



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“Estudio del genotipo y fenotipo en cinco pacientes con retraso
psicomotor o retraso mental y malformaciones asociadas a
alteraciones cromosómicas detectadas
por microarreglos de CGH”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN GENÉTICA
MÉDICA**

**QUE PRESENTA:
LUZ VIANNEY CORTÉS GONZÁLEZ**

**TUTOR DE TESIS:
M. en C. Emiy Yokoyama Rebollar**

**CO-TUTOR DE TESIS:
Dra. Victoria Del Castillo Ruiz**



México, D. F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



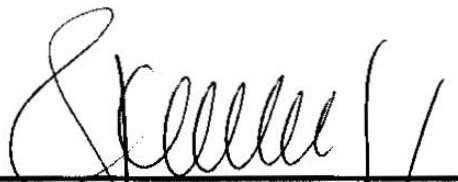
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

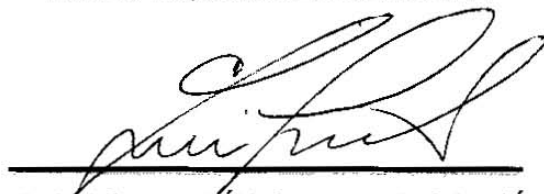
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

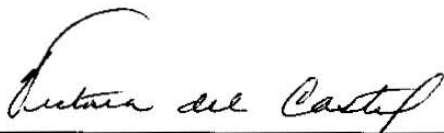
ESTUDIO DEL GENOTIPO Y FENOTIPO EN CINCO PACIENTES
CON RETRASO PSICOMOTOR O RETRASO MENTAL Y
MALFORMACIONES ASOCIADAS A ALTERACIONES
CROMOSÓMICAS DETECTADAS POR
MICROARREGLOS DE CGH



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
CO-TUTOR DE TESIS



M. en C. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR
TUTOR DE TESIS

A Jesús.

A mis padres Adolfo y Lilia, por amarme y ser el mejor ejemplo de vida.

A mis hermanos Liliana y Adolfo, por creer en mi y enseñarme a disfrutar la vida.

A mi tutora Emiy Yokoyama, por su apoyo y paciencia.

A mi co-tutora Dra. Victoria del Castillo, por sus valiosas enseñanzas.

Al Departamento de Genética Humana del INP, por ser los mejores maestros.

A Liliana, Ximena, Alma, Rosa y David, por todo lo que aprendimos juntos en los momentos de risas y de tristezas.

A mis amigas del alma, por compartir cada momento.

A mi mejor amigo, por estar.

A los profesores que han contribuido a mi formación médica y han sido mi inspiración.

A los pacientes y familiares, por ser parte de mi vida diaria.

A ti.

AGRADECIMIENTOS:

Parte del proyecto: “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO”

Apoyo CONACYT-SALUD 87792-08.

Registro INP 06/2009

Pacientes obtenidos de la consulta de Genética Humana, INP.

Estudios de aCGH realizados en GENETADI-Bilbao, España.

Estudios de VALIDACIÓN realizados en el

Laboratorio de Citogenética, INP.

ÍNDICE

Antecedentes y Marco Teórico	6
Justificación	11
Preguntas de Investigación	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
Material y Métodos	14
Análisis e interpretación de resultados	16
Consideraciones éticas.....	17
Cronograma de actividades	18
Resultados y discusión	19
Caso 1. Deleción 6q25.3.....	19
Caso 2. Deleción 12q23.3q24.12	28
Caso 3. Deleción 14q21.1.....	47
Caso 4. Duplicación 16p13.11.....	54
Caso 5. 6q13q15.....	62
Conclusiones	88
Bibliografía	89

Antecedentes y Marco Teórico

La discapacidad intelectual o retraso mental (RM) es una alteración común del neurodesarrollo que se caracteriza por presentarse antes de los 18 años con un coeficiente intelectual (CI) de 70 o menos y el déficit en al menos dos áreas del comportamiento relacionadas con el funcionamiento (comunicación, autocuidado, habilidades sociales e interpersonales, uso de recursos de comunicación, autodirección, habilidades académicas, sociales y seguridad)¹. El funcionamiento intelectual se define por el coeficiente intelectual, para lo cual se utilizan diversas escalas como el ICD-10, DSM-IV y la clasificación WHO. En la población general el CI es de 100; entre 50 y 70 se considera RM leve; es moderado entre 35 y 49; grave entre 20 y 34; profundo cuando es <20². En los niños menores de 5 años se considera como retraso global del desarrollo (RGD) o retraso psicomotor (RPM) y se utilizan diferentes escalas como la de Gesell que determinan un porcentaje del desarrollo mediante la evaluación de las áreas de lenguaje, motricidad, psicosocial y adaptativo³.

La prevalencia en población general de RPM o RM es entre el 1-3% y se presenta en todas las culturas y clases sociales. Dentro de la etiología se encuentran los factores ambientales y/o genéticos, sin embargo en más del 60% de los casos no hay una causa identificable por lo que en estos casos se considera RPM o RM idiopático. Se cree que las causas genéticas se presentan en un 25-50% de los casos, aunque este número incrementa proporcionalmente con la gravedad¹. Se han identificado varias aberraciones cromosómicas relacionadas a RPM o RM, las cuales se refieren a cualquier cambio en el número de cromosomas (poliploidías o aneuploidías) o alteración en su estructura (deleciones, duplicaciones, inversiones, entre otras), como son las trisomías autosómicas compatibles con la vida y las aneuploidías del cromosoma X que normalmente resultan con algún grado de RM como parte de un síndrome conocido.

