



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

**Anomalías génicas de la región 15q11-q13 asociadas al
autismo: una revisión narrativa**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología
Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Shalon Judith CHUQUIHUACCHA CHUPICA

ASESOR

Sofía Esther ROMERO MEDEROS

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Chuquihuaccha S. Anomalías génicas de la región 15q11-q13 asociadas al autismo: una revisión narrativa [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Shalon Judith Chuquihuaccha Chupica
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	71632503
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Sofía Esther Romero Mederos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08236915
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7974-0682
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Miguel Hernán Sandoval Vegas
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08754382
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Heli Jaime Barrón Pastor
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09793154
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Pierina Cecilia Donayre Medina
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	46474892
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.2.5.1 Bases moleculares de enfermedades multifactoriales y emergentes
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Facultad de medicina San Fernando, Avenida Almirante Miguel Grau, Lima, Lima Metropolitana 15106, Perú Latitud: -12.056643 Longitud: -77.022945
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Diciembre 2022- Enero 2024
URL de disciplinas OCDE	Genética humana https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.02 Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 07.03.2024 09:37:38 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas
Miembros: Dr. Heli Jaime Barrón Pastor
Mg. Pierina Cecilia Donayre Medina
Asesor(a): Dra. Sofía Esther Romero Mederos



Firmado digitalmente por FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 07.03.2024 12:44:18 -05:00

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 01 de marzo del 2024, siendo las 15:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado “**Anomalías génicas de la región 15q11-q13 asociadas al autismo: Una revisión narrativa**”, para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Señorita:

Shalon Judith Chuqui huaccha Chupica

Habiendo obtenido el calificativo de:

17

(En números)

DIECISIETE

(En letras)

Que corresponde a la mención de: ...Muy bueno.

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 07.03.2024 09:37:12 -05:00

Presidente

Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas
D.N.I: 08754382

Miembro

Mg. Pierina Cecilia Donayre Medina
D.N.I: 46474892

Miembro

Dr. Heli Jaime Barrón Pastor
D.N.I: 09793154

Asesor(a) de Tesis

Dra. Sofía Esther Romero Mederos
D.N.I: 08236915



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”



Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:

https: <https://us02web.zoom.us/j/83929320906?pwd=RG1BWU9MQkdRSWFWcDRiSktSSUJsZz09>

ID:

Grabación archivada en:



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Sofia Esther Romero Mederos en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 000148-2024-D-FM/UNMSM de la tesis de investigación, cuyo título es **Anomalías génicas de la región 15q11-q13 asociadas al autismo: Una revisión narrativa** presentado por la tesista Chuquihuaccha Chupica, Shalon Judith para optar el título de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 6% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 08236915

Nombres y apellidos del asesor:
Sofia Esther Romero Mederos



DEDICATORIA

A todas las personas importantes en mi vida que ya
no se encuentran conmigo, espero que puedan sonreír
desde lo alto.

AGRADECIMIENTO

A mis padres, por su apoyo económico y guía durante mi crecimiento académico.

A David Quiñones, por su apoyo incondicional.

A mis compañeros, con lo que nos motivamos para mejorar como profesionales.

A mi asesora, Dra. Sofia Romero Mederos, por brindarme su orientación y paciencia durante toda esta investigación.

.

ÍNDICE

Lista de tablas	vi
Lista de gráficos	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL Y ESPECIFICA DEL PROBLEMA	2
1.2 OBJETIVOS.....	4
1.3 ANTECEDENTES	4
1.4 BASES TEÓRICAS	6
CAPÍTULO II: MÉTODOS.....	15
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO	16
2.2 POBLACIÓN	16
2.3 MUESTRA Y MUESTREO	16
2.4 CRITERIOS DE INCLUSION	16
2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
2.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	17
2.7 PLAN DE RECOLECCIÓN.....	17
2.8 CONSIDERACIONES ÉTICA.....	17
CAPÍTULO III: RESULTADOS	18
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
5.1 CONCLUSIONES.....	40
5.2 RECOMENDACIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

Lista de tablas

- **Tabla 1:** Genes candidatos a la fisiopatología del autismo
- **Tabla 2:** Genes maternos descritos en la región 15q11-q13
- **Tabla 3:** Genes paternos descritos en la región 15q11-q13
- **Tabla 4:** Genes bialelicos descritos en la región 15q11-q13

Lista de gráficos

- **GRAFICO 1:** Proceso de búsqueda en base de datos Pubmed.
- **GRAFICO 2:** Proceso de búsqueda en base de datos Google académico.
- **GRAFICO 3:** Proceso de búsqueda en base de datos Scielo
- **GRAFICO 4:** Naturaleza de las alteraciones génicas de la región 15q11-q13

RESUMEN

Para contribuir a un mejor diagnóstico y tratamiento en los pacientes con el trastorno de espectro autistas (TEA), es necesario mejorar los métodos de detección, aun cuando sus características fenotípicas son variadas debido a factores como el sexo y la edad, cabe resaltar que el sesgo cultural también es un problema constante para identificar a las pacientes autistas. Se contempla que el autismo tiene una base genética amplia debido a su heterogeneidad fenotípica, la cual al ser identificada con claridad permitiría un diagnóstico objetivo a edades muy tempranas. **Materiales y métodos:** Se realizó la presente revisión narrativa donde recopilamos estudios de Pubmen, Google académico y Scielo, siendo seleccionados, aquellos que cumplían los criterios de inclusión y respetaban los criterios de exclusión. **Resultados:** Se recopilaron 15 estudios, los cuales se clasificaron según su papel al estar presente la impronta génica en la región 15q11-11, evaluamos la naturaleza de la alteración asociada al autismo, ya sea por aumento en la acción del gen en 7 estudios, el déficit del gen en 2 estudios y la presencia de polimorfismo presente en 6 estudios. **Conclusión:** Los hallazgos sugieren que las alteraciones más frecuentes en la región de interés son el polimorfismo y el aumento de la actividad del gen. En cuanto a los genes de mayor interés asociados y con mayores estudios que los respaldan, tendríamos a UBE3A T503 y a los genes receptores de GABA A, es decir GABRG3 rs 298129 y GABRB3 rs4906902. **Objetivo:** Recopilar la literatura acerca de las anomalías génicas en la región 15q11-q13 están asociadas al autismo.

Palabras claves: Trastorno del espectro autista (TEA), anomalías génicas, impronta génica.

ABSTRACT

In order to contribute to a better diagnosis and treatment of patients with autism spectrum disorder (ASD), it is necessary to improve detection methods, even though their phenotypic characteristics are varied due to factors such as sex and age, it should be noted that cultural bias is also a constant problem to identify autistic patients. It is considered that autism has a broad genetic basis due to its phenotypic heterogeneity, which when clearly identified would allow an objective diagnosis at very early ages.

Materials and methods: The present narrative review was carried out by compiling studies from Pubmen, academic Google and Scielo, selecting those that met the inclusion criteria and respected the exclusion criteria. **Results:** We collected 15 studies, which were classified according to their role in the presence of gene imprinting in the 15q11-11 region, we evaluated the nature of the alteration associated with autism, either by increased gene action in 7 studies, gene deficit in 2 studies and the presence of polymorphism present in 6 studies. **Conclusion:** The findings suggest that the most frequent alterations in the region of interest are polymorphism and increased gene activity. As for the genes of greatest associated interest and with more studies supporting them, we would have UBE3A T503 and the GABA A receptor genes, GABRG3 rs 298129 and G rs4906902. **Objective:** To compile the literature on gene abnormalities in the 15q11-q13 region associated with autism.

Key words: autism spectrum disorder (ASD), gene abnormalities, gene imprinting.

CAPÍTULO I:
INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA

La OMS define a los trastornos de espectro autista (TEA) como un grupo de afecciones que se reflejan en la interacción social, el comportamiento y la actividad del individuo, su diagnóstico suele darse durante la infancia, siendo complicado, debido a las características heterogéneas que presenta según la edad, el género, etc. El autismo incide directamente en el estilo de vida, la comunicación y las relaciones interpersonales¹, se ha encontrado ligado a comorbilidades psiquiátricas como el TDAH, ansiedad, TOC y trastornos alimenticios, estas resultan complejas de identificar debido a las falencias en la comunicación que caracteriza al TEA².

Las personas con autismo tienen una prevalencia de problemas de conducta de entre 57 a 90%, liderando la agresividad tanto hacia sus cuidadores como a personas externas, aquí cabe resaltar dos características, la primera es la hipersensibilidad a estímulos sensoriales, que se encuentra asociado a sus reacciones extremas, la segunda es la hiposensibilidad, que se relaciona más bien, a las autolesiones y la falsa percepción física³. Por otra parte, los estudios indican la predisposición biológica a algunas condiciones médicas que tendrían las personas con TEA, entre ellas, la desregularización inmune, neuroinflamación, flora intestinal irregular, etc. Todo este conjunto de condiciones impacta en su mortalidad temprana, siendo de 3 a 10 veces más en comparación de una persona sin esta condición⁴.

Según la OMS 1 de cada 100 niños presentan autismo¹, en el caso de nuestro país, no se cuenta con los datos de prevalencia en el Registro del Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad (CONADIS). Sin embargo, se tiene un reporte de 4528 inscritos con este diagnóstico, siendo 80,9% varones y 19,1% mujeres⁵, cabe resaltar, que en el caso de las mujeres se puede sospechar de un sesgo cultural, ya que, estas presentan una mayor adaptabilidad a las dificultades sociales durante la niñez⁶. En cuanto al diagnóstico, se cuenta con el Test Peruano de Evaluación del Desarrollo del Niño (TPED), el cual permite identificar signos de alerta, sin embargo, no es específico⁵.

El reconocimiento tardío del autismo genera un gran costo para el sistema de salud y de educación, como en el caso de México, los cuestionarios de diagnóstico se han

enfocado en la etapa de la niñez, donde es posible identificar casos más leves del TEA que no se llegan a notar en los primeros años de vida⁷. El diagnóstico tardío se encuentra ligado a la falta de pruebas de tamizaje específicas y propias para la heterogeneidad de características que presentan las personas con TEA.

En cuanto a la incorporación de estudios genéticos, se han tenido dos tipos, los familiares y de población, donde se busca determinar los genes propios del autismo, entre los 7 estudios que se realizaron se encontró como posibles genes relacionados al cromosoma 15, región q11-q13 y el transportador de serotonina⁸. Al realizar una rutina diagnóstica para pacientes autistas, el rendimiento diagnóstico se encuentra entre un 2% a 7%⁹, siendo la edad media de diagnóstico de 55 meses. Reino Unido vio la necesidad de investigar la forma más efectiva de mejorar el acceso al diagnóstico¹⁰, aún no se tiene ninguna evaluación estandarizada internacionalmente¹¹. En cuanto a las pruebas genéticas para el diagnóstico, se espera que permitan identificar a las personas con riesgo de autismo, inclusive en la etapa prenatal (NIPT), de igual forma, se tiene como expectativa su uso en el tratamiento¹².

Este trabajo pretende realizar una revisión describiendo e identificando las anomalías génicas asociadas al autismo en diversos estudios, con la intención de entender mejor su naturaleza e incorporarlo como un método diagnóstico temprano, en respuesta a las dificultades mencionadas. De esta forma, se busca contribuir a un mejor pronóstico y tratamiento. Por ello, el objetivo de esta revisión es recopilar la literatura existente que responda que anomalías génicas en la región 15q11-q13 están asociadas al autismo.

DESCRIPCIÓN ESPECIFICA DEL PROBLEMA

Si bien la región de estudio 15q11- q13 es una región donde podemos encontrar anomalías en la población general, entre ellas las duplicaciones de origen, supernumeraria, deleciones, se han encontrado evidenciado mayor cantidad de casos en los pacientes autistas, los cuales presentan un fuerte carácter hereditario, incluso síndromes con características autistas tienen su origen en esta región como el síndrome de Angelman⁸.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVOS GENERAL

Describir las anomalías génicas en 15q11-q13 asociadas al autismo

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Describir las anomalías génicas de origen materno en la región 15q11-q13

-Describir las anomalías génicas de origen paterno en la región 15q11-q13

-Describir las anomalías génicas con expresión bialelica en la región 15q11-q13

1.3 ANTECEDENTES

En el 2021, Chen CP y col ¹³ investigaron acerca de la caracterización citogenética molecular de una microdelección de novo en el cromosoma 1q41-q42.11 de origen paterno en un niño de 15 años con retraso mental, retraso en el desarrollo, autismo y cardiopatías congénitas. En el caso se encontró una microdelección en 1q41-q42.11 que abarcaba 13 genes OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), los cuales se asociaron a dimorfismo facial, retraso mental, autismo, etc. Entre los genes mencionados, se tuvo el WDR 26, el cual causa un síndrome caracterizado por discapacidad intelectual, marcha anormal y rasgos faciales distintivos, de igual forma, el FBXO28, gen causante de discapacidad intelectual y convulsiones, por otro lado, la deficiencia de TP53BP2 provoca una delección de 1q41q42, asociado a los defectos del sistema nervioso central, SUS4 también puede contribuir a las anomalías del sistema nervioso.

Leblond C y col 2021¹⁴ realizaron una investigación acerca de la lista operativa de genes asociados con el autismo y trastornos del neurodesarrollo, la base de datos se centró en la genética de NDD (trastornos del neurodesarrollo) cuya prevalencia varía del 9 al 18%, los HC-NDD, genes de alta confianza, presenta 1452 genes en el

autosoma, 129 en el cromosoma X y 5 en el genoma mitocondrial, encontrándose una diferencia significativa en el cromosoma X.

