encuentra bien establecido, pero lo que aún parece ser controversial, es la etiología de la EQZ en los pacientes con la delección.

El SD22q11.2 se encuentra asociado a microdeleciones de tamaños variables [1]. Cada delección contiene genes diferentes, pero hay una región mínima de solapamiento, que sería crucial en términos de etiología. Sin embargo, la investigación inicial para identificar genes de riesgo de EQZ en la región de delección 22q11.2 no tuvo éxito [7]. Se esperaba encontrar alguna relación de EQZ con el gen TBX1, que codifica el factor de transcripción T-box 1. La haploinsuficiencia de este gen se considera el principal contribuyente al fenotipo SD22q11.2, ya que se ha asociado con cardiopatía congénita y fisu-

ra palatina, sin embargo, aún no se ha identificado dicha alteración genética en pacientes con EQZ [7]. Ping et al. buscó mutaciones en el gen TBX1 en 652 pacientes chinos con EQZ y 567 controles, y no se encontró asociación entre este gen y EQZ [8].

Otros candidatos, en la misma zona, son el gen DGCR8, que codifica un componente del complejo de microprocesador esencial para la biogénesis de microARN (miARN), y el gen MIR185, que codifica miARN 185 [7]. Los miARN son una clase de ARN pequeños no codificantes de 21-25 nucleótidos. Su función es controlar la expresión génica al unirse a los sitios objetivo en los ARN mensajeros. Hay evidencia que indica que los microARN contribuyen al mecanismo que subyace al desarrollo y la plasticidad cerebral, maduración sináptica y arborización dendrítica [7]. Esto sugiere que la desregulación dependiente de miARN sería importante en la patogénesis de diversos trastornos psiquiátricos, incluyendo la EQZ.

La participación de la regulación dependiente de microARN en EQZ está respaldada por los resultados obtenidos en estudios de asociación del genoma completo de esquizofrenia, realizados por el Consorcio de Estudio de la Asociación de Genoma Psiquiátrico de Esquizofrenia [9].

Considerando la información expuesta, se puede plantear que la microdelección 22q11.2 parece reducir el umbral genético para el desarrollo de EQZ, probablemente relacionado con la haploinsuficiencia del gen DGCR8. Basados en esta observación, Merico et al., secuenciaron el genoma de 6 pacientes con SD22q11.2 y EQZ, y no se

logró identificar variantes en los genes candidatos [9].

Para dilucidar las consecuencias moleculares de la delección 22q11.2 en el desarrollo neuronal temprano, Lin et al, llevó a cabo un análisis de ARN-seq para investigar la expresión génica en neuronas humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) de pacientes con SD22q11.2 y EQZ. Se demostró que la haploinsuficiencia 22q11.2, a nivel molecular implica posibles interrupciones de la señalización de MAPK, el ciclo celular y la apoptosis en las neuronas [10].

En la búsqueda de factores genéticos adicionales que expliquen la relación entre SD22q11.2 con EQZ, se ha encontrado que la mayoría de los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que contribuyen al desarrollo de EQZ no han alcanzado significancia estadística en el genoma, y tienen efectos individuales débiles [6]. En 2017, Bassett et al., reunieron muestras de ADN de 329 pacientes con SD22q11.2, de los cuales 158 tenían EQZ, cuyo fenotipo psiquiátrico se encontraba bien caracterizado, a través de un consorcio internacional. Se les realizó secuenciación completa del genoma y se compararon las variantes de número de copias (CNV). Los resultados sugieren que los genes superpuestos de CNV adicionales, fuera de la región de delección 22q11.2, contribuyen al riesgo de esquizofrenia en SD22q11.2, lo que respalda una hipótesis poligénica para EQZ. Este hallazgo tiene implicancias potenciales para el riesgo de desarrollar EQZ en personas con otros trastornos genómicos, como la delección 3q29 o la duplicación 16p11.2 [2].