De manera general, se ha visto un mayor número de pacientes varones con RPM o RM, lo que ha sugerido un patrón de herencia ligado al cromosoma X. En los

últimos años se han identificado genes causantes del RM ligado al X como *FMR2*, *OPHN1*, *GDI1*, *PAK3*, *IL1RAPL*, *TM4SF2*, *VCX-A*, y *ARHGEF6*⁴ los cuales también pueden ser causantes del RPM o RM sindrómico, autismo u otros fenotipos asociados con defectos del neurodesarrollo, por lo que es probable que otros modificadores genéticos o factores ambientales puedan estar involucrados en la etiología del RM. En el 3% de los pacientes con RM moderado a severo, se ha encontrado que los pacientes son portadores de rearrreglos cromosómicos balanceados *de novo*⁵, por lo que el mapeo de los puntos de ruptura en estos pacientes permite la identificación de numerosos genes, posiblemente candidatos de la etiología del RM.

Cabe destacar que el RPM o RM generalmente se asocia con malformaciones congénitas (MC), las cuales resultan de procesos patológicos durante el periodo embrionario, pueden ser innatos, extrínsecos o una combinación de ambos. Entre los recién nacidos vivos el 2-3% tendrá una malformación mayor que será detectada al nacimiento o en los primeros meses de vida⁶.

Los métodos de citogenética convencional no detectan desbalances menores de 5-10 Mb y el porcentaje de alteraciones cromosómicas visibles en pacientes con RM moderado a severo es del 3.7%. La hibridación *in situ* con fluorescencia de regiones subteloméricas ha permitido la identificación de rearrreglos crípticos en un 2.5 a 3% adicional en pacientes con RPM o RM sin causa conocida⁷.

La finalización del proyecto del genoma humano y la secuencia total de genomas como el de la levadura y otras especies de bacterias, así como los avances recientes en la genética molecular, han permitido a los investigadores ver la información genética en un contexto global cuya evolución ha resultado en duplicación de genes, segmentos de gen y repetición de genes en clusters y ahora es posible reconocer mecanismos. Así también, su estructura permite identificar grupos específicos de áreas y alteraciones que resultan de mecanismos característicos como la recombinación de *hot spots* entre regiones no sinténicas de los cromosomas las cuales se vuelven susceptibles a rearrreglos del DNA que

puedan estar asociadas a un fenotipo anormal. Estas alteraciones son agrupadas bajo la amplia categoría de “trastornos de la arquitectura del genoma⁸, término con el que se refiere a una enfermedad que es causada por una alteración del genoma que resulta en la pérdida completa, ganancia o interrupción de la integridad estructural de un gen sensible a dosis.

La detección de alteraciones cromosómicas en pacientes con RM y dismorfias se ha incrementado debido al mejoramiento de los métodos de citogenética molecular. En los últimos 15 años, el avance de esta tecnología, específicamente de los microarreglos de hibridación genómica comparativa (CGH), han permitido el escaneo completo del genoma que ha dado lugar a la detección de variaciones en el número de copias (CNV), las cuales se han visto involucradas en la evolución del ser humano, diversidad genética entre individuo e incluso se han asociado con autismo y esquizofrenia⁹, así como en un número importante de rearrreglos genómicos de tamaño intermedio que varían de 30 kb a 5Mb y que se conocen como microdeleciones y microduplicaciones¹⁰, que afectan vías neurogénicas y condicionan una función cognitiva anormal. En un gran número de estudios se ha encontrado asociación de CNV patogénicas, lo que probablemente contribuya en un futuro al descubrimiento de genes causantes del RM.

Actualmente, además de estudios en CNVs, existen reportes del análisis de microRNAs (miRNAs) asociados con déficit intelectual o retraso mental. Los miRNAs maduros son RNAs endógenos cortos (\approx 20 a 23 nucleótidos) no codificantes que se derivan de transcritos primarios de micro RNAs y regulan la expresión a nivel postranscripcional¹¹. Se sabe que más del 90% de los genes humanos son regulados por miRNAs, de los cuales se considera que alrededor del 70% son expresados en cerebro y tienen función en el neurodesarrollo, neurotransmisión, plasticidad sináptica y crecimiento neuronal. En un estudio reciente de Qiao y cols. sobre miRNAs en población con retraso mental, se demostró un incremento significativo de éstos en los CNVs *de novo* y en los patogénicos reportados en el DECHIPHER en comparación con los considerados comunes. Así mismo, los miRNA encontrados en los CNVs *de novo*

tienen mayor expresión en tejidos cerebrales en comparación con los miRNA de los CNVs comunes, por lo que los autores sugieren que los miRNA de los CNVs *de novo* y de los patogénicos pudieran contribuir a la etiopatogenia del RM¹¹.