Loureiro LO y col 2021¹⁵ buscaron establecer correlaciones genotípicas y fenotípicas en el trastorno de espectro autista (TEA), para ello identificaron a 18 individuos portadores de una duplicación de guanina heterocigota, dentro de una cadena de 8 guaninas. La representación genómica completa (WSG), se basó en el cohorte de secuenciación del genoma completo de Autismo Speaks MSSNG y se hizo uso de la colección WSG de Simon Simplex Collection SSC, encontrándose una variantes recurrente de duplicación de guanina en SHANK3, esta misma duplicación se informó en 12 poblados con TEA, las mutaciones de SHANK3 se asociaron con diferentes trastornos, en este caso se evaluó la expresión variable de las características de TEA, de igual forma, se observó la variante p.Ala1227Glyfs*69 de forma recurrente, en 0.08% de personas con TEA.

Trost B y col 2020¹⁶ cuestionó las características de todo el genoma de las repeticiones en tándem en familias con autismo y controles de población, para ello se obtuvieron 20 048 muestras genómicas en plataformas Illumina y 1000 Genomes Project, pudiendo encontrar un extenso polimorfismo en el tamaño y secuencia del motivo, de igual forma se observó expansiones repetidas significativamente en personas con autismo (23,3 %), se identificó 2588 regiones con repeticiones que se podrían expandir en el TEA, entre ellos genes relacionados al desarrollo del sistema nervioso, cardiovascular y muscular, como DMPK y FXN, asociadas a afecciones neuromusculares, también se evidencio nuevos loci como FGF14 y CACNB1 relacionados a un coeficiente intelectual bajo.

Sanders SJ y col 2013¹⁷ evidenciaron la secuenciación del exoma completo las mutaciones de novo en genes expresados en el cerebro asociadas al TEA, en 238 familias de Simons Simplex Collection (SSC), se encontró la asociación de los genes KATNAL2 y CHD8 con el fenotipo de TEA, de igual forma, se determinó la variante de un solo nucleótido (SNV) de novo agrupado dentro de los genes, siendo identificado con alelos que confieren el riesgo, siendo un total de 279 mutaciones.

1.4 BASES TEÓRICAS

1.4.1 BASE TEÓRICA

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

El TEA es considerado un desfase en el desarrollo neurológico, que presenta como características, la dificultad para habilidades comunicativas, emocionales, sociales y conductuales, en esta última se evidencian comportamientos repetitivos y restringidos ¹⁸. En Latinoamérica no se cuentan con datos estadísticos precisos, sin embargo, se estima una prevalencia del 0.6% de la población ¹⁹. En cuanto a la etiología, podemos hablar de anomalías multifactoriales, donde encontramos alteraciones estructurales, funcionales, etc²⁰. Estas se encuentran ligadas a los factores ambientales e inmunológicos ¹⁸. Las primeras características de los TEA se pueden apreciar desde el 28avo mes, llegando a consolidarse para el 36avo mes, se ha observado antecedentes familiares con trastornos del desarrollo, riesgo neurológico perinatal y epilepsia ²⁰.

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) identifica a los TEA como las siguientes 4 condiciones: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y trastorno generalizado del desarrollo no especificado ²¹. En cuanto a la clasificación del TEA tenemos 3:

- El autismo idiopático o puro, en el cual no podemos identificar la variante genética, más si se puede evidenciar antecedentes.
- El autismo sintomático, con 3 subclasificaciones, la primera hace mención a los síndromes con características autistas, entre ellos el síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil, etc. En segundo lugar, se tienen un 12% de casos que cuentan con marcadores genéticos y en tercer lugar están aquellos cuya causa del autismo se encuentra relacionada a lesiones o enfermedades.
- Trastornos del desarrollo con síntomas de autismo (TNDcA), en este caso los pacientes tienen trastornos específicos del lenguaje, que puede ir o no acompañado con características del autismo. ²⁰

CITOGENÉTICA

La citogenética consiste en el estudio de los cromosomas y su herencia, evaluando su número, estructura y características de bandeo. Esta información brinda apoyo al estudio de enfermedades de herencia cromosómica, evidenciando la alteración de estas características, jugando un papel confirmatorio respecto a estas enfermedades. Al realizar los procedimientos, se estudiará el cariotipo, procedimiento que requiere de células que puedan ser incitadas a entrar a proliferación y detenidas en el estadio de metafase, donde es posible visualizar con mayor precisión a los cromosomas con el apoyo de las técnicas de bandeo, las más usadas son la técnica de bandeo R y G, esta última es también llamada GTG, se fundamenta en el uso de la tripsina y su actividad enzimática, al visualizar los cromosomas sometidos a este bandeo, observaremos las zonas más oscuras como regiones inactivas ricas en adenina-timina (A-T) ²². En cuanto al tipo de muestra necesaria, tenemos a los linfocitos obtenidos de la sangre periférica, el líquido amniótico, fibroblastos y células tumorales. La citogenética molecular es otra de sus ramas que se usa cuando la alteración estructural es menor a 3 megabases ²². Si bien es cierto los TEA son considerados de origen multifactorial, presenta una heredabilidad de un 90%, donde es posible evidenciar alteraciones desde el cariotipo ²³.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

En las anomalías cromosómicas se evidencian alteraciones de diferentes tipos. Se clasifican en numéricas y estructurales, en la primera se evidencia una pérdida o ganancia en el número de los cromosomas, en la segunda se altera su estructura, siendo los más frecuentes los arreglos estructuralmente balanceados. La citogenética clásica se ve complementada con la construcción del cariotipo molecular que nos permite un análisis más específico ²⁴. En la actualidad, el cariotipo en sangre periférica es el examen base para la detección de anomalías cromosómicas, para el diagnóstico prenatal se realizan técnicas invasivas capaces de detectar alteraciones en el primer trimestre del embarazo, de igual forma se tienen marcadores para el segundo trimestre, sin embargo su papel es de valor predictivo, entre los procedimientos tenemos la

amniocentesis que se realiza a partir de la 14ava semana y la biopsia de vellosidades coriónicas a partir de la 11ava semana, debido a que este procedimiento es muy delicado, se ha buscado opciones menos riesgosas y prácticas, como las pruebas no invasiva, donde se hace uso del ADN libre fetal en sangre materna (NIPT), para ello, la muestra será obtenida directamente de la madre y pasará a separar su ADN libre, se puede realizar en la décima semana y permite identificar anomalías cromosómicas, microdeleciones, etc²⁵.

Entre los cromosomas asociados con el autismo, se puede mencionar al cromosoma 15, aquí encontramos la región 15q11 -q13, donde se dan con mayor frecuencia las anomalías cromosómicas en pacientes autistas ²³. Ello estaría ligado a que la región presenta 3 LCRs (Locus Control Región), siendo cada uno un posible punto de rotura²⁶. En esta región es frecuente encontrar los CNVs, las duplicaciones intersticiales o inversión-duplicación, en las cuales la impronta genética seguiría presente, por lo que, se evidenciaría un mayor incremento en la expresión de los genes maternos²⁷, este tipo de autismo tiene características particulares, como la hipotonía muscular, hiperactividad, retraso mental y del lenguaje, mayores probabilidades de epilepsia y dificultades para la coordinación motora²⁸.

GENES MÁS COMUNES DEL AUTISMO

Al mencionar las características heterogéneas del autismo, encontraremos una relación con los múltiples genes involucrados, sin embargo, el perfil genético no se encuentra delimitado, en parte porque el TEA no cuenta con un patrón genético mendeliano simple, razón por la cual se ha optado por una puntuación de las probabilidades logarítmicas (LOD) al momento de estudiar los ligamientos genéticos ²⁴, sin embargo, no se han encontrado resultados completamente concordantes entre los estudios. Estos señalan el gen SLC6A4 que codifica al transportador de la serotonina, el cual se encontraría ligado al comportamiento repetitivo de los TEA, de igual forma, se menciona a los genes receptores de glutamato GRIK2 ubicado en 6q21 y 7q31-33, mientras que en el cromosoma 2q 31.1 se menciona al SLC25A12, gen que codifica el transportador mitocondrial de aspartato/glutamato, en el cromosoma 7 la lista engloba a HOXA1 Y HOXB1, genes ubicados en 7p15.2 y 17q21.32 respectivamente, DLX6

ubicado en 7q21.3, RELN en 7q22.1, FOXP2 en 7q31 y EN2 en 7q36.3²⁴. Cabe mencionar que los estudios también se han enfocado los genes según su origen, como es en el caso de los genes maternos involucrados en la región 15q11-q13²⁷. A continuación, podemos ver una recopilación de los genes ya mencionados y los involucrados en otro estudio.

TABLA 1: Genes candidatos a la fisiopatología del autismo

GEN	CROMOSOMA	OBSERVACIÓN
GABRB3	15q11-13	Codifica la subunidad B3 del receptor GABA-A
SLC6A4	17p11	Transportador de serotonina
GRIK2	6q21	Codifica el receptor de glutamato
SLC25A12	2q31.1	Codifica el receptor de aspartato/glutamato en las mitocondrias
RELN	7q22	Codifica la proteína reelina, participa en el crecimiento y desarrollo del SNC
NRXN1	2p16.3	Codifica la neurotoxina-1, molécula de adhesión neuronal
NRXN2	11q	Codifica la neurotoxina-2, molécula de adhesión neuronal
NRXN3	14q	Codifica la neurotoxina-3, molécula de adhesión neuronal
NLGN2	17q	Codifica la neurotoxina-2, molécula de adhesión neuronal
NLGN3	Xq131	Codifica la neurotoxina-3, molécula de adhesión neuronal
NLGN4	Xp22.3	Codifica la neurotoxina-4, molécula de adhesión neuronal
MET	7q31	Favorece el crecimiento y la diferenciación de la neocorteza y el cerebelo
CNTNAP2	7q35	Controla la función de las contactinas en el SNP, está relacionado con el lenguaje
PTEN	10q23.31	Codifica al fosfatidilinositol trifosfato, regulador de la proliferación y diferenciación celular
EN2	7q36.3	Es un factor de transcripción. Regula el desarrollo del cerebelo
SHANK3	22q13	Ocasiona inducción dendrítica y es una proteína de andamiaje de la neuroglia

Fuente: Tomada de Varela González y col²⁹

RELACIÓN GENICA ASOCIADA CON EL AUTISMO EN LA REGIÓN 15q11-q13

Centrándonos en la región 15q11-q13 asociada al autismo, podemos clasificar a los genes en base a la impronta genética, siendo relevante, debido a que la duplicación de origen materno presenta un 85% de riesgo para el TEA, incidiendo en un posible silenciamiento en los genes de origen paterno ²⁷.

1. Genes de origen materno

1.1 UBE3A es un gen que produce E6-AP ubiquitina proteína ligasa, ligado al extremo D15S122 , en los casos de duplicación de origen materno podemos observar un aumento en la concentración de su producto, aunque también se han encontrado una disminución en estudios postmortem ²⁷, se tiene evidencia de las amplias localizaciones de este gen, como en compartimentos nucleares y terminaciones de axón, que explicaría su papel en la transcripción y a su papel en la sinapsis respectivamente, cabe recalcar que esta se une a otras ubiquitininas y forma una red de proteínas que da paso a su impacto en diversos procesos como la replicación y reparación del ADN, tráfico intracelular, regulación del centrosoma y procesos de traducción. UBE3A se encuentra asociada al proteasoma al ser quien poliubiquitina las proteínas intracelulares, esta misma relación le permite inducir la señalización de las vías de transducción (Wnt) responsables de la neurogénesis en los adultos, en cuanto a su papel en la sinapsis, se sabe que su aumento produce alteraciones en la homeostasis postsináptica, esta condición en ratones causa una disminución en la densidad de tres elementos, el hipocampo, el cerebelo y la columna vertebral, por otra parte, su impacto en la traducción se debe a la vía mTOR asociada con la plasticidad cerebral y la memoria a largo plazo³⁰, ya que, existe evidencia de su alteración en los casos de trastorno de espectro autista, si queremos ser más específicos, señalaremos a sus dos complejos proteicos el mTOR1 (unido al Raptor) y el mTOR2 (unido al Rictor), cuando se da un desequilibrio en estos, se ven afectadas las funciones motoras, plasticidad sináptica y disminución de la memoria causada por el miedo ³¹.

2. Genes de origen paternos

2.1 MAGEL2 se encuentra ubicado en 15q11.2, al igual que el UBE3A forma parte del proceso de ubiquitinación, por lo que contribuye a la endocitosis, como se sabe, presenta un riesgo en el caso del origen paterno, ya que, si bien la impronta genética de la región propicia un silenciamiento aparentemente insignificante, cuando estas se dan en el gen paterno se asocia con diferentes síndromes³².

Se tiene información acerca de su expresión durante la neurogénesis, por lo que se asocia al desarrollo del sistema nervioso, incluso la expresión más resaltante se da en el cerebro, específicamente en el hipotálamo, presentando una menor intensidad en el cerebelo y médula, razón que respalda su papel en la diferenciación y mantenimiento del tejido nervioso, su expresión también se da en otros tejidos no relacionados, como el riñón, sin embargo, en este caso se evalúa más su rol en el sistema nervioso periférico³³.

2.2 NECDIN (NDN) es una proteína pleiotrópica que es expresada en el cerebro, por las células del músculo esquelético y neuronas postmitóticas, contribuyendo a la especificación de las neuronas inhibitorias²⁷, es familia homóloga de MAGE e interactúa con un conjunto de proteínas reguladoras, teniendo su papel como antimicótico y antiapoptótico, también participa en la diferenciación celular y busca la regulación de la homeostasis energética, de igual forma, contribuye a suprimir la proliferación y apoptosis de las células progenitoras neurales en base a modificaciones en las proteínas³⁴.

NECDIN va a contribuir a la diferenciación y especificación de las neuronas GABAérgicas, esto lo realiza al unirse a la proteína MAGE e interactuar con los factores del homeodominio de la familia Msx y Dlx, se ha demostrado en ratones que en la ausencia del alelo paterno se ve comprometido las neuronas GABAérgicas, esta información resulta relevante, ya que los genes que codifican los receptores GABA y por lo tanto la vía GABAérgicas³⁵.