Los resultados de los estudios mencio-

nados aportan a la comprensión de las bases de la esquizofrenia, y resaltan la importancia de introducir la secuenciación genética como herramienta diagnóstica en esta patología. Además, dichos resultados son concordantes con los datos obtenidos de individuos con trastornos del desarrollo neurológico, donde un 4% tiene dos variantes genéticas o diagnósticos genéticos contribuyentes.

En cuanto a la delección 22q11.2, es probable que existan delecciones adicionales en otras regiones del genoma, que favorezcan a la expresión de EQZ, mientras que, las duplicaciones pueden requerir genes que tengan un mayor impacto específico en el funcionamiento neuronal. La delección de 22q11.2 puede reducir el umbral para la expresión de los múltiples mecanismos y/o vías involucradas en la etiología de EQZ. El riesgo de tener EQZ conferido por estas delecciones o duplicaciones no es determinista, y muchos portadores no desarrollan EQZ [6]. No se sabe si los factores adicionales que afectan a la patología son ambientales, o reflejan la variación genética dentro de la región deletada, o son las variantes de riesgo en otras partes del genoma. Bergen et al. plantean que los SNP y las CNV contribuyen conjuntamente al riesgo de EQZ, apoyando la conclusión de que estos no representan formas mendelianas de enfermedad [6].

Otro punto por considerar, son los factores no genéticos que podrían estar jugando un papel importante en este síndrome. Beaton et al., refieren que el estrés puede jugar un papel como gatillante de la EQZ en niños con SD22q11.2. El estrés crónico eleva los glucocorticoides, disminuye la inmunocompetencia, por lo que el

## Revisión de Temas

desarrollo y la función del cerebro se ven afectados negativamente, lo que se asocia con enfermedades psiquiátricas en la edad adulta [11]. Es importante aclarar que el conjunto de investigaciones sobre ansiedad y estrés aún no se ha utilizado para aclarar el riesgo de psicosis en el SD22q11.2. Beaton et al., puntualiza que el estrés crónico podría desempeñar un papel bidireccional crítico, pero aún no investigado, en el desarrollo físico, cognitivo y socioemocional de los niños con SD22q11.2 y la probabilidad de psicosis en la edad adulta [11].

La importancia potencial de los factores perinatales en las formas idiopáticas de EQZ llevó a dos estudios a informar que la prematuridad (<37 semanas de edad gestacional) es un factor de riesgo adicional significativo para la expresión de EQZ en individuos con SD22q11.2 [12]. También se ha demostrado que un bajo nivel socioeconómico de los padres se asocia con una menor funcionalidad en niños con SD22q11 [13]. Ninguno de estos factores explicaría por sí solo el mayor riesgo de EQZ en SD22q11.2, pero, en suma, podrían tener un rol adicional relevante.

Carmel et al., investigaron la implicancia de la regulación epigenética en el desarrollo de EQZ en SD22q11.2 utilizando el cribado de metilación de ADN de todo el genoma, y se encontraron dos grupos de genes de interés. El primero se trata de un grupo de genes involucrados en procesos de desarrollo neurológico que tienen consecuencias neuroconductuales: PEG10, SGCE (7q21.3), SNHG14, SNURF-SNRPN, SNORD115-15/21 (15q11.2) y GNAS, GNASAS1 (20q13.32) [14]. Destacan aquellos encontrados en la

región 15q11.2, por su papel en el desarrollo neurológico temprano y en la aparición de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con los síndromes de Prader-Willi y Angelman. El segundo grupo, son genes localizados en 6p21, que incluye genes HLA. Además del funcionamiento inmune, los genes HLA tienen un papel en la neurogénesis, la diferenciación y migración neural, la sinaptogénesis, la poda dendrítica sináptica y la plasticidad sináptica, lo que sugiere su posible implicancia en la patogénesis de la EQZ [14].

En el último “International Brain and Behavior 22q11.2DS Consortium”, se estableció que además de la delección, que confiere un riesgo mucho mayor de EQZ, éste aumenta aún más cuando se le suman factores poligénicos que contribuyen a desarrollar EQZ en la población general [15].