Diversos estudios han demostrado que los microarreglos de CGH ofrecen un mayor diagnóstico (15-20%) en pacientes con RPM o RM y malformaciones congénitas, con respecto al cariotipo convencional con bandas GTG debido a su alta sensibilidad para detectar las microduplicaciones y microdeleciones¹², ya que se ha logrado identificar aberraciones cromosómicas que trazan nuevos síndromes, algunos de los cuales ocurren en frecuencias comparables a las alteraciones recurrentes conocidas. Alrededor del 20% de pacientes con cardiopatías congénitas y RM han mostrado aberraciones patogénicas, lo que ha establecido que CNVs *de novo* se presentan con una proporción significativa en estos pacientes, sin embargo aún se requieren investigaciones de cohortes grandes para determinar conclusiones¹³.

En las alteraciones por microdelección y/o microduplicación el espectro del fenotipo observado, definido como las características bioquímicas, fisiológicas y morfológicas observadas de un individuo determinadas por su genotipo y el ambiente en el que se expresa¹³, puede estar atribuido al mal funcionamiento de un gen sensible a dosis. La reducción de la cantidad de proteína en aproximadamente el 50% conlleva a un fenotipo anormal, a esto se le conoce como haploinsuficiencia, el cual es el estado en el que la disminución de los niveles de proteína es insuficiente para la su función normal^{10,13}. Al contrario, las duplicaciones de un gen completo o mutaciones con ganancia de función generan proteínas que muestran un incremento en la función constitutiva o en la actividad, incluso en la ausencia de activadores fisiológicos, o crean insensibilidad de reguladores negativos. En los síndromes de genes contiguos el fenotipo generalmente resulta de la inapropiada dosis de los genes localizados dentro de la región genómica reorganizada¹⁰, en ocasiones este fenotipo es altamente reconocible por características clínicas y dismorfias faciales, lo que permite el diagnóstico clínico, sin embargo, en muchos de los casos es difícil determinar el

diagnóstico sindrómico, aunque se ha visto una asociación particular entre RM, malformaciones congénitas y dismorfias faciales con desbalances genómicos. Estos rasgos fenotípicos resultan de las microdeleciones o microduplicaciones que pueden mostrar un patrón de herencia no mendeliano, como es el caso del síndrome de Prader Willi y del síndrome de Angelman¹⁰.

Los microarreglos de CGH se están convirtiendo rápidamente en el estudio de primera elección para pacientes con retraso mental idiopático, alteraciones del espectro autista y múltiples malformaciones congénitas, ya que el diagnóstico preciso permite la posibilidad de brindar algún tipo de tratamiento y sobretodo brindar un adecuado asesoramiento genético. Para los padres, conocer el diagnóstico etiológico disminuye su ansiedad y permite estimar un riesgo de recurrencia apropiado en futuros embarazos. Una microdelección o microduplicación *de novo* detectada por microarreglos de CGH tendrá un riesgo de recurrencia muy bajo, además de poder realizar pruebas directas en futuros embarazos para descartar la posibilidad de mosaicismo gonadal en los padres.

Lo anterior destaca la importancia del adecuado análisis y la detallada correlación del genotipo con el fenotipo en los casos analizados en este estudio. Se deben considerar que las limitaciones actuales de esta técnica son la incapacidad para detectar alteraciones cromosómicas balanceadas y la interpretación de CNVs con significado aún desconocido¹².

Justificación

El retraso mental afecta hasta en un 3% de la población y se estima que en la mitad de los casos la etiología es genética y puede estar asociado a dismorfias o malformaciones congénitas. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro especializado de referencia de pacientes con síndromes dismorfológicos para un adecuado diagnóstico, manejo y tratamiento de forma interdisciplinaria. Un gran número de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría cursan con retraso mental o retraso psicomotor y malformaciones congénitas por lo que es un reto para los especialistas determinar un diagnóstico etiológico. En los síndromes genéticamente conocidos como son algunas aneuploidías o síndromes de microdelección, entre otros, se puede realizar un diagnóstico clínico, sin embargo existe la necesidad de realizar pruebas citogenéticas convencionales como cariotipo con bandas GTG u otras metodologías para confirmar el diagnóstico, así mismo se utilizan dichas pruebas como parte del abordaje diagnóstico, sin embargo se sabe que sólo en el 10% de los pacientes con RPM o RM y malformaciones congénitas se logra detectar alguna alteración cromosómica, lo que significa que en una gran cantidad de pacientes no se determina una causa específica.

El escaneo del genoma completo permitió la implementación de los microarreglos de CGH, siendo una técnica molecular con aplicación citogenética. Se han publicado varios reportes acerca de la frecuencia de aberraciones cromosómicas encontradas por microarreglos de CGH en poblaciones específicas y un número importante de pacientes afectados presentan retraso mental con o sin malformaciones congénitas¹². Gracias al avance de la tecnología, de los estudios citogenéticos y moleculares, se han logrado identificar nuevos síndromes específicos asociados a retraso mental y malformaciones congénitas, sin embargo hay un gran porcentaje de pacientes en quienes no se logra determinar un diagnóstico preciso o bien, incluirlo dentro de un síndrome específico debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas.

Cuando se realiza esta técnica en pacientes con cariotipo aparentemente normal, el diagnóstico se incrementa en un 8 a 17%. Las alteraciones más comunes reportadas en series de pacientes con retraso mental son las deleciones y duplicaciones de regiones asociadas a síndromes conocidos, como la región DGS1 del síndrome de DiGeorge, regiones del síndrome Prader Willi/ Angelman y del síndrome de Williams-Beuren, así como deleciones en cromosoma 1p36, duplicaciones en *MECP2* y regiones adyacentes en varones¹¹. También se conocen varios genes asociados a retraso mental, algunos de ellos asociados al cromosoma X².