3. Genes que codifican los receptores del GABA (bialelicos): GABRA 5, GABRB3 y GABRG3, cada uno codifica su subunidad correspondiente $\alpha 5$, $\beta 3$ y $\gamma 3$. El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central, sin embargo, puede tener un papel excitatorio durante el desarrollo del cerebro, Por ello mismo, una alteración en sus receptores, afectará la señalización en el cerebro³⁶. Se ha evidenciado en niños autistas niveles de GABA en sangre elevados al compararse con un grupo control, caso que puede explicarse al presentar una hiposensibilidad en un subgrupo de receptores GABA, está terminaría extendiéndose al resto de receptores e impactando en la vía GABAérgicas, indirectamente también se pueden ver implicadas las vías glutamatérgica y serotoninérgica, debido al papel decisivo que tiene la vía GABAérgicas en ellas³⁷.

Para el GABA se tendrán dos tipos de receptores, que presentan gran diversidad debido a las variantes de las subunidades que lo conforman, los receptores GABA son ionotrópicos (GABA A) y metabotrópicos (GABA B), para el primer tipo, su ensamblaje se encuentra ligado la óptima conductividad, en cuanto al segundo, se evidencia su papel como segundo mensajero, contribuyendo a la conducción e hiperpolarización de las neuronas. Entre los receptores, aun cuando se da la duplicación de origen materno propia de la región, la presencia de algunos receptores puede verse reducida, como el caso de GABRB3, suceso que se explica con el apareamiento homólogo alterado, situación que implicaría un riesgo de entre 3 a 6 veces mayor de tener un TEA. Por otra parte, otra relación que se ha podido encontrar, es que en presencia de alteraciones de la señal inhibitora del GABA en las microcolumnas corticales, donde aumentara la discriminación a estímulos relacionados, razón por la cual la persona con TEA prefiere patrones similares y tiende a presentar hipersensibilidad sensorial³⁸.

TÉCNICAS CITOGENÉTICAS Y GENÉTICA MOLECULAR

El estudio citogenético se puede realizar en sangre periférica, tomando una muestra con heparina como anticoagulante, seguido de un cultivo por 72 horas y el uso de la colchicina para detener a la célula en metafase, posteriormente se lisan los eritrocitos, se fijan y se dejan secar, para finalmente ser coloreadas. La técnica más usada es la de Tinción de bandas G, está tiñe con el colorante Giemsa bandas transversales, claras y oscuras³⁹.

Por otra parte, la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) consiste en diseñar un fragmento de ADN (sonda) y marcarlo (fluorocromo), este será complementario a la región candidata del genoma en estudio. Esta técnica permite incorporar sondas con un objetivo, como la localización de centrómeros, marcado de regiones teloméricas y subteloméricas, cariotipo multicolor, etc³⁹. Por esta razón es altamente sensible y específica. Un punto a favor sobre la citogenética convencional, implicaría que en este método es posible trabajar con celular en metafase e interfase⁴⁰. Para realizar la técnica se siguen 4 pasos, el primero consiste en fijar y permeabilizar, con esto se busca facilitar el ingreso de la sonda marcada y se conserva el ADN, para el segundo paso se realiza la hibridación, donde se unirá la muestra desnaturalizada y la sonda, posteriormente realizaremos un lavado para remover el excedente que no llegó a unirse, para finalmente observar la muestra en un microscopio de epifluorescencia⁴¹.

La hibridación genómica comparada (CGH), consiste en marcar ambos ADN, el propositus verde y el normal con rojo, realizando posteriormente una hibridación in situ, se da una competencia entre ambos por hibridar las mismas regiones cromosómicas. En los resultados se observa una fluorescencia amarilla y homogénea, esto indicaría que el propositus no presenta alteración, del tipo de ganancia o pérdida, en el caso que esta estuviera presente, será reconocida al presentar la mayor presencia de un color en los resultados, por otra parte, este mismo fundamento, es el que lo limita a identificar translocaciones balanceadas³⁹. Diversos estudios señalan la capacidad que tiene para detectar anomalías genómicas, con un 5-7% en pacientes con resultados normales en pruebas previas, de igual forma, hacen mención a la capacidad que tiene para la detección de aneuploidías, microdeleciones y mosaicismos, sin embargo, cuando la duplicación se da en un tamaño de entre 3 a 5 MB llegan a no ser detectadas⁴².

Por último, tenemos el Whole Genome Array (WGA), basado en array CGH y SNP (array de polimorfismo de nucleótido único). Para el array CGH se hace uso de unas sondas conformadas por un chip que contiene fragmentos de ADN de un ordenamiento ya conocido, por otra parte, el SNP consiste en secuencias de ADN con una modificación en un nucleótido, el WGA partiría de ambos, siendo un plataforma (array diseñado) con SNP ubicado en cada cromosoma humano, un escáner de alta resolución permite obtener una imagen de la fluorescencia relativa, de igual forma, un software determinará la intensidad y posición de los SNP híbridos ⁴².

1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Anomalías cromosómicas balanceadas: Se da cuando no existe pérdida ni ganancia de material genético⁴².
- Cariotipo: Conjunto completo de los cromosomas de un individuo, se encuentra organizado según su centrómero, tamaño y bandeo ²².
- Haplotipo: Agrupación física de variantes genómicas (SNP), sus alelos no son separados por lo que tienden a heredarse juntas viéndose implicadas en el fenotipo ⁴³.
- Impronta Genómica: Implica la regulación y expresión del material genético de acuerdo a su origen parental⁴⁴.
- Locus: Región específica de un gen ubicado en el cromosoma⁴⁵.
- Polimorfismo: Consiste en las variantes de una secuencia específica de ADN que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones⁴⁶.
- TEA: Trastorno del espectro autista, el cual consiste en afecciones diversas donde se compromete la interacción social y la comunicación¹.

CAPÍTULO II:

MÉTODOS

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El trabajo es una revisión narrativa, ya que, se realizó una evaluación de los estudios ya publicados que cumplan con los criterios mencionados y no presentará una información nueva. Se considera narrativa debido a la síntesis que se hace a partir de la literatura encontrada de una manera no sistemática.

2.2 POBLACIÓN

Se obtuvieron 49 publicaciones mediante el algoritmo de búsqueda con palabras en las bases de datos de PUBMED, Scielo y Google académico.

2.3 MUESTRA Y MUESTREO

La muestra fue 15 artículos, siendo seleccionados aquellos que cumplieron con los criterios mencionados.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSION

- Publicaciones que mencionaron las anomalías génicas de sobreexpresión, deficit o polimorfismo de UBE3A en la región 15q11-q13 asociadas al autismo.
- Publicaciones que mencionaron las anomalías génicas de deficit o sobreexpresión de ATP10 en la región 15q11-q13 asociadas al autismo.
- Publicaciones que mencionaron las anomalías génicas de sobreexpresión o deficit de MAGEL2 en la región 15q11-q13 asociadas al autismo.
- Publicaciones que mencionaron las anomalías génicas de sobreexpresión o deficit de NDN en la región 15q11-q13 asociadas al autismo.
- Publicaciones que mencionaron las anomalías génicas de sobreexpresión, deficit y polimorfismos de los receptores GABA en la región 15q11-q13 asociadas al autismo.

2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Publicaciones de hace más de 10 años.
- Publicaciones que abarquen otro tipo de anomalías genéticas en otras regiones.
- Publicaciones que abarquen el TEA desde otra perspectiva no genética.
- Publicaciones que asocien el gen con otro síndrome que no sea el TEA.

2.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para el análisis de las publicaciones seleccionadas se hizo una revisión, síntesis, extracción de datos, hallazgos e información más relevante de cada estudio, siendo el método de recolección de datos una tabla de registro de datos creada mediante el software Microsoft Excel 2019.

2.7 PLAN DE RECOLECCIÓN

Para la recolección de las publicaciones se utilizaron distintos algoritmos de búsqueda con la finalidad de poder recopilar el mayor número de publicaciones disponibles. Las combinaciones de algoritmos de búsqueda escogidas fueron: “autism genetic”, “Alteraciones génicas en el autismo”, “Anomalías en 15q11-q13”, “UBE3A”, “ATPA 10”. “MAGEL”, “NDN” y “receptores GABA”. Las bases de datos donde se realizó la búsqueda fueron: PUBMED, Scielo y Google Academic, aceptando cualquier idioma.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- . Se verificó que los artículos seleccionados cumplan con la declaración de Helsinki.
- . Se respetaron los derechos de autor.

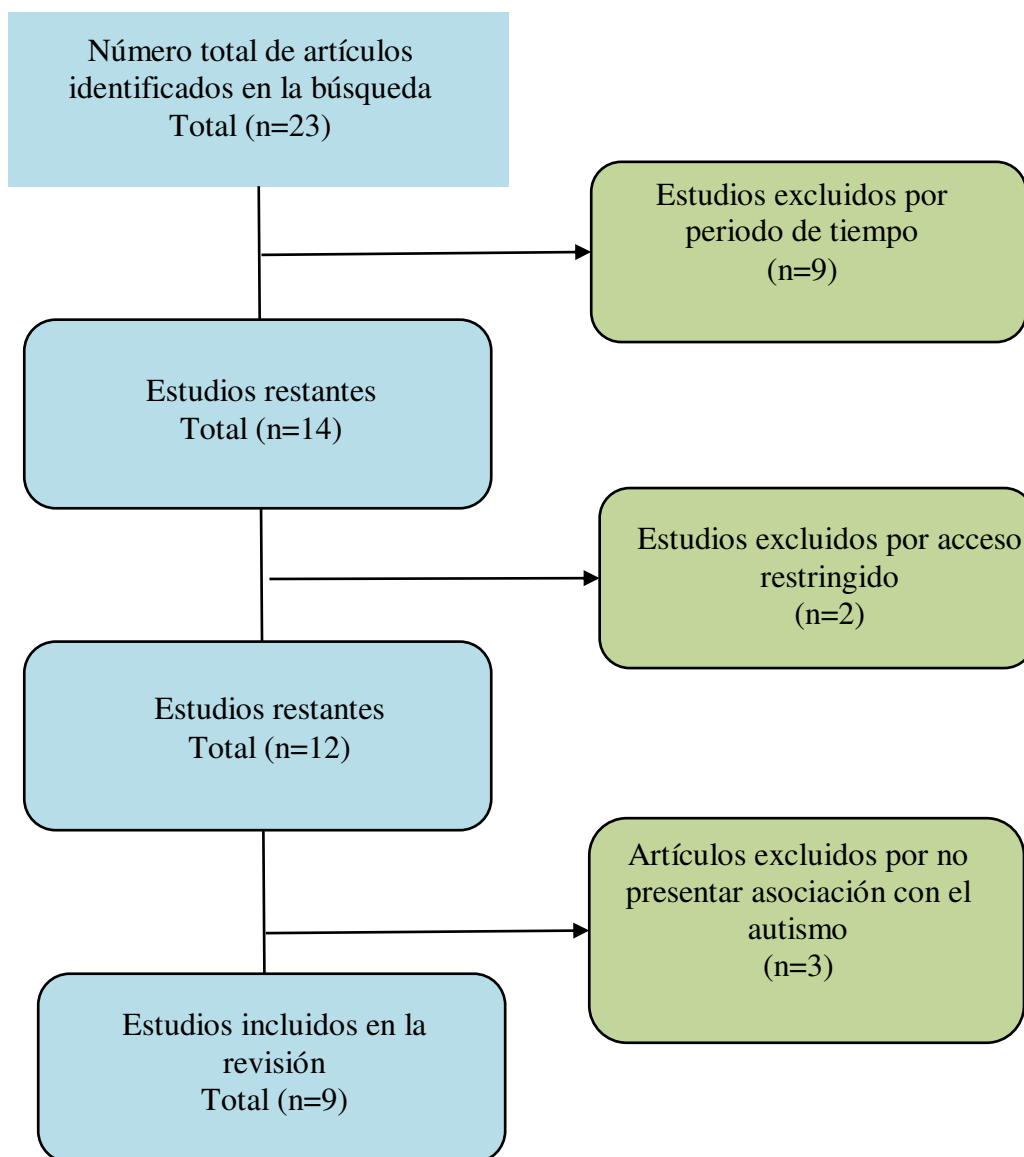
CAPÍTULO III:

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

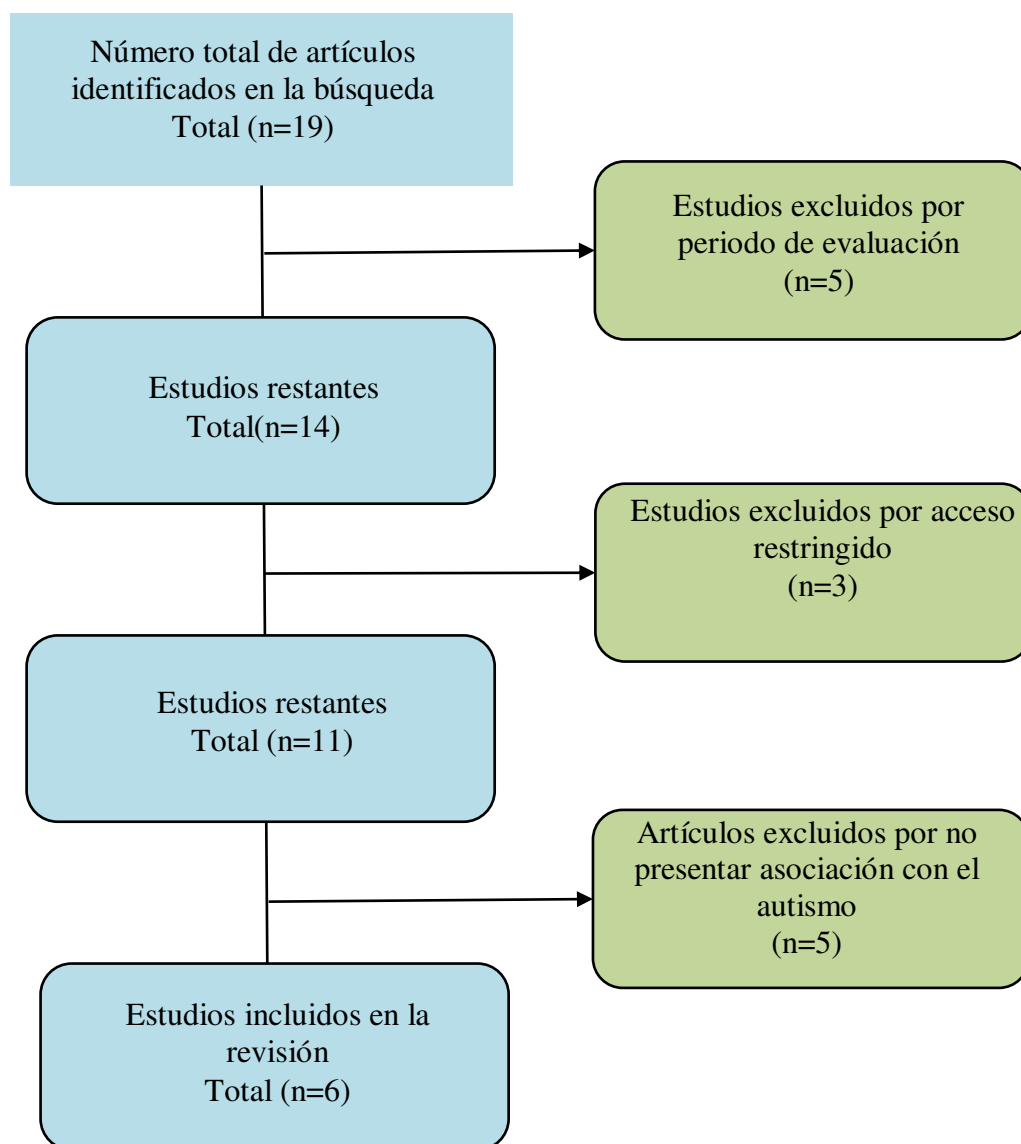
En el presente estudio se incluyó un total de 15 estudios, agrupados de acuerdo al papel de la impronta génica en la región 15q11-q13. Todos los estudios son experimentales, siendo 5 de ellos realizados en ratones modificados y 10 en personas con diagnóstico autista, de igual forma el número de participantes fue muy limitada en la mayoría de estudios, así como su origen, siendo puntos a considerar en la interpretación de resultados, ya que la variabilidad genética entre poblaciones no nos permitiría descartar una alteración génica en la región de interés. Los estudios fueron obtenidos mediante las bases ya señaladas y presentaban una evaluación de las alteraciones en los genes y su asociación con el TEA.

GRÁFICO 1: Proceso de búsqueda en base de datos PUBMED



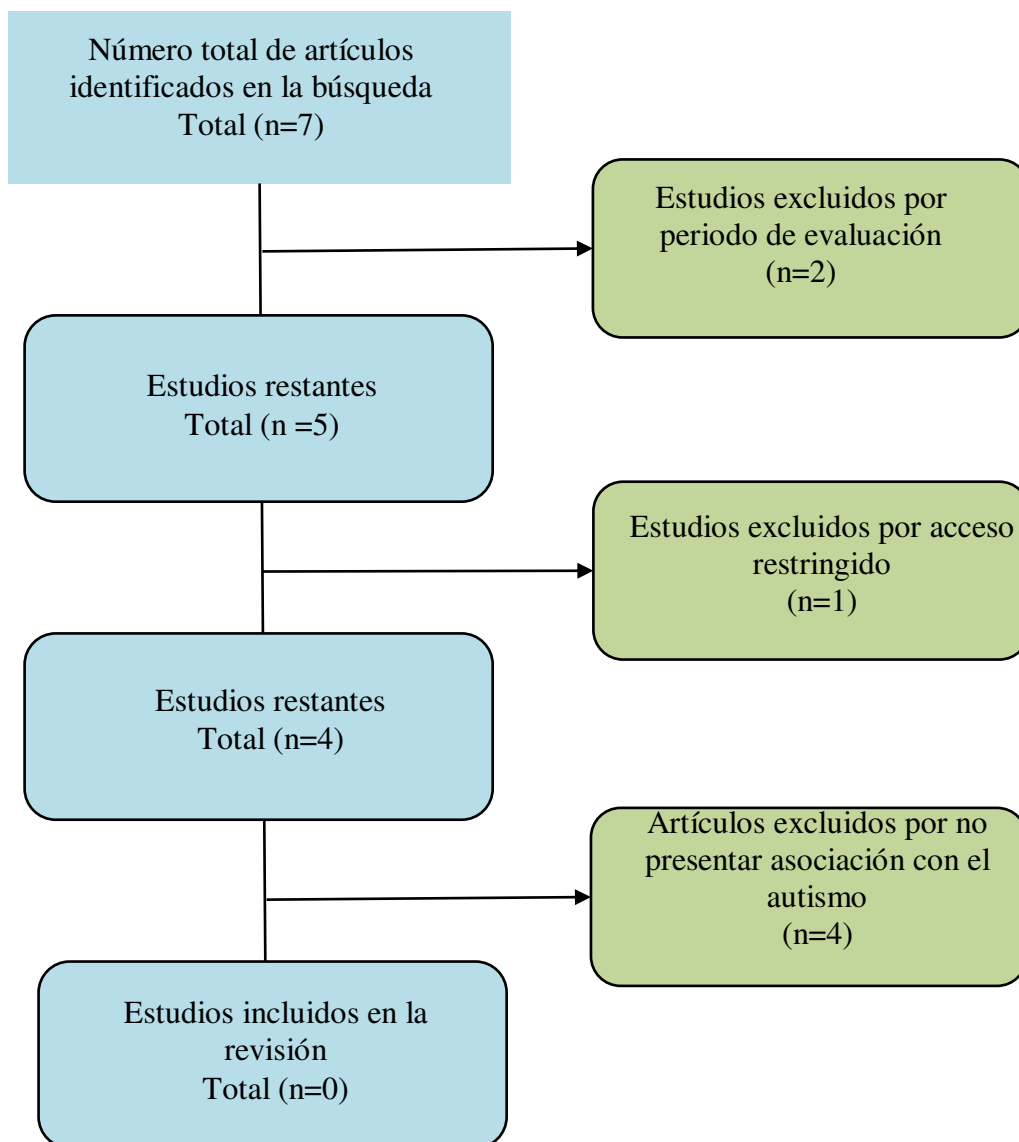
Fuente: Elaboración propia del autor

GRÁFICO 2: Proceso de búsqueda en la base de datos Google académico.



Fuente: Elaboración propia del autor

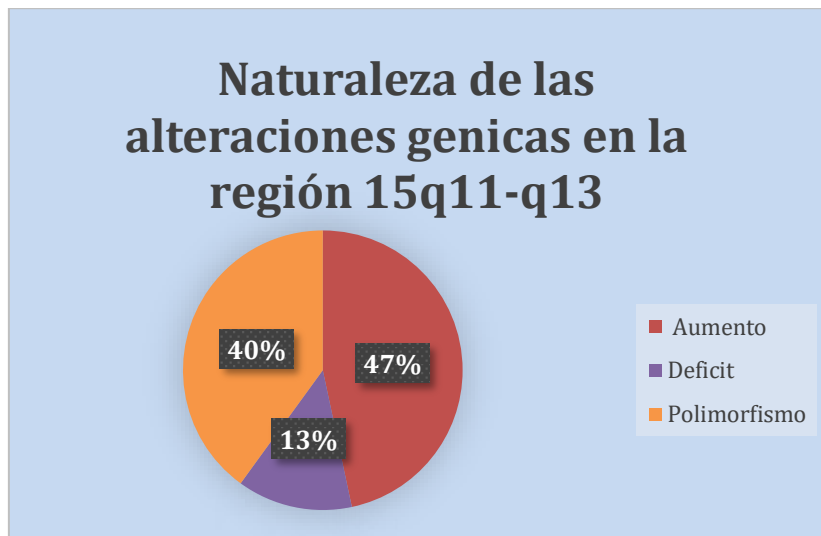
GRÁFICO 3: proceso de búsqueda en la base de datos de Scielo.



Fuente: Elaboración propia del autor

De manera general podemos clasificar las alteraciones de los 15 estudios evaluados en 7 que corresponderían al aumento de la actividad del gen, así sea por sobreexpresión, duplicación o ganancia, 2 alteraciones por déficit o inexpressión del gen y 6 que engloban los polimorfismos y haplotipos en conjunto, como se puede apreciar en el siguiente grafico:

GRAFICO 4: Naturaleza de las alteraciones génicas de la región 15q11-q13



Fuente: Elaboración del autor

IMPRONTA GENICA MATERNA EN LA REGIÓN 15q11-q13

Los genes de origen materno que fueron incluidos en la revisión son UBE3A y ATP10A, de este último no se encontraron estudios que cumplieran con los criterios requeridos para ser integrados.

GEN UBE3A

En cuanto a UBE3A, se encontraron 7 estudios que hacen mención del gen, entre los cuales se trabajó con diferentes poblaciones, 3 de ellos trabajaron con ratones modificados genéticamente que presentaban la alteración en UBE3A, la mayoría concluyó en la asociación significativa que se presenta con el fenotipo autista. El estudio del Lei Xing y colaboradores⁴⁷ evaluó la ganancia específica de UBE3A T503A y si el origen del alelo con la mutación varía el fenotipo autista, debido a que

este gen, según la literatura, se encontraría ligado al origen de mutación en el alelo materno para presentar típicamente el fenotipo autista, sin embargo, si bien los ratones que presentaban la anomalía de origen bialelicos (ambos alelos afectados) y maternos presentaban hiperactividad que aumentó al pasar del tiempo (50 semanas), no se evidenció resultados significativos en las pruebas de déficit social, característica que sí se encontraban presentes en los ratones con esta anomalía en el alelo de origen paterno, cabe agregar, que en ninguno de los tres casos se veía alterado el aprendizaje motor, pero si se hacía mención a que el tiempo establecido pudo ser insuficiente para la evaluación, debido a que en algunos casos cuando se realizaron las pruebas, estas fueron cumplidas en el límite de tiempo, se concluyó que ambos orígenes de los alelos había resultado relevante para evidenciar fenotipos autistas diferentes. Estos resultados fueron concordantes con el estudio en ratones de Vaishnav Krishna y col⁴⁸ donde también se evidencio que las habilidades sociales se vieron comprometidas en ratones con TEA, agregando la comorbilidad de epilepsia. La base de los fenotipos mencionados se debió a lo explicado en el estudio del Natasha Khatri y col⁴⁹, donde se evidencio una sobreexpresión de E6AP, proteína que es producto de UBE3A, esta causa la ubiquitinación y degradación del XIAP, impactando en la calidad de arborización dendrítica del individuo, con un cableado neuronal inadecuado al modificar las dendritas, este dio paso a alteraciones electrofisiológicas, las cuales contribuyeron a la conducta social y cognitiva típica del autismo.

Por otra parte, se encontraron 4 estudios cuya aplicación se dio en personas con la alteración, cabe recalcar que en 2 de ellos se contó con una muestra numerosa a comparación de los estudios en ratones, sin embargo, en ambos casos se recomendó ampliarla aún más y se incorporó un grupo étnico diferente. En el artículo de Xue Zhao y col⁵⁰ no se encontró evidencias de mutaciones en dos variantes rs150331504 y rs71127053, agregando que el polimorfismo rs150331504 T que impactó en el ARNm de UBE3A por lo que sus funciones biológicas se vieron alteradas, otro artículo que respaldó el papel del ARNm de UBE3A es de Emma K. Baker y col⁵¹ con una muestra considerable encontró que el nivel de ARNm de UBE3A se correlacionaban con características autistas presentes en el síndrome de Prader Willy y la habilidad de lenguaje, perceptivo presente en el síndrome de Asperger. Los artículos del 2015 contaba con una sola muestra que respalde sus resultados, el primero de Abdul Noor

y col ⁵², nos presentó a una paciente femenina en la cual se encontró la alteración específica de sobreexpresión de UBE3A con el origen de mutación materna, no mostró alteración en el resto de genes, cuando se realizó un estudio de sus antecedentes familiares, se encontró que de parte de su familia materna, de hasta 4 generaciones atrás, contaba con un gran número de casos con diversos fenotipos neuropsiquiátricos, como los problemas de aprendizaje, ansiedad, depresión, esquizofrenia, autismo, etc. de igual forma, el hecho de que 4 de sus familiares contarán con esta misma duplicación, respalda la información acerca del origen de la mutación y su fenotipo. Por último, el otro estudio de Jason J. Yi y col 2015 ⁵³ se centra en la anomalía encontrada en un niño autista, al revisar sus antecedentes, no se encontró ninguna alteración en sus padres, sin embargo, él presentaba una alteración en la fosforilación en UBE3A T485, esta anomalía concordó con el estudio de ratones ya mencionados, ya que la alteración UBE3A T503A que se evalúa y mostró un resultado significativo sería su equivalente en ratones.

TABLA 2: Genes maternos descritos en la región 15q11-q13

AÑO	Gen de interés mencionado	Característica de la muestra	Asociación
2023	UBE3A	Se tuvieron tres líneas de ratones con mutación de ganancia en UBE3A T503A, cada una presentó un alelo diferente alterado.	. Los ratones HomoT503A y MatT503A presentaron hiperactividad. . Los ratones PaT503A presentaron déficit social.