### CONCLUSIONES

El riesgo para un individuo con SD22q11.2 de presentar EQZ se encuentra bien establecido, y es entre un 20-30%, en comparación con el 1% que tiene la población general. Si bien los mecanismos etiológicos exactos aún se desconocen, existen varios candidatos que podrían superponerse entre sí para gatillar esta patología.

Considerar este riesgo en la práctica clínica, permite realizar seguimiento y educación a las familias de pacientes con SD22q11.2 en la identificación de síntomas psicóticos, y así lograr una intervención temprana que puede mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de sus cuidadores. Con el progreso de la medicina y la investigación en los últimos años, sumado al adve-

nimiento de las técnicas de secuenciación de nueva generación, es probable que en el futuro se puedan descifrar las bases genéticas de las patologías neuropsiquiátricas, lo que eventualmente podría traducirse en un manejo más personalizado.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 9;14(1):195.
2. Bassett AS, Lowther C, Merico D, Costain G, Chow EWC, van Amelsvoort T, et al.; International 22q11.2DS Brain and Behavior Consortium. Rare Genome-Wide Copy Number Variation and Expression of Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2017 Nov 1;174(11):1054-1063
3. Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, Hiroi N, Butcher NJ, Vingerhoets C, Vorstman JAS, van Amelsvoort TAMJ. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry.* 2019 Nov;6(11):951-960.
4. Huertas-Rodríguez CK, Payán-Gómez C, Forero-Castro RM. El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015 Jan-Mar;44(1):50-60
5. Monks S, Niarchou M, Davies AR, Walters JT, Williams N, Owen MJ, et al. Further evidence for high rates of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2014 Mar;153(1-3):231-6
6. Bergen SE, Ploner A, Howrigan D; CNV Analysis Group and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, O'Donovan MC, Smoller JW, et al. Joint Contributions of Rare Copy Number Variants and Common SNPs to Risk for Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2019 Jan 1;176(1):29-35.
7. Forstner AJ, Degenhardt F, Schratt G, Nöthen MM. MicroRNAs as the cause of schizophrenia in 22q11.2 deletion carriers, and possible implications for idiopathic disease: a mini-review. *Front Mol Neurosci.* 2013 Dec 5;6:47.
8. Ping LY, Chuang YA, Hsu SH, Tsai HY, Cheng MC. Screening for Mutations in the TBX1 Gene on Chromosome 22q11.2 in Schizophrenia. *Genes (Basel).* 2016 Nov 22;7(11):102.
9. Merico D, Zarrei M, Costain G, Ogura L, Alipanahi B, Gazzellone MJ, et al. Whole-Genome Sequencing Suggests Schizophrenia Risk Mechanisms in Humans with 22q11.2 Deletion Syndrome. *G3 (Bethesda).* 2015 Sep 16;5(11):2453-61.
10. Lin M, Pedrosa E, Hrabovsky A, Chen J, Puliafito BR, Gilbert SR, et al. Integrative transcriptome network analysis of iPSC-derived neurons from schizophrenia and schizoaffective disorder patients with 22q11.2 deletion. *BMC Syst Biol.* 2016 Nov 15;10(1):105
11. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord.* 2011 Mar;3(1):68-75.
12. Van L, Boot E, Bassett AS. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophre-

## Revisión de Temas

- nia. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 May;30(3):191-196.
13. Fiksinski AM, Schneider M, Murphy CM, Armando M, Vicari S, Canyelles JM, et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2182-2191. doi: 10.1002/ajmg.a.40387. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194907; PMCID: PMC6209526.
  14. Carmel M, Michaelovsky E, Weinberger R, Frisch A, Meko-ri-Domachevsky E, Gothelf D, et al. Differential methylation of imprinting genes and MHC locus in 22q11.2 deletion syndrome-related schizophrenia spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Apr 14:1-12
  15. Cleynen I, Engchuan W, Hestand MS, Heung T, Holleman AM, Johnston HR, et al. Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb 3:10.1038/s41380-020-0654-3.