En el Instituto Nacional de Pediatría se llevó a cabo un protocolo de investigación basado en la tecnología de CGH a pacientes que cursaban RM o RPM idiopático con el objetivo de determinar la frecuencia de alteraciones detectadas en los pacientes con dismorfias mayores y/o menores. Es importante recalcar que la detección de dichas alteraciones ha ayudado a incrementar el diagnóstico etiológico de dichos pacientes. Además, sabemos que el resultado de dichas aberraciones cromosómicas tiene un impacto a nivel genotipo-fenotipo de cada paciente, por lo que el analizar las alteraciones encontradas permitió conocer y estudiar las regiones afectadas así como identificar genes posiblemente relacionados a retraso mental, malformaciones u otras alteraciones. Con lo anterior ampliamos nuestro conocimiento tanto a nivel clínico como genómico para el diagnóstico de pacientes con retraso mental o psicomotor asociado a malformaciones congénitas.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el genotipo y el fenotipo de cinco pacientes con retraso psicomotor o retraso mental y malformaciones congénitas que presentan alteraciones cromosómicas por microarreglos de CGH?

Objetivo General

Analizar el genotipo con el fenotipo en cinco pacientes con RPM o RM y MC que presentan alteraciones cromosómicas detectadas por microarreglos de CGH.

Objetivos Específicos

1. Identificar los genes y miRNAs que se encuentren en las regiones desbalanceadas.
2. Analizar los procesos de los genes con el fenotipo del paciente.

Material y Métodos

A. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

De acuerdo a los ejes de trabajo:

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional

Finalidad: Descriptivo

Secuencia temporal: Transversal

Direccionalidad: Retrospectivo.

Se realizó un estudio de tipo **observacional** ya que no se aplicó ninguna maniobra que haya cambiado el estado basal de los pacientes; no existen grupos de comparación, por lo que se consideró **descriptivo**; sólo se realizó una medición en el tiempo y por lo tanto es **transversal**; es **retrospectivo** ya que se obtuvieron los datos clínicos de pacientes que acudieron al Instituto para ingresar al proyecto de investigación “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO” (CONACYT-SALUD 87792-08; INP 06/2009).

B. POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes con retraso psicomotor (RPM) o retraso mental (RM) idiopático y malformaciones congénitas

C. POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con retraso psicomotor o retraso mental idiopático y malformaciones congénitas, que ingresaron al proyecto de investigación “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO” (CONACYT-SALUD 87792-08; INP 06/2009) realizado en el Instituto Nacional de Pediatría y que resultaron con alguna alteración cromosómica por microarreglos de CGH de enero 2008 a febrero 2012.

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que ingresaron al protocolo de investigación “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO” (CONACYT-SALUD 87792-08; INP 06/2009).
2. Pacientes que resultaron con alguna alteración cromosómica detectada por microarreglos de CGH.

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes en quienes la alteración cromosómica resultó ser un polimorfismo.

F. SELECCIÓN DE PACIENTES

Dentro del protocolo “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO” (CONACYT-SALUD 87792-08; INP 06/2009) se ingresaron a 152 familias en quienes al caso índice de cada familia fue valorado por el servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría y se realizó abordaje diagnóstico para retraso psicomotor o retraso mental y malformaciones congénitas y se les consideró como idiopático. Las familias consistieron en paciente, padre y madre o en la ausencia de alguno de los progenitores se incluyó a un hermano o hermana. En total, 32 pacientes fueron positivos para alguna alteración cromosómica, de los cuales se tomaron los primeros 5 casos positivos para realizar el análisis y descripción del genotipo y el fenotipo.

Análisis e Interpretación de Resultados

Para descartar que alguno de los progenitores fuese portador balanceado de algún tipo de rearrreglo cromosómico que hubiese originado el desbalance genómico en los pacientes, se les realizó cariotipo por medio de citogenética convencional con una resolución de 600 a 700 bandas.

El resultado del microarreglo se reportó de acuerdo a la nomenclatura internacional basada en el ISCN 2013 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature)¹⁴.

Para el análisis genómico de la región afectada, de cada uno de los 5 casos elegidos al azar, se ingresaron los puntos de ruptura reportados para cada alteración cromosómica, se utilizaron las siguientes bases de datos: UCSC Genome Browser, Database of Genomic Variants, DECIPHER, NCBI, GENE ONTOLOGY, miRBASE y miRANDA. Se seleccionaron todos los genes que se encontraron en las regiones afectadas, se investigó su producto génico, función y proceso para así realizar el estudio del genotipo y determinar si tuvieron relación con el fenotipo.

Para el estudio del genotipo-fenotipo se consideraron las siguientes situaciones:

1. Alteraciones cromosómicas no referidas en la literatura. Representan nuevos casos en los cuales se realizó la descripción clínica, así como el análisis de las regiones cromosómicas involucradas para encontrar genes que pudieron estar involucrados en la etiopatogenia de las manifestaciones clínicas.
2. Alteraciones cromosómicas referidas en la literatura. En estos casos se realizó un análisis comparativo de las características clínicas y de nuevas manifestaciones, así como de las regiones cromosómicas involucradas.