			. UBE3A T503A no influenciaron en aprendizaje motor.
2020	UBE3A	Se contó con 58 participantes con trastorno en la impronta en el cromosoma 15 y 20 personas control.	Asociación significativa entre los niveles de ARNm de UBE3A en sangre con fenotipo autista.
2020	UBE3A	192 pacientes autistas y 192 controles.	No presentó asociación significativa entre los alelos ni el genotipo rs71127053 y rs150331504 en los pacientes autistas.
2018	UBE3A	Se evaluó el cerebro del modelo de ratón E6AP ASD en diferentes etapas de su desarrollo.	La sobreexpresión de E6AP influyó en la longitud, la cantidad y los filopodios en la arborización dendrítica.

2017	UBE3A	Los ratones transgénicos Ube3a con un aumento de copias del genoma.	En ratones con aumento de Ube3a la capacidad social se vio comprometida asociada a los efectos de las convulsiones.
2015	UBE3A	Paciente femenina con duplicación en la región 15q11.2 que afecta solo a UBE3A.	En la paciente solo se evidenció alteración en el gen UBE3A, encontrando un historial familiar significativo con diversos fenotipos, entre ellos el autismo.
2015	UBE3A	Poblado autista	Se evidencio que la alteración de la fosforilación en UBE3A T485 se encuentra asociada con el autismo.

Fuente: Elaboración del autor

GENES PATERNOS EN LA REGIÓN 15q11-q13 CON IMPRONTA GENICA

Entre los genes de origen paterno de interés, se tiene NDN y MAGEL, contando con 3 estudios encontrados, de los cuales 2 se realizaron en ratones y uno en personas.

NECDIN (NDN)

El gen NDN en el estudio realizado en el 2021 por Kota Tamada y col⁵⁴, se asoció con la regulación del número y maduración de las espinas dendríticas, también se realizaron pruebas de interacción social y alteración de la comunicación, como la vocalización ultrasónica y excitabilidad intrínseca que buscaba evidenciar las características autistas, pero el resultado se consideró no significativo, por otra parte, no se exhibió el papel que podría tener este gen, siendo necesario modificar la dosis de exposición para evaluar su papel, ya que se encontró que eliminando una copia de NDN se pudo disminuir las anomalías multidimensionales.

MAGEL2

El gen MAGEL2 encontramos resultados discordantes, por una parte el estudio de Hamid Meziane y col⁵⁵ realizado en ratones con un silenciamiento de los genes maternos, reconoció como características en ratones machos el déficit social, una reducida capacidad de aprendizaje y memoria en ratones machos adultos, siendo volubles durante su crecimiento, por otra parte, el estudio realizado por Christian P Schaaf y col⁵⁶ en cuatro personas autistas hace mención a que no se ve comprometida ni la memoria ni el aprendizaje, respecto a la mutación, esta es MAGEL2 truncada, es decir, que no cuentan con MAGEL2 funcionalmente expresado, este punto se vería corroborado en parte con que el fenotipo presente es similar al de los ratones knockout. Un punto cuestionable de estos estudios son sus muestras reducidas, por lo que sería necesario ampliarla.

TABLA 3: Genes paternos descritos en la región 15q11-q13

Año	Gen de interés asociado	Característica de la muestra	Asociación
2021	NDN	Ratones con 15q dup Ndn y un número de copias normalizado	En los ratones 15q dup NDN no se asociaron a comportamientos autistas.
2015	MAGEL2	Ratones adultos con deficiencia de MAGEL2	No se evidenció alteraciones significativas en los ratones hembras, sin embargo, en los ratones machos adultos se evidenció un déficit en las relaciones sociales, el aprendizaje y la memoria.
2013	MAGEL2	Cuatro personas con TEA con mutación truncada en el alelo paterno de MAGEL2	Se asoció la mutación en MAGEL2 con el fenotipo del autismo complejo.

			<p>El fenotipo presente es similar al de los ratones knockout MAGEL2</p> <p>El aprendizaje y la memoria no se vieron comprometidos</p>
--	--	--	--

Fuente: Elaboración del autor

GENES BIALÉLICOS EN LA REGIÓN 15q11-q13

En el grupo de genes bialélicos se encontraron a los receptores de GABA, los cuales tienden a presentar polimorfismos en sus subunidades, se contó con 5 estudios que cuentan con etnias muy variadas.

El estudio de Zainab A. y col⁵⁷ nos presentó a GABRG3 rs208129 como un posible biomarcador de susceptibilidad, debido a que se evidenció el genotipo TT en casos graves de TEA, de igual forma, la presencia del alelo T y la ausencia del alelo A, en cuanto al papel de sexo en el estudio, se hizo mención que la mutación no se encontraría ligada a este, de igual forma, se mencionó que la proporción con la que se trabajó (3:1) estaría muy cercana a la expresada en la literatura previa, esta información resultó relevante ya que la proporción de pacientes con TEA diagnosticado, marcó una mayor frecuencia en hombres. La consideración de GABRG3 rs208129 como biomarcador fue respaldado por el artículo de Shuhan Yang y col⁵⁸, el cual incorporó las variantes de GABRB3 rs2081648 y rs1426217, GABRA5 rs35586628 y GABRG3 rs208129, encontrando asociación significativa de GABRB3 rs2081648, GABRA5 rs35586628 y GABRG3 rs208129 con características autistas como interacción social, la imitación, nivel de actividad, etc. Cabe resaltar que se conformó haplotipos de las mismas variantes que se encontraron en la muestra con TEA, proponiendo el papel que

tendría la alteración combinada de genes, en cuanto al genotipo TT en comparación con TC, ambos de GABRB3 rs2081648 presentaba anomalías de respuesta visual, por su parte, el genotipos CC y TT de GABRA5 rs35586628 presentaban mayor dificultad en la comunicación verbal que los del genotipo CT, el genotipos TA y TT presente en GABRG3 rs208129 a comparación con el genotipo AA tienden a tener dificultad en comportamiento imitativo y nivel de actividad. En el estudio de Pallabi Adak y col⁵⁹ también encontramos asociación en el polimorfismo GABRG3 rs208129 junto a otras variantes genéticas, sin embargo esta no mostró resultados significativos, el estudio abarca las subunidades del receptor GABA A como GABRB3 (rs4906902, rs7171660), GABRG3 (rs208129, rs140679), GABRA5 (rs 140681), al realizar la evaluación solo se encontró asociación significativa con el TEA en rs4906902G y 140679T, en cuanto a la etiología, se evidencio que la presencia del alelo G se encontraría ligado con las relaciones interpersonales, el uso del cuerpo y la comunicación, de igual forma y como en el estudio anterior, la presencia del alelo T caracterizaría un peor sentido del gusto, actividad y tacto, por otra parte la presencia del alelo A se asoció a un menor riesgo en la alteración del uso del cuerpo. Un punto que corroboró este estudio es el carácter hereditario del TEA en su población masculina, sin embargo, la ampliación de su muestra es un problema recurrente. El estudio de Linyan Wang y col⁶⁰ se mencionó la variante rs7180500 de GABRG3 y el alelo C como una variante de riesgo, al igual que el alelo G en rs4906902 de GABRB3 es considerado un indicador de riesgo, en lo cual concordó con los resultados de Pallabi Adak, por el contrario, rs4906771 de ATP10A en el alelo C era considerado una variante protectora, se identificaron variantes en su población autista 2 en GABRG3 y 6 en GABRB3 presentes en la muestra una vez ampliada.

Por último, el estudio de Hanoof Al-Otaish y col⁶¹ evaluó el nivel plasmático de GABA concluyó que GABA podría jugar un papel importante como biomarcador, al encontrarse significativamente elevado en los casos de pacientes con TEA, al realizar su análisis en ROC, el gráfico mostró un valor cercano a 1, por lo que sería confiable, de igual forma se hizo mención a que tendría una especificidad de 86.8% y una sensibilidad de 82.5%.

TABLA 4: Genes bialelicos descritos en la región 15q11-q13

Año	Gen de interés asociado	Características de la muestra	Asociación
2022	Receptor GABAA (GABRG3)	60 niños con diagnóstico de TEA y 60 niños sanos (controles)	<p>El polimorfismo de GABRG3 rs208129 sería un biomarcador de susceptibilidad del TEA en la población estudiada.</p> <p>El género no fue significativo en las alteraciones genéticas en el gen del estudio.</p>
2021	<p>Variantes de la subunidad del receptor GABA A:</p> <p>1. GABRB3 (rs4906902 y rs7171660)</p> <p>2. GABRG3 (rs208129 y rs140679)</p> <p>3. GABRA5 (rs 140681)</p>	<p>Población de Bengala Occidental, India:</p> <p>-192 niños con TEA - 184 controles</p>	<p>- rs4906902 G y el rs140679 T evidenciaron un riesgo significativo hacia el TEA</p> <p>- rs7171660 y rs140679 presentaron sesgo de transmisión familiar</p>

			- los alelos rs 208129 y rs 140681 no fueron significativos
2018	GABA	40 niños con TEA 38 niños controles	-Resultado elevado significativo de GABA, glutamato/glutamina y resultado significativo disminuido de glutamina y glutamato / GABA en niños con TEA - Papel de GABA como potencial biomarcador
2018	GABRG3	512 niños autistas 575 controles	- En la variante rs201602655 en GABRG3 se evidenció asociación significativa con el autismo, también se encontró la variante rs201427468, sin embargo, no fue significativa
2017	GABRB3 (rs2081648 y rs1426217)	99 pacientes con TEA 231 controles	Se evidencio características de TEA en las variables GABRB3 rs2081648,

	GABRA5 (rs35586628) GABRG3 (rs208129)		GABRA5 rs3558662 y GABRG3 rs208129
--	--	--	---------------------------------------

Fuente: Elaboración del autor

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

IMPRONTA GENICA MATERNA EN LA REGIÓN 15q11-q13

Cuando se realizó la selección de artículos no se identificó estudios acerca del papel de ATP10 que cumpliera con todos los criterios, pero este gen si cuenta con estudios previos que evalúan su papel en el autismo, su asociación no se ha evidenciado directamente, sin embargo, sí se ha encontrado resultados significativos al asociarse a características autistas en la mayoría de estudios como lo señalan Lei Xing y col, Vaishnav Krishna y col, Natasha Khatri y col, por lo que se recomienda seguir con estudios más amplios, se tienen estudios previos como el de Soo-Jeong kim y col⁶², quienes evaluaron la asociación familiar de ATP 10 C haciendo uso de 14 marcadores, se identificaron 24 polimorfismos, 22 eran SNP, 8 presentes en exones, de los cuales 5 no eran sinónimos, de igual forma, se identificaron 3 SNP en la región flanqueante 5 aun cuando la asociación no fue significativa con el autismo. Por otra parte, en el estudio de Luisa Strike y col⁶³ se evaluó por medio de marcadores tanto el gen UBE3A Y ATP10A en 79 pacientes, se concluye con la asociación significativa de la región psicomotora y la región intergenica de ambos genes, en cuanto a ATP10A, no se encontraron estudios actuales que cumplieran con los criterios, sin embargo, aun cuando el gen no tiene una asociación directa, sus cuatro marcadores evidenciaron una asociación significativa con el retraso de la palabra (41% de pacientes), para resultados más precisos se recomendó aumentar la cantidad de marcadores. El Nurmi y col⁶⁴ analizó 29 SNP que abarcan los genes UBE3A Y ATP 10 C, en el caso de UBE3A no se encontró asociación significativa, mientras que en ATP 10 C, se evidenció asociación en dos SNP en ATP 10 C.

El gen UBE3A por otra parte presentó otras áreas de igual impacto en el fenotipo autista como Luisa strike y col⁶³ concluye un locus de susceptibilidad del autismo en la región de UBE3A con su marcador D15S2S, por otra parte, también se han presentado estudios previos como el de J Veenstra-VanderWeele y col⁶⁵ que no identificaron ninguna mutación funcional en los 10 sujetos autistas, sin embargo, sí se encontraron polimorfismos, los resultados pudieron verse afectados por la muestra y la naturaleza materna que presentan los desequilibrios, los polimorfismo y su identificación son un punto a ampliar, por lo que sería oportuno el análisis del polimorfismo rs150331504 que según lo observado en el estudio de Xue Zhao sí

guardería relación significativa, al igual que la anomalía en Jason J y col , Lei Xing y col, es decir UBE3A T503A, la cual se encuentra presente en ambos estudios con resultados significativos.

En cuanto al fenotipo autista, evidenciamos diferencias según el origen de la alteración Lei Xing y rasgos generales indistintamente Vaishnav Krishna y col. Smith Stephen y col⁶⁶ evaluaron el impacto en el fenotipo autista que tiene el aumento de la dosis de UBE3A en ratones tanto jóvenes como adultos, evidenciando en ratones con triple dosis de UBE3A las conductas repetitivas y al igual que en los estudios Lei Xing y col, Vaishnav Krishna y col, aunque en este caso no se consideró el origen de la anomalía, cabe resaltar que los ratones con la dosis duplicado solo también tenían comprometida la conducta social pero de una forma más limitada, sin embargo en los estudios Lei Xing y col, Vaishnav Krishna y col, Natasha Khatri y col no se evaluó en base a la cantidad de UBE3A afectada, en ambos casos se ve comprometida la vocalización ultrasónica, siendo esta una forma de evaluar su comunicación.