Consideraciones Éticas

El presente estudio fue avalado por los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Para la elaboración de la tesis no se requirió de consentimiento informado adicional.

Cronograma de Actividades

Etapa del Estudio	1er trimestre (mar-may 2011)			2º trimestre (jul-ago 2011)			3er trimestre (sept-nov 2011)			4º trimestre (dic 2011 – feb 2012)			5º - 9º trimestre (marzo 2012 – dic 2013)		
Solicitud de Registro de Trabajo de fin de curso															
Sometimiento a Grupo Académico															
Envío de pacientes al servicio de Salud mental															
Elaboración de base de datos															
Búsqueda de la literatura para la correlación genotipo-fenotipo															
Análisis e interpretación de resultados.															
Elaboración final y entrega de TESIS.															

Resultados y Discusión

En este trabajo describimos 5 pacientes con retraso psicomotor o retraso mental idiopático asociado a malformaciones congénitas que resultaron con alguna aberraciones cromosómica detectada por microarreglos de CGH y que previamente contaban con cariotipo 46,XX o 46,XY analizados por citogenética convencional.

CASO 1. Delección 6q25.3

Paciente femenina de 18 años de edad.

Resultado del microarreglo de CGH:

46,XX.arr[hg18] 6q25.3(155,817,884-158,821,770)x1

Delección de 3 Mb (Figura 1).

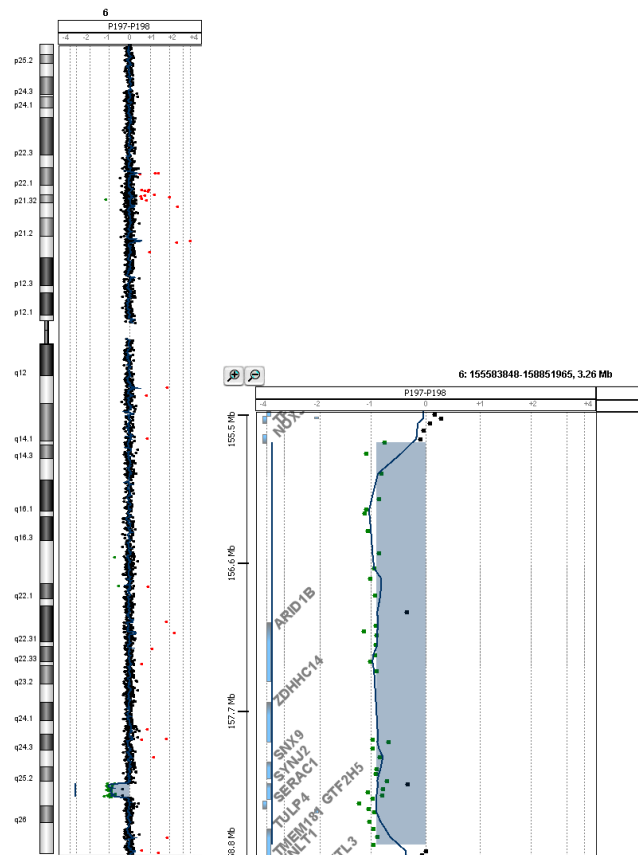


Figura 1. Microarreglos del DNA del paciente hibridado contra DNA de la madre: 46,XX.arr[hg18] 6q25.3(155,817,884-158,821,770)x1

Antecedentes y características clínicas:

Paciente femenina de 18 años de edad con antecedente de padre y madre de 28 y 33 años respectivamente, aparentemente sanos, no consanguinidad ni endogamia entre progenitores. Sin antecedentes perinatales de importancia. Al nacimiento con talla de 49 cm y peso de 3250 gr., Apgar 7/8, perímetro cefálico de 36 cm. Antecedente de paladar hendido por lo que requirió palatoplastia a los 18 meses de edad. Se reporta retraso del neurodesarrollo con un coeficiente intelectual a los 7 años de edad de 50. Al momento de la valoración no recibía terapia de rehabilitación no tiene lecto-escritura, ni estructura frases; en su autocuidado es independiente.

Exploración física: Peso y talla en percentil menos 25, perímetro cefálico en percentil 50. Braquicefalia, facies triangular alargada, frente estrecha con hipertriosis. tendencia a sinofris, puente nasal levemente deprimido, nariz con columela corta, narinas antevertidas, filtrum corto y plano. Boca grande con labio inferior grueso. Cavidad oral con palatoplastia, úvula bífida. Pabellones auriculares bien implantados, asimétricos, el izquierdo con antihélix pequeño y el derecho con antihélix plano. Cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen y genitales normales. Miembros pélvicos con hipertriosis, el izquierdo más corto que el derecho. Genu recurvatum derecho. Miembros torácicos con hipertriosis. Manos con pliegue de Sidney y braquidactilia. Dorso con hipertriosis, anomalía de Sprengel y escoliosis.