Por otra parte, otro elemento que también se ha incluido en la asociación con el autismo el ARNm de UBE3A el cual altera las funciones biológicas y se encuentra asociado al autismo en Xue Zhao y col, Emma Barker y col , el estudio de Jeremy Valluy y col⁶⁷ también asocia el papel del ARNm con el autismo, al tener un papel preventivo en el crecimiento de las dendritas y la maduración de la columna vertebral, estas características van de la mano con Natasha Khatri y col, en el que se observan cambios morfológicos en las neuronas. Cabe resaltar para el gen UBE3A se tiene un numero considerables de estudios que trabajo con ratones modificados, información a tener en cuanto al compararlo con los estudios trabajados en ratones

IMPRONTA GENICA PATERNA EN LA REGIÓN 15q11-q13

En el caso de los genes afectados por la impronta genética de la región y transcripción paterna se tiene a Necdin (NDN) y MAGEL, al igual que en el caso anterior la interpretación de los estudios debe tener en cuenta la naturaleza de la muestra. En cuanto al gen NDN no se encontró asociación específica de parte de las características autistas en el estudio encontrado, sin embargo, su papel como regulador de las dendritas, así como su número y maduración tiene ciertas discrepancias con el estudio

de Sebastien Lei Xing y col, Vaishnav Krishna y col Zanella y col⁶⁸ quienes evaluaron las deficiencias de NDN encontrando que interfiere en el metabolismo, la morfología en vesículas de serotonina y la función de las neuronas serotoninérgicas medulares, sin embargo, no se ve comprometido el número de ellas como en el estudio de Kota Tamada y col, otro punto a explorar sería la correlación que tiene este gen con los receptores de GABA, se tiene un estudio previo de Takaaki Kuwajima y col⁶⁹ quienes respaldan por medio de un estudio en ratones con deficiencia de NDN, el impacto que tiene la deficiencia de NDN en la población de neuronas neocorticales con GABA, que resulta ser importante, ya que, los receptores de GABA también se encuentran implicados en el fenotipo autista.

En el caso de MAGEL el estudio de Kota Tamada y col evidencio características autistas como deficiencia social, dificultad en la memoria y aprendizaje en la muestra de ratones machos, de igual forma, estudios como el de Fountain y col⁷⁰ señalan en sus resultados la falta de interés por la novedad social y la reducción del estrés, en este estudio también se trabajó con ratones knockout Magel2. Por otra parte, estudios como el de Laura Caccialupi y col⁷¹ muestra la asociación por carencia del gen con la anomalía en la respuesta sensoriales en ratones neonatales, específicamente estímulos fríos aun con la función termorreguladora activa, si bien estas respuestas atípicas podrían interpretarse como una característica temprana autista, no se ha encontrado estudios que evalúen directamente su asociación con MAGEL.

GENES BIALÉLICOS EN LA REGIÓN 15q11-q13

Los genes de expresión bialelica que no se ven afectados con la impronta genética de la región son los genes de la subunidad del receptor GABA A, siendo de principal interés GABRB3, GABRA5 y GABRG3, en ellos se realizan evaluaciones de los polimorfismos asociados con el autismo, se ha encontrado un papel repetitivo en los resultados de GABRG3 rs 208129, con 3 artículos que lo mencionan dentro de su marco de estudio, siendo 2 de ellos resultados favorables con su asociación al autismo, el tercero por otra parte no encontró asociación significativa aun cuando estuvo presente el polimorfismo, hay que tener en cuenta que en el caso de este estudio la

población es de la India, siendo la variabilidad genética, una posible causa de los resultados variados, de la misma forma la variante GABRB3 rs4906902 ha evidenciado en 2 estudios que respaldan su papel en la asociación con el autismo, se tiene un bagaje de polimorfismos amplio también asociados, sin embargo, los mencionados son los de mayor presencia en la literatura recopilada.

El gen GABRB3 presenta estudios que de forma general corroboran su asociación con el autismo a través del temperamento del ganado como en el estudio de Roy castilla y col. Si bien es cierto, la información recopilada se centró en la presencia de los polimorfismos, apoyado en estudios previos como el de Ernesto Solís y col que identifica 4 polimorfismo de nucleótido simple (SNP) en una población de 18 pacientes autistas, no se encontraron resultados que plantean el déficit del gen GABRB3, como si se da en el caso de Timothy De Lorey y col, en este se observó dificultades significativas en la actividad exploratoria, atención no selectiva y el comportamiento social, este último también resulta afectado en el polimorfismo del mismo gen descrito por Shuhan Yang y col. De igual forma, otro estudio de De Lorey y col evaluaron la pérdida o reducción del mismo gen, observándose características autistas como la dificultad de aprendizaje, memoria y habilidades motoras, junto a la hiperactividad y el ciclo de descanso alterado. Sin embargo, B Salmón y col no llegó a evidenciar desequilibrios ni vínculos con el autismo al evaluar un locus candidato en GABRB3, al igual que Manijeh Mahdavi y col, concluyen que no se evidenció resultados significativos en los diferentes SNP de los genes de interés del receptor GABA y el autismo, señalando incluso de forma específica GABRB3 rs2081648, polimorfismo que brindaba resultados significativos para Shuhan Yang y col, de la misma forma, Ashley-Koch y col no evidencio marcadores individuales significativos y si bien se enfocó en el papel de la interacción gen-gen en los genes del receptor GABA, los resultados tampoco resultados significativos en el riesgo de autismo. Otro estudio con resultados de haplotipos fue el de Pronto Ae Kim y col quienes encuentran asociación significativa en un haplotipo de los marcadores que trabajaron en el gen GABRB3, sin embargo, al evaluarlo de manera de manera global, no resultó ser significativo para su relación con el TEA.

Por otra parte, también se tienen estudios previos como el de M. Melond y col que respaldan la asociación de dos polimorfismos de un solo nucleótido con el gen GABRG3 en el autismo, la muestra constó de 226 familias y se trabajó con 16 polimorfismos evaluados en los 3 genes principales, Por otra parte, el estudio de Pallabi Adak y col no considera GABRG3 rs208129 significativo en relación al autismo, sin embargo, el estudio de Zainab Ali y col llega a concluir en su estudio que este polimorfismo es un marcador de vulnerabilidad genética para el autismo, cabe recalcar, que el estudio se dio en una población de árabes iraquíes, por lo que su resultado es específico para esta población.

5.1 CONCLUSIONES

En el presente trabajo hemos abordado el objetivo de describir las anomalías génicas en la región 15q11-q13 que estén asociadas al autismo, por lo que las conclusiones se basan en los siguientes puntos claves:

- La naturaleza mas frecuente de alteraciones en la región de estudio 15q11-q13 son los polimorfismos y el aumento de la actividad de los genes recopilados.
- La revisión reveló en cuanto a los genes afectados por la impronta materna, ATP 10A no presenta estudios actuales que comprueben su asociación con el autismo, sin embargo, si presenta asociación a ciertas características típicas de autismo, en el caso de UBE3A se tienen estudios que respaldan tanto una anomalía funcional y la presencia de polimorfismo asociados al autismo, cabe resaltar que la alteración UBE3A T503A resulto presente en dos estudios, siendo la de mayor interés.
- En cuanto a los genes de origen paterno afectadas con la impronta génica de la región, NDN no evidencio estudios que respaldan su asociación directa con el autismo, más si con sus características. En el caso de MAGEL2 la asociación con el autismo no se encuentra esclarecida, variando las características autistas con las cuales estaría comprometida.

- Los genes receptores de GABA A, han presentado en gran medida polimorfismos asociados, siendo los de mayor relevancia y constancia GABRG3 rs 208129 y GABRB3 rs4906902, llegando a ser considerados marcadores de riesgo.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda indagar y ampliar los marcadores de búsqueda para la asociación de ATP10 y el autismo antes de descartar su asociación con el autismo.
- En el caso de NDN, sería concerniente modificar la dosis de exposición para evaluar su asociación con el autismo e investigar acerca de su relación con GABA y su implicación con sus receptores.
- Es necesario seguir ampliando el estudio de polimorfismo de los receptores de GABA A y su asociación con el autismo, siendo los de mayor interés actual GABRG3 rs 208129 y GABRB3 rs4906902, de igual forma, estudiar su déficit y la asociación gen-gen en el receptor GABA A.
- Para futuros estudios es recomendable abarcar poblaciones más diversas en cuanto a su origen y número para corroborar del todo el impacto del gen.
- Sería preciso indagar en cuanto al fenotipo autista según el origen de la anomalía, siendo la de origen paterno la de menor estudios encontrados.
- Para la evaluación más completa de las características autistas en el caso de trabajarse con ratones, sería recomendable ampliar el tiempo de evaluación, ya que en algunos estudios no fueron del todo concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. OMS | Autismo [Internet]. 30 de marzo de 2022. World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á, Mayoral F, Rapado M, Peciña M, et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol*. septiembre de 2016;16(3):266-75.
3. Hervás Zúñiga A, Rueda Bárcena I. Alteraciones de conducta en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2018;66(S01):31.
4. Thinking autism, Treatment Plus, ESPA Research. Comorbilidades médicas en los trastornos del espectro autista. julio del 2014. :17.
5. Velarde-Incháustegui Myriam, Ignacio-Espíritu María Elena, Cárdenas-Soza Aland. Diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista-TEA, adaptándonos a la nueva realidad, Telesalud. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2021 Jul [citado

2022 Oct 31] ; 84(3): 175-182. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972021000300175&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v84i3.4034>.

6. Montagut Asunción Maite, Mas Romero Rosa María, Fernández Andrés María Inmaculada, Pastor Cerezuela Gemma. Influencia del sesgo de género en el diagnóstico de trastorno de espectro autista: una revisión. *Escritos de Psicología*. 2018 citado 2023 Jul 05 ; 11(1): 42-54. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1989-38092018000100005&lng=es.
<https://dx.doi.org/10.5231/psy.writ.2018.2804>.

7. Albores-Gallo Lilia, Hernández-Guzmán Laura, Díaz-Pichardo Juan Antonio, Cortes-Hernández Beatriz. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo: Una discusión. *Salud Ment* 2008 Feb [citado 2022 Oct 31] ; 31(1): 37-44. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000100006&lng=es.

8. Alison Mcinnes L.. Una revisión de la genética del autismo. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2002 Dic [citado 2022 Oct 31] ; (84): 13-24. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352002000400002&lng=es.

9. IBECS-Rendimiento del estudio diagnóstico del autismo. La aportación de la neuroimagen, las pruebas metabólicas y los estudios genéticos; *Diagnostic*

yield in studies of autism. The contribution made by neuroimaging, metabolic tests and genetic studies [Internet]. [citado 31 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=IBECS&lang=e&nextAction=lnk&exprSearch=149115&indexSearch=ID>

10. Abrahamson V, Zhang W, Wilson PM, et al. Realist evaluation of Autism ServiCe Delivery (RE-ASCeD): which diagnostic pathways work best, for whom and in what context? Findings from a rapid realist review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e051241. Published 2021 Dec 14. doi:10.1136/bmjopen-2021-051241
11. Styles M, Alsharshani D, Samara M, et al. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020;25(9):1682-1717. Published 2020 Jun 1. doi:10.2741/4873
12. Meghan Styles, Dalal Alsharshani, Muthanna Samara, Mohammed Alsharshani, Azhar Khattab, M Walid Qoronfleh, Nader Al-Dewik. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2020, 25(9), 1682–1717. <https://doi.org/10.2741/4873>
13. Chen CP, Chern SR, Wu PS, Chen SW, Wu FT, Wang W. Molecular cytogenetic characterization of a de novo chromosome 1q41-q42.11 microdeletion of paternal origin in a 15-year-old boy with mental retardation, developmental delay, autism and congenital heart defects. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(2):341-344. doi:10.1016/j.tjog.2021.01.013

14. Leblond CS, Le TL, Malesys S, Cliquet F, Tabet AC, Delorme R, et al. Operative list of genes associated with autism and neurodevelopmental disorders based on database review. *Mol Cell Neurosci.* 2021;113:103623.

15. Loureiro LO, Howe JL, Reuter MS, et al. A recurrent SHANK3 frameshift variant in Autism Spectrum Disorder. *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):91. Published 2021 Nov 4. doi:10.1038/s41525-021-00254-0

16. Trost B, Engchuan W, Nguyen CM, et al. Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism. *Nature.* 2020;586(7827):80-86. doi:10.1038/s41586-020-2579-z

17. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485(7397):237-241. Published 2012 Apr 4. doi:10.1038/nature10945

18. Alcalá Gustavo Celis, Ochoa Madrigal Marta Georgina. Trastorno del espectro autista (TEA). *Rev. Fac. Med. (Méx.)* . 2022 ; 65(1): 7-20. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422022000100007&lng=es. Epub 30-Mar-2022. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2022.65.1.02>

19. Zalaquett D, Schönstedt M, Angeli M, Herrerra C, Moyano A. Fundamentos de la intervención temprana en niños con trastornos del espectro autista. *Rev Chil Pediatría.* marzo de 2015;86(2):126-31

20. Reynoso C, Rangel MJ, Melgar V. Autism spectrum disorder: Etiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(2):214-22
21. Nahmod Maia. ¿Hacia una epidemia del autismo?: Entre historias celebratorias y estudios críticos. *Rev. Psicol. Saúde* . 2017 Ago [citado 2023 Jul 08] ; 9(2): 61-76. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2017000200005&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v9i2.517>
22. Tamar Silva Claudia, Contreras Nora Constanza, Fonseca Dora Janeth. Utilidad de la citogenética en la medicina actual Visión histórica y aplicación. *Acta Med Colomb [Internet]*. diciembre de 2008 [consultado el 31 de octubre de 2022]; 33(4): 309-316. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482008000400009&lng=en.
23. Gupta AR, State MW. Autismo: genética. *Braz J Psychiatry*. mayo de 2006;28:s29-38
24. Blanco Pérez, Irenia, Mitjans Torres, María del Carmen, Miñoso Pérez, Sahily, & Socarrás Gómez, Ada. (2013). Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 17(6), 130-139. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600013&lng=es&tlng=es