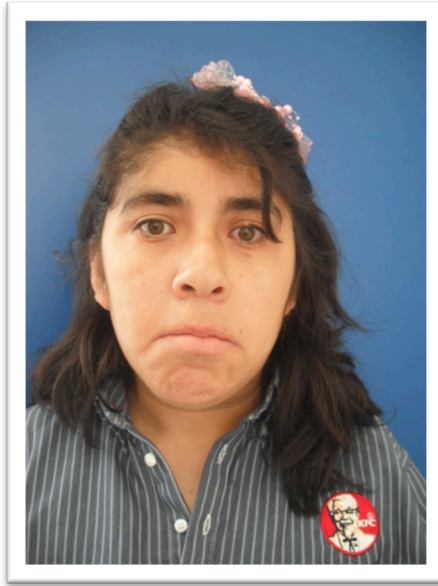


Figura 2. Facies ovalada, asimétrica, frente pequeña con implantación baja de cabello, cejas abundantes, filtrum ancho poco marcado, comisuras labiales amplias.



Figura 3. Clinodactilia, braquidactilia, pliegue Sidney

La valoración oftalmológica reportó astigmatismo miópico y a nivel cardiológico se encontró sana.

Los estudios de gabinete y laboratorios realizados fueron: estudio de cariotipo, tomografía axial computarizada de cráneo, radiografía de manos, ultrasonido abdominal y pélvico, todos normales. Se realizó perfil hormonal en el cual se incluyó TSH, T4 libre, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, prolactina y estradiol. Todas las hormonas estudiadas se encontraron dentro de parámetros normales.

Por el antecedente de paladar hendido, como parte del abordaje diagnóstico paciente se descartó síndrome velocardiofacial mediante la realización de FISH (Hibridación *in situ* con inmunofluorescencia) para la región 22q11. Debido a la falta de diagnóstico etiológico y habiendo realizado el abordaje apropiada fue candidata para la realización de microarregos de CGH. El resultado obtenido con esta técnica y de acuerdo a los puntos de ruptura de la deleción, se realizó la búsqueda de genes involucrados utilizando la base de datos UCSC Genome Browser. En esta región se encuentran 8 genes los cuales se muestran en la siguiente tabla, indicando su producto génico, función y proceso.

Tabla 1. Genes involucrados en la región 6q25.3

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
NOX3	Homo sapiens NADPH oxidase 3 (<i>NOX3</i>), mRNA.	NADPH oxidasa 3	Actividad portadora de electrones Unión dinucleótido adenina flavina Actividad óxido reductasa Actividad óxido reductasa Actividad oxidasa NADPH generadora de óxido	Gravedad de detección Desarrollo otolito Generación de anión superóxido temperatura homeostasis
ARID1B	Homo sapiens AT rich interactive domain 1B (SWI1-like) (<i>ARID1B</i>), transcript variant 1, mRNA	Dominio interactivo rico AT que contiene proteína 1B isoforma 1	Unión DNA Unión a proteína Actividad coactivadora de transcripción	Modificación de cromatina Mediador cromatina que mantiene la transcripción Desarrollo del sistema nervioso Regulación de transcripción, dependiente de DNA
MIR4466	Homo sapiens microRNA 4466 (<i>MIR4466</i>), microRNA			
ZDHHC14	Homo sapiens zinc finger, DHHC-type containing 14 (<i>ZDHHC14</i>), transcript variant 2, mRNA	Probable palmitoiltransferasa ZDHHC14 isoforma 2	Unión a ion metal Actividad transferasa, grupos transferringuacil Unión a ion zinc	
MIR3692	Homo sapiens microRNA			

SNX9	Homo sapiens sorting nexin 9 (SNX9), mRNA	nexin corta-9	Unión a 1-fosfatidilinositol Unión a lípidos Unión a proteínas Unión a proteínas Unión a proteína ligasa de ubiquitina	Comunicación celular Transporte de proteína intracelular Ensamblaje de lípidos Regulación positiva de actividad GTPasa Regulación positiva de oligomerización de proteína Receptor mediado por endocitosis
SYNJ2	Homo sapiens synaptojanin 2 (SYNJ2), transcript variant 1, mRNA	sinaptojanina-2 isoforma 1	Unión a dominio PDZ Unión a RNA Unión a dominio SH3 Actividad hidrolasa Actividad inositol-polifosfato 5 fosfatasa Unión a nucleótido Actividad fosfatidilinositol 4,5 bifosfato 5 fosfatasa Actividad fosfórica éster hidrolasa Unión a proteína	Desarrollo de cerebro Defosforilación de inositol fosfato Distribución intracelular de la mitocondria. Distribución intracelular de la mitocondria
SERAC1	Homo sapiens serine active site containing 1 (SERAC1), mRNA	proteína SERAC1	Unión Actividad hidrolasa, acción en unión éster.	Proceso metabólico GPI ancor Organización de matriz extracelular Transporte de proteína intracelular

<i>GTF2H5</i>	Homo sapiens general transcripción factor IIH, polypeptide 5 (<i>GTF2H5</i>), mRNA	Factor de transcripción general IIH subunidad 5	Unión a DNA	Reparo por escisión de nucleótido Regulación de transcripción, dependiente DNA
<i>TULP4</i>	Homo sapiens tubby like protein 4 (<i>TULP4</i>), transcript variant 1, mRNA	Proteína 4 tubby relacionada a isoforma 1	Secuencia específica a unión DNA Actividad de factor de transcripción	Transducción de señal intracelular Regulación de transcripción, dependiente de DNA Respuesta a nutriente

De dichos genes resalta el gen *ARID1B*, cuyo proceso está relacionado con el desarrollo del sistema nervioso central y el gen *SNJ2* involucrado en el desarrollo del cerebro, ya que la pérdida de estos genes pudieran explicar el déficit intelectual de la paciente. En la región 6q25.3 existen 137 secuencias que codifican para miRNAs, así como 23 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región y un microRNA (hsa-mir-1202). De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo de la paciente, en la siguiente tabla se muestra uno algunos miRNAs (Tabla 2).