25. Huamán G M, Quiroga de Michelena MI, St. Martin B, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. Rev peru ginecol obstet (En línea) . 2016;269–77. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-991504>
26. Gómez SV. ESTUDIO DE VARIANTES ESTRUCTURALES DEL GENOMA HUMANO ASOCIADAS A TRASTORNOS DEL NEURODASARROLLO [Internet]. Universidad Autónoma de Barcelonabajo; 2016. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/400662/svg1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
27. Hernándezi DQ, Paulina D, Lantigua A, Ii C. Epigenética y trastornos del espectro autista. / Trastornos del espectro autista y epigenéticos [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 2 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhospsihab/hph-2013/hph131o.pdf>
28. Cala Hernández Odilkys, Licourt Otero Deysi, Cabrera Rodríguez Niurka. Autismo: una aproximación a su diagnóstico y genética. Rev. Ciencias Médicas febrero de 2015; 19(1): 157-178. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000100019&lng=es

29. Varela-González DDM, Ruiz-García DM, Vela-Amieva DM, Munive-Baez DL, Hernández-Antúnez DBG. Conceptos actuales sobre la etiología del autismo. 2011
30. Lopez SJ, Segal DJ, LaSalle JM. UBE3A: An E3 Ubiquitin Ligase With Genome-Wide Impact in Neurodevelopmental Disease. *Front Mol Neurosci.* 4 de enero de 2019;11:476.
31. Sun J, Baudry M, Bi X. Novel neurobiological roles of UBE3A. *Oncotarget.* 5 de febrero de 2017;8(8):12548-9.
32. Patak J, Gilfert J, Byler M, Neerukonda V, Thiffault I, Cross L, et al. MAGEL2-Related Disorders: A study and case series. *Clin Genet.* diciembre de 2019;96(6):493-505
33. Lee S, Kozlov S, Hernandez L, Chamberlain SJ, Brannan CI, Stewart CL, et al. Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader–Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet.* 22 de julio de 2000;9(12):1813-9.
34. Yoshikawa K. Necdin: A purposive integrator of molecular interaction networks for mammalian neuron vitality. *Genes Cells.* septiembre de 2021;26(9):641-83.
35. Kuwajima T, Nishimura I, Yoshikawa K. Necdin Promotes GABAergic Neuron Differentiation in Cooperation with Dlx Homeodomain Proteins. *J Neurosci.* 17 de mayo de 2006;26(20):5383-92.
36. Ribeiro Ilda Patrícia, Freitas Manuela, Oliva-Teles Natália. As Perturbações do Espectro do Autismo: Avanços da Biologia Molecular. *Nascer e Crescer [Internet].* 2013 Mar [citado 2023 Ago 15]; 22(1): 19-24. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542013000100004&lng=pt.
37. Solís-Añez Ernesto, Delgado-Luengo Wilmer, Hernández María Luisa. Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica: Revisión.

Invest. clín [Internet]. 2007 Dic [citado 2023 Ago 15] ; 48(4): 529-541.
Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332007000400012&lng=es.

38. Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA System Dysfunction in Autism and Related Disorders: From Synapse to Symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*. octubre de 2012;36(9):2044-55.

39. Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Frías ML. Resumen de la evolución de las técnicas de citogenética y genética molecular para la identificación de las alteraciones genéticas del desarrollo embrionario. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de noviembre de 2010;36(9):520-5.

40. Lavaut Sánchez Kalia, Hernández Aguilar Norbelys, Ruiz Moleón Vera. Hibridación in situ fluorescente: herramienta en el diagnóstico de las hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016 Mar; 32(1): 99-109. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000100009&lng=es.

41. Rodríguez Martínez Raúl, Suescún Otero Gina. Aplicaciones e inconvenientes de la técnica Hibridación in situ Fluorescente (FISH) en la identificación de microorganismos. *Salud, Barranquilla*. mayo de 2013 ; 29(2): 327-340. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522013000200017&lng=en.

42. Shaffer, L.G.; Bejjani, B.A. (2006). Medical applications of array CGH and the transformation of clinical cytogenetics. *Cytogenetic and Genome Research*, 115(3-4), 303–309. doi:10.1159/000095928

43. de J. Integración de Haplotipos al Modelo Conceptual del Genoma Humano utilizando la Metodología SILE.
44. Dyce Gordon Elisa. Impronta genómica. AMC . 1999 Ago; 3(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02551999000400011&lng=es.
45. OSPINA-DUQUE J, OCHOA L, GARCÍA J, LÓPEZ C, CALLE J, CARVAJAL L et al . LOCI GENÉTICOS ASOCIADOS AL TRASTORNO BIPOLAR ESTUDIOS EN POBLACIÓN COLOMBIANA. rev.colomb.psiquiatr. 2001 Sep; 30(3): 239-248. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502001000300003&lng=en.
46. Maulen Nancy P., Cifuentes O. Lucía. Polimorfismos genéticos asociados con la inmunidad innata y la susceptibilidad genética a la tuberculosis. 2018 ; 34(4): 226-235. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482018000400226&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482018000400226>.
47. Xing L, Simon JM, Ptacek TS, Yi JJ, Loo L, Mao H, et al. Autism-linked UBE3A gain-of-function mutation causes interneuron and behavioral phenotypes when inherited maternally or paternally in mice. Cell Rep. 25 de julio de 2023;42(7):112706.

48. Krishnan V, Stoppel DC, Nong Y, Johnson MA, Nadler MJS, Ozkaynak E, et al. Autism gene Ube3a and seizures impair sociability by repressing VTA Cbln1. *Nature*. 23 de marzo de 2017;543(7646):507-12
49. Khatri N, Gilbert JP, Huo Y, Sharaflari R, Nee M, Qiao H, et al. The Autism Protein Ube3A/E6AP Remodels Neuronal Dendritic Arborization via Caspase-Dependent Microtubule Destabilization. *J Neurosci*. 10 de enero de 2018;38(2):363-78.
50. Zhao X, Zhang R, Yu S. Mutation screening of the UBE3A gene in Chinese Han population with autism. *BMC Psychiatry*. 11 de diciembre de 2020;20:589.
51. Baker EK, Butler MG, Hartin SN, Ling L, Bui M, Francis D, et al. Relationships between UBE3A and SNORD116 expression and features of autism in chromosome 15 imprinting disorders. *Transl Psychiatry*. 29 de octubre de 2020;10:362.
52. Noor A, Dupuis L, Mittal K, Lionel AC, Marshall CR, Scherer SW, et al. 15q11.2 Duplication Encompassing Only the UBE3A Gene Is Associated with Developmental Delay and Neuropsychiatric Phenotypes. *Hum Mutat*. 2015;36(7):689-93.

53. Yi JJ, Berrios J, Newbern JM, Snider WD, Philpot BD, Hahn KM, et al. An autism-linked mutation disables phosphorylation control of UBE3A. *Cell*. 13 de agosto de 2015;162(4):795-807.
54. Tamada K, Fukumoto K, Toya T, Nakai N, Awasthi JR, Tanaka S, et al. Genetic dissection identifies *Necdin* as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. *Nat Commun*. 1 de julio de 2021;12:4056.
55. Meziane H, Schaller F, Bauer S, Villard C, Matarazzo V, Riet F, et al. An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for *Magel2*, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biol Psychiatry*. 15 de julio de 2015;78(2):85-94
56. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet*. noviembre de 2013;45(11):1405-8.
57. Ali ZA, Yasseen AA, McAllister KA, Al-Dujaili A, Al-Karaqully AJ, Jumaah AS. SNP-PCR genotyping links alterations in the GABAA receptor (*GABRG3*: rs208129) and *RELN* (rs73670) genes to autism spectrum disorder among paediatric Iraqi Arabs. *Mol Biol Rep*. 2022;49(7):6019-28.
58. Yang S, Guo X, Dong X, Han Y, Gao L, Su Y, et al. GABAA receptor subunit gene polymorphisms predict symptom-based and developmental deficits in Chinese Han children and adolescents with autistic spectrum disorders. *Sci Rep*. 12 de junio de 2017;7(1):3290.

59. Adak P, Sinha S, Banerjee N. An Association Study of Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Variants and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* noviembre de 2021;51(11):4043-53.
60. Wang L, Li J, Shuang M, Lu T, Wang Z, Zhang T, et al. Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. *Transl Psychiatry.* 14 de agosto de 2018;8:152.
61. Wang L, Li J, Shuang M, Lu T, Wang Z, Zhang T, et al. Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. *Transl Psychiatry.* 14 de agosto de 2018; 8:152.
62. Kim SJ, Herzing LBK, Veenstra-VanderWeele J, Lord C, Courchesne R, Leventhal BL, et al. Mutation screening and transmission disequilibrium study of ATP10C in autism. *Am J Med Genet.* 8 de marzo de 2002;114(2):137-43.
63. Guffanti G, Strik Lievers L, Bonati MT, Marchi M, Geronazzo L, Nardocci N, et al. Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A. *Psychiatry Res.* 30 de enero de 2011;185(1-2):33-8.
64. Nurmi EL, Amin T, Olson LM, Jacobs MM, McCauley JL, Lam AY, et al. Dense linkage disequilibrium mapping in the 15q11-q13 maternal expression

domain yields evidence for association in autism. *Mol Psychiatry*. junio de 2003;8(6):624-34, 570.

65. Veenstra-VanderWeele J, Gonen D, Leventhal BL, Jr EC. Mutation screening of the UBE3A /E6-AP gene in autistic disorder. *Mol Psychiatry*. enero de 1999;4(1):64-7.

66. Smith SEP, Zhou YD, Zhang G, Jin Z, Stoppel DC, Anderson MP. Increased Gene Dosage of Ube3a Results in Autism Traits and Decreased Glutamate Synaptic Transmission in Mice. *Sci Transl Med*. 5 de octubre de 2011;3(103):103ra97.

67. Valluy J, Bicker S, Aksoy-Aksel A, Lackinger M, Sumer S, Fiore R, et al. A coding-independent function of an alternative Ube3a transcript during neuronal development. *Nat Neurosci*. mayo de 2015;18(5):666-73.

68. Zanella S, Watrin F, Mebarek S, Marly F, Roussel M, Gire C, et al. Necdin Plays a Role in the Serotonergic Modulation of the Mouse Respiratory Network: Implication for Prader-Willi Syndrome. *J Neurosci*. 13 de febrero de 2008;28(7):1745-55.

69. Kuwajima T, Hasegawa K, Yoshikawa K. Necdin promotes tangential migration of neocortical interneurons from basal forebrain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 10 de marzo de 2010;30(10):3709-14.

70. Fountain MD, Tao H, Chen CA, Yin J, Schaaf CP. Magel2 knockout mice manifest altered social phenotypes and a deficit in preference for social novelty. *Genes Brain Behav.* julio de 2017;16(6):592-600.
71. Prato LCD, Abdallah D, Point V, Schaller F, Pallesi-Pocachard E, Montheil A, et al. Intranasal oxytocin administration rescues neonatal thermo-sensory deficit in mouse model of Autism [Internet]. *bioRxiv*; 2021 [citado 28 de diciembre de 2023]. p. 869487. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/869487v2>
72. Costilla R, Kemper KE, Byrne EM, Porto-Neto LR, Carneiro R, Purfield DC, et al. Genetic control of temperament traits across species: association of autism spectrum disorder risk genes with cattle temperament. *Genet Sel Evol GSE.* 26 de agosto de 2020;52(1):51.
73. Solís-Añez E, Delgado-Luengo W, Borjas-Fuentes L, Zabala W, Arráiz N, Pineda L, et al. Análisis molecular del gen GABRB3 en pacientes con autismo: Estudio exploratorio. *Investig Clínica.* junio de 2007;48(2):225-42.
74. DeLorey TM, Sahbaie P, Hashemi E, Homanics GE, Clark JD. Gabrb3 gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 5 de marzo de 2008;187(2):207-20.

75. DeLorey TM, Handforth A, Anagnostaras SG, Homanics GE, Minassian BA, Asatourian A, et al. Mice Lacking the $\beta 3$ Subunit of the GABAA Receptor Have the Epilepsy Phenotype and Many of the Behavioral Characteristics of Angelman Syndrome. *J Neurosci*. 15 de octubre de 1998;18(20):8505-14.
76. Salmon B, Hallmayer J, Rogers T, Kalaydjieva L, Petersen PB, Nicholas P, et al. Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet*. 15 de octubre de 1999;88(5):551-6.
77. Mahdavi M, Kheirollahi M, Riahi R, Khorvash F, Khorrami M, Mirsafaie M. Meta-Analysis of the Association between GABA Receptor Polymorphisms and Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Mol Neurosci MN*. mayo de 2018;65(1):1-9.
78. Ashley-Koch AE, Mei H, Jaworski J, Ma DQ, Ritchie MD, Menold MM, et al. An analysis paradigm for investigating multi-locus effects in complex disease: examination of three GABA receptor subunit genes on 15q11-q13 as risk factors for autistic disorder. *Ann Hum Genet*. mayo de 2006;70(Pt 3):281-92.
79. Kim SA, Kim JH, Park M, Cho IH, Yoo HJ. Association of GABRB3 polymorphisms with autism spectrum disorders in Korean trios. *Neuropsychobiology*. 2006;54(3):160-5.

80. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Raiford KL, Martin ER, et al. Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet.* 2001;15(3-4):245-59.
81. Ali ZA, Yasseen AA, McAllister KA, Al-Dujaili A, Al-Karaqully AJ, Jumaah AS. SNP-PCR genotyping links alterations in the GABAA receptor (GABRG3: rs208129) and RELN (rs73670) genes to autism spectrum disorder among peadiatric Iraqi Arabs. *Mol Biol Rep.* julio de 2022;49(7):6019-28.