Tabla 2. micro RNA en la región 6q25.3

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-1202	<i>SELT</i>	3q25.1	Homeostasis celular
	<i>PUM2</i>	2p22p21	Regulación de la traducción
	<i>SOS1</i>	2p21	Vías Ras, Rho-GTPasa, guía axonal

Se han reportado casos con los mismos puntos de ruptura, a continuación se muestra la tabla con las características clínicas.

Tabla 3. Casos con delección 6q25.3 reportados y sus características clínicas

Características clínicas	CASOS REPORTADOS	PACIENTE
	6q25.3	6q25.3
Agenesia/hipoplasia de cuerpo calloso	1 / 5	-
Retraso mental	5 / 5	+
Comportamiento autista	2 / 5	-
Microcefalia	2 / 5	+
Hipoacusia	1 / 5	-
Asimetría facial	1 / 5	-
Frente ancha	1 / 5	-
Ojos profundos	1 / 5	-
Fisuras palpebrales arriba	1 / 5	-
Paladar hendido	0 / 5	+

Pabellones displásico	3 / 5	+
Braquidactilia / Clinodactilia	0 / 5	+
Cardiopatía (CIA)	2 / 5	-
Talla baja	2 / 5	-

El estudio de citogenética en prometafases del padre se reportó como normal, y la madre es portadora en mosaico (20%) de la translocación entre los cromosomas 6 y 11 (MADRE: mos46,XX,der(11)(11pter-q13.3::6q??)[5]/46,XX [25]). Se confirmó por FISH WCP (whole chromosome painting) del cromosoma 6 que el derivativo cuenta con un segmento del cromosoma 6, sin embargo, se ha intentado definir los puntos de ruptura por citogenética convencional sin lograrlo y el estudio de microarreglos se reporta como balanceada, probablemente por ser un mosaico bajo. Por todo lo anterior, el riesgo de recurrencia en la pareja aún no se ha definido, ya que no sabemos si coincide el rearrreglo de origen materno con los puntos de ruptura de nuestra paciente.

Caso 2: Delección 12q23.3q24.12

Se presenta el caso de paciente masculino de 12 años de edad.

Resultado del microarreglo de CGH:

46,XY.arr[hg18] 12q23.3q24.12(107,069,713-110,712,958)x1 dn

Delección de 3 Mb (Figura 4).

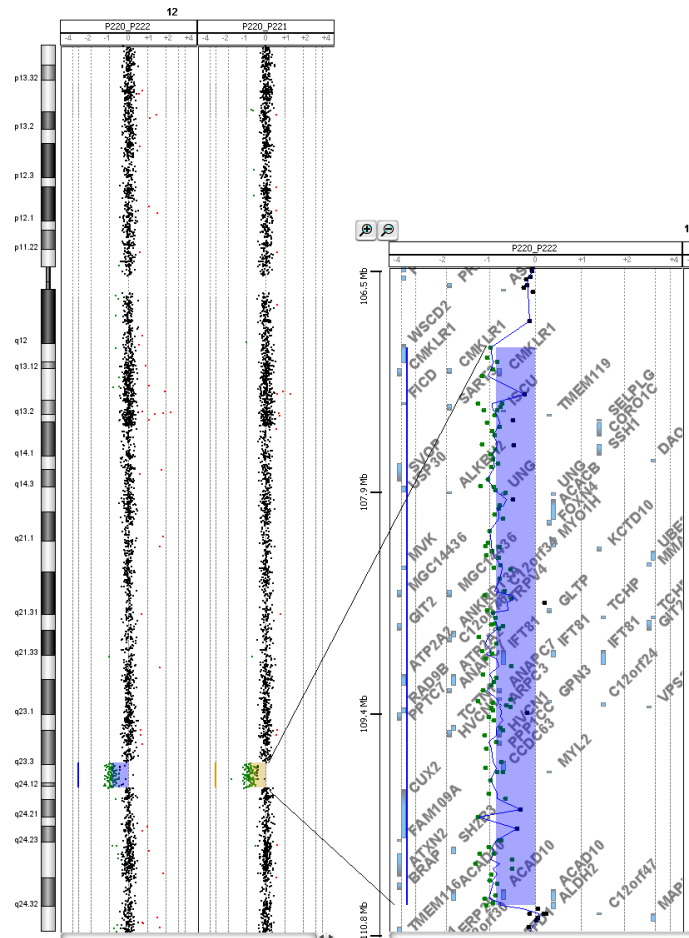


Figura 4. Microarreglos del DNA del paciente hibridado contra DNA de padre y madre: 46,XY.arr[hg18] 12q23.3q24.12(107,069,713-110,712,958)x1 dn

Antecedentes y características clínicas:

Antecedente de padre de 20 años y madre de 19 años, aparentemente sanos, no consanguinidad ni endogamia. Sin antecedentes perinatales de importancia. Al nacimiento con peso de 3,100 gr, se desconoce talla y Apgar de 7/9. Cursó con retraso del neurodesarrollo y con antecedente de orquidopexia unilateral. Tenotomía y capsulotomía percutánea más fasciotomía plantar bilateral, así como tenotomía percutánea del extensor del quinto dedo bilateral.