5. ANEXO

ANEXO N^o1: ESTUDIOS CON IMPRONTA DE ORIGEN MATERNO INVOLUCRADA EN EL ESTUDIO, UBE3A Y ATP10A

Año de Publicación	Autor	Título	Metodología y Muestra	Resultados	Conclusiones
2023	Lei Xing, Jeremy Simon, Travis Ptacek y col	La mutación de ganancia de función UBE3A vinculada al autismo causa fenotipos interneuronales y conductuales cuando se hereda por vía materna o paterna en ratones.	Se elaboraron tres líneas de ratones con mutación en la ganancia de UBE3A T503A: 1 HomoT503 mutación en ambos alelos	. En la prueba de campo abierto los ratones Homo T503A y MatT503A hicieron un mayor recorrido. . En general, no se evidenció relación entre el genotipo y el desempeño en la	. El origen del alelo que presenta la ganancia, influye en el fenotipo, al igual que el grado de la mutación. . Los ratones HomoT503A y MatT503A presentan

			<p>2. MatT503A mutación de origen materno</p> <p>3. PatT503A mutación de origen paterno.</p>	<p>prueba de rotador.</p> <p>. En la prueba de estímulo social los ratones PatT503A fueron el único genotipo que no mostró preferencia.</p>	<p>signos de hiperactividad</p> <p>. Se sugiere que el aprendizaje motor no se ve influenciado por el alelo UBE3A T503A</p> <p>. Se sugiere un déficit social en los ratones PatT503A.</p>
2020	Emma K. Baker	Relaciones entre la	Se evaluó los niveles	Los niveles de	. Hay asociación

	Merlin G. Butler, Samantha N y col	expresión de UBE3A y SNORD116 y las características del autismo en los trastornos de impronta del cromosoma 15	de ARNm de UBE3A y SNORD116 en la región 15q11-q13 en 58 participantes con un trastorno en la impronta en el cromosoma 15, también se contó con 20 personas de control.	ARNm de UBE3A fueron significativas con las características del autismo	significativa entre el fenotipo del autismo y la expresión de UBE3A y SNORD116 en los participantes.
2020	Xue Zhao, Ran Zhang y Shunying Yu	Detección de mutaciones del gen UBE3A en población china Han con autismo	192 pacientes autistas (niños) y 192 pacientes controles (sanos) Los métodos de apoyo fueron:	No se encontró asociación significativa en la distribución del alelo rs71127053 y rs150331504	No se encontró evidencia de la asociación del gen UBE3A con la población china Han con autismo.

			secuenciación de Sanger y fusión de alta resolución (HRM)	No se encontró asociación significativa con el genotipo rs71127053 Aparte de las expuestas, no se encontró más mutaciones	
2018	Natasha Khatri, James P. Gilbert, Yuda Huo y col.	La proteína de autismo Ube3A/E6AP remodela la arborización	Se extrajo el cerebro del modelo de ratón E6AP ASD (producto de UBE3A) en diferentes etapas de	Las neuronas con E6AP sobreexpresado evidencian: -Disminución en el número de ramas	Se evidencia asociación significativa de Ube3A/E6AP con el TEA, al impactar

		<p>dendrítica neuronal su desarrollo</p> <p>mediante la desestabilización de microtúbulos dependiente de caspasa</p>	<p>dendríticas, quedando solo con una o dos.</p> <p>-Disminución de la longitud de las ramas.</p> <p>-Aumentó el número de filopodios.</p> <p>-Los cambios morfológicos en las dendritas, se debería a su eliminación</p>	<p>características de la arborización dendrítica</p> <p>-Los cambios evidenciados en la arborización dendrítica y conectividad neuronal impactan en el fenotipo característico del TEA</p>
--	--	--	---	--

				activa.	
2017	Vaishnav Krishnan, David C. Stoppel y col.	El gen del autismo Ube3a y las convulsiones perjudican la sociabilidad al reprimir VTA Cbln1	Ratones transgénicos Ube3a con un aumento de copias de este genoma	Se observó un deterioro en el comportamiento social en los ratones con mutación en Ube3a Se evidencio sinergia entre las convulsiones y el aumento de Ube3a	El aumento de Ube3a impacta en el deterioro social al implementar los efectos de las convulsiones

2015	Abdul Noor, Lucie Dupuis y col	<p>Duplicación 15q11.2 que abarca únicamente el gen UBE3A</p> <p>Está asociado con retraso en el desarrollo</p> <p>y fenotipos neuropsiquiátricos</p>	<p>Paciente femenina.</p> <p>con duplicación de 129 Kb en la región cromosómica</p> <p>15q11.2 de origen materno, afecta solo a UBE3A.</p> <p>El análisis se da en fibroblastos cultivados</p>	<p>Se evidenció niveles de transcripción significativos de UBE3A</p> <p>No se evidencio nivel significativo de GABRB3 y CHRNA7</p> <p>Se confirmó el origen materno de la alteración</p> <p>Se encuentra en la</p>	<p>Solo se evidencia alteración en UBE3A en la región 15q11.2</p> <p>No se puede excluir el papel de GABRB3 y CHRNA7 por la literatura previa</p> <p>Se asocia la duplicación con retraso global en el desarrollo, dificultades de aprendizaje y</p>
------	-----------------------------------	---	--	--	--

				familia materna fenotipos neuropsiquiátricos significativos	conducta
2015	Yi JJ, Berrios J, Newbern JM y col	Una mutación ligada al autismo desactiva el control de la fosforilación de UBE3A	Se trabajó con un poblado con autismo.	Se evidenciaron en el poblado autista dos variantes en V49I, HIST1H2BJ y LAMA4 Se evalúa una línea linfocitaria de un niño con fenotipo autista con alteración en	Los datos actuales no corroboran el papel de V49I, HIST1H2BJ y LAMA4 en el fenotipo autista La elevación de UBE3A a causa de T485A se asocia con el fenotipo autista

				UBE3A T485A	
--	--	--	--	-------------	--

ANEXO N^o2: ESTUDIOS CON IMPRONTA DE ORIGEN PATERNO INVOLUCRADO EN EL ESTUDIO, NDN Y MAGEL

Año de Publicación	Autor	Título	Metodología y	Resultados	Conclusiones
--------------------	-------	--------	---------------	------------	--------------

			Muestra		
2021	Kota Tamada, Keita Fukumoto, Tsuyoshi Toya y col	La disección genética identifica a Necdin (NDN) como un gen conductor en un modelo de ratón de duplicaciones paternas de 15q	Se usan ratones que presentan 15q dup Ndn con un número de copias normalizado, se formó grupos con la duplicación de origen	NDN aumentó significativamente la tasa de formación y densidad de la columna y la activación neuronal, pero no la tasa de eliminación En la prueba de campo abierto, índice de ansiedad, prueba de interacción social no se evidencio diferencia	NDN es un regulador del número y maduración de las espinas dendríticas que contribuye en la hiperexcitabilidad en las neuronas La eliminación de una copia del NDN impacta en las anomalías multisensoriales

				<p>significativa en los ratones paternos 15q dup Ndn</p> <p>Los ratones paternos 15q dup Ndn obtuvieron un menor resultado en la prueba de vocalización ultrasonica</p>	<p>La comunicación social anormal presente en los ratones paternos 15q dup Ndn no se debe al NdN</p>
2015	Hamid Meziane, Fabienne Schaller, Sylvian Bauer y col	Un tratamiento posnatal temprano con oxitocina previene los déficits	Ratones adultos con deficiencia de MAGEL2	La inactivación de MAGEL2 se asoció a un déficit en el reconocimiento e	Se evidencia alteración de las relaciones sociales, el aprendizaje y la

		<p>sociales y de aprendizaje en ratones adultos con deficiencia de Magel2, un gen implicado en el síndrome de Prader-Willi y el autismo</p>		<p>interacción social, memoria y capacidad de aprendizaje en ratones machos adultos</p> <p>En los ratones hembras no se evidenció asociación significativa con el fenotipo.</p>	<p>memoria en ratones macho adultos con inactivación de MAGEL2</p>
2013	Christian P Schaaf, Manuel L González Garay, Fan Xia y col	Las mutaciones truncadas de MAGEL2 causan fenotipos de Prader-	El grupo consta de 4 personas con mutación truncada en el alelo paterno de MAGEL2, todos con	Fenotipo similar entre las personas evaluadas y los ratones knockout	Se recomienda ampliar la investigación de la asociación de MAGEL2 con el

		Willi y autismo.	TEA	MAGEL2	autismo complejo
				El aprendizaje y la memoria no se vieron comprometidos	La mutación presente no afecta la memoria ni el aprendizaje

ANEXO N°3: ESTUDIOS CON GENES BIALEICOS, RECEPTOR GABA

Año de publicación	Autor	Título	Metodología y Muestra	Resultados	Conclusiones
2022	Zainab A. Ali, Akeel A. Yasseen, Katherine A. McAllister y col	El genotipado SNP-PCR vincula las alteraciones en los genes del receptor GABAA (GABRG3: rs208129) y RELN (rs73670) con el trastorno del espectro autista entre los árabes iraquíes pediátricos	60 pacientes con un diagnóstico clínico de TEA y 60 niños normales como control, se extrajo en ambos grupos una muestra de sangre en EDTA que proceso a aislar su ADN genómico y trabajarse con PCR	El genotipo TT de GABAG3 rs208129 evidenció asociación significativa en los pacientes con TEA a comparación de los otros genotipos (AA y AT) El alelo T presenta asociación significativa con los pacientes TEA	El polimorfismo de GABRG3 rs208129 puede usarse como biomarcador de susceptibilidad del TEA en la población árabe iraquíes. Las alteraciones genéticas de GABRG3 y RELN no se ve impactada por el género.

				<p>No se evidencia diferencia significativa según el género en el genotipo y la distribución de alelos rs208129 en el gen GABRG3</p> <p>No se encontró asociación significativa de ningún genotipo ni alelo con las categorías de gravedad del TEA</p>	
--	--	--	--	--	--

2021	Pallabi Adak, Swagata Sinha, Nilanjana Banerjee	Un estudio de asociación de variantes del receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo A y susceptibilidad a los trastornos del espectro autista	192 niños con TEA y 184 personas sanas (controles) de Bengala Occidental, India	En el caso de rs4906902 su alelo G mostro asociación significativa con el TEA, el genotipo AA evidencio baja incidencia y el alelo G se sobre presenta solo en hombres con TEA. No presento sesgo de transmisión en la familia.	rs4906902G y el rs140679T evidencian un riesgo significativo hacia el TEA rs7171660 y rs140679 presentan sesgo de transmisión familiar

			<p>rs 7171660 no tuvo resultado significativo en el alelo C o T, pero si presento sesgo de transmisión en la familia.</p> <p>rs208129 no tuvo resultado significativo en el alelo A ni T, tampoco presento sesgo de transmisión familiar.</p>	<p>los alelos rs 208129 y rs 140681 no fueron significativos</p> <p>para rs4906902 el alelo G mostro asociación con un mayor riesgo a TEA</p>
--	--	--	---	---

				<p>rs140679 se encontró sobre presentado en la población con TEA, aparición significativa del genotipo CT+TT y presento sesgo de transmisión en la familia.</p> <p>En rs140681 no se encontró evidencia significativa en los alelos</p>	
--	--	--	--	---	--

2018	Hanoof Al-Otaish, Laila Al-Ayadhi, Geir Bjorklund y col	Relación entre las proporciones absolutas y relativas de glutamato, glutamina y GABA y la gravedad del trastorno del espectro autista	Evaluación a nivel plasmático: 40 niños con TEA 38 niños controles	<p>-Niños con TEA presentan un aumento significativo de GABA y glutamato/glutamina</p> <p>-Niños con TEA presentan una disminución significativa glutamina y glutamato/GABA</p> <p>-Aumento del nivel de glutamato,</p>	<p>Resultados significativos:</p> <p>-Niveles de GABA, glutamato/glutamina elevados en niños con TEA</p> <p>-Niveles de glutamina y glutamato / GABA disminuidos en niños con TEA</p> <p>-No se evidencio correlación significativa entre los</p>
------	---	---	--	---	---

				<p>glutamina respecto a la gravedad, sin embargo, no fueron significativos</p> <p>-El área de la curva ROC para GABA es cercana a uno, sensibilidad al 82.5% y especificidad de 86.8%</p>	<p>niveles de glutamato y la gravedad (leve, moderada y grave)</p> <p>-GABA como potencial biomarcador</p>
2018	Linyan Wang, Jun Li, Mei Shuangy col.	El estudio de asociación y la secuenciación de mutaciones de genes	512 niños con TEA 575 controles sanos	-Se detecto 2 variantes raras en GABRG3 en 2 niños autistas y 6 variantes	- la variante rs201602655 en GABRG3 tiene asociación

		<p>en el cromosoma 15q11-q13 identificaron GABRG3 como un gen de susceptibilidad al autismo en la población china Han</p>		<p>raras en GABRB3 de 96 pacientes con autismo</p> <p>- 9 niños con autismo de los 512 presentaron la mutación rs201602655 en GABRG3. Mientras que, en los controles, solo 2.</p> <p>- No mostró relación significativa</p>	<p>significativa con el autismo</p>
--	--	---	--	---	-------------------------------------

				rs201427468 en GABRG3	
2017	Shuhan Yang, Xu Guo, Xiao Peng Dong y col	Los polimorfismos del gen de la subunidad del receptor GABA A predicen déficits de desarrollo y basados en síntomas en niños y adolescentes chinos Han con trastornos del espectro autista	99 pacientes con TEA 231 controles	- Se formaron 11 haplotipos de GABRB3 (rs2081648 y rs1426217), GABRA5 (rs35586628) GABRG3 (rs208129), tres de ellos se asociaron con TEA -El genotipo TT de GABRB3 rs2081648	- GABRB3 rs2081648, GABRA5 rs35586628 y GABRG3 rs208129 asociados al fenotipo autista

				<p>presentaron efectos negativos en la interacción social inicial y la motricidad fina</p> <p>-GABRA5 rs35586628 y GABRG3 rs208129 se asoció con problemas de aprendizaje y disminución de la sensibilidad sensorial en la voz y el dolor en pacientes con TEA.</p>	
--	--	--	--	---	--

--	--	--	--	--	--