Exploración física: Peso en percentil >95, talla en percentil 90-95. Normocéfalo diámetro biparietal estrecho, cejas rectas pobladas, aperturas palpebrales rectas, epicanto bilateral, nariz piriforme, columnela gruesa, pabellones auriculares bien implantados, lóbulo amplio, cuello grueso, tórax sin compromiso cardiopulmonar, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, gónadas en bolsa escrotal. Pie cavo bilateral con dedos en garra.



Figura 5. Obesidad, discreta clinodactilia, pie cavo, ortejos en garra

Los estudios realizados previos a la técnica de microarreglos de CGH fueron: Cariotipo en sangre periférica (46,XY BG normales) de 400 a 600 bandas de

resolución: tomografía axial computarizada de cráneo simple en el cual se observó un quiste aracnoideo en fosa posterior en línea media de 2.5x1.5cm y atrofia cortical generalizada; radiografías dorso plantar y oblicuos de ambos pies en donde se documentó dedos en “martillo” y ensanchamiento metafisiario generalizado de falanges con acortamiento de las mismas; tamiz metabólico y estudio de X frágil normal.

El servicio de Salud Mental reportó a los 10 años 4 meses capacidad intelectual deficiente y a los 11 años 6 meses un RM moderado.

De acuerdo a los puntos de ruptura de la deleción obtenidos por la técnica de microarreglos de CGH, se hizo búsqueda de los genes involucrados en la región utilizando la base de datos UCSC Genome Browser. Se presentan en la siguiente tabla. (Tabla 4).

Tabla 4. Genes involucrados en la región 12q23.3q24.12

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
WSCD2	Homo sapiens WSC domain containing 2 (<i>WSCD2</i>), mRNA	Dominio WSC contenedor de proteína 2		
CMKLR1	Homo sapiens chemokine-like receptor 1 (<i>CMKLR1</i>), transcript variant 4, mRNA	Isoforma a de receptor 1 parecido a quimosina	Actividad de receptor acoplado a proteína G. Actividad de receptor de quimosina Unión a proteína Actividad receptor Señal de actividad de transductor	Receptor de vía de señalización acoplado a proteína G. Vía de señalización de proteína G acoplada a receptor Quimiotaxis Respuesta inmune Regulación negativa de la actividad del factor de transcripción NF-kappaB Regulación negativa de producción de interleucina 12 Regulación positiva de la quimiotaxis de macrófagos Regulación de la señalización mediada por calcio Desarrollo del sistema esquelético
FICD	Homo sapiens FIC domain containing (<i>FICD</i>), mRNA.	Proteína transferasa FICD-adenosina monofosfato	Unión Actividad nucleotidiltransferasa Actividad de proteína adeniltransferasa Actividad transferasa	Regulación negativa de actividad GTPasa Rho Adenilación de proteína

SART3	Homo sapiens squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells 3 (<i>SART3</i>), mRNA	Antígeno de carcinoma celular escamoso reconocido por células T3	Unión a RNA Unión de nucleótidos Unión de proteínas	Procesamiento RNA
ISCU	Homo sapiens iron-sulfur cluster scaffold homolog (E. coli) (<i>ISCU</i>), transcript variant 1, mRNA nuclear gene encoding mitochondrial protein			
TMEM119	Homo sapiens transmembrane protein 119 (<i>TMEM119</i>), mRNA	Precursor 119 de proteína transmembrana	Función molecular	Procesamiento biológico
SELPLG	Homo sapiens selectin P ligand (<i>SELPLG</i>), transcript variant 2, mRNA.	P-selectina glicoproteína ligando 1 isoforma 2	Unión de superficie celular de bacterias Unión de proteínas Unión de receptor	Coagulación de sangre Adhesión celular Respuesta celular a interleucina 6 Migración de leucocitos Rol de leucocitos
CORO1C	Homo sapiens coronin, actin binding protein, 1C (<i>CORO1C</i>), transcript variant 1, mRNA	Coronina 1 C isoforma 1		
SSH1	Homo sapiens slingshot homolog 1 (Drosophila) (<i>SSH1</i>), transcript variant 1, mRNA.	Proteína fosfatasa Fosfatasa Slingshot homólogo 1 isoforma 1	Unión de actina Actividad hidrolasa Actividad fosfatasa fosfoproteína Unión a proteína Actividad de proteína tirosina	Organización de citoesqueleto de actina Morfogénesis celular Respuesta celular a ATP Defosforilación de proteína Regulación de actina

			fosfatasa Actividad de proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa	polimerización o despolimerización Regulación de oxonogenesis Regulación del proceso metabólico de proteínas celulares Regulación del ensamble de lamelipodium
DAO	Homo sapiens D-amino- acid oxidase (<i>DAO</i>), mRNA	D-amino-acido oxidase		
SVOP	Homo sapiens SV2 related protein homolog (rat) (<i>SVOP</i>), mRNA	Vesícula sináptica 2 relacionada a proteína	Actividad transportadora de ion transmembrana Actividad transportadora de membrana	
LOC100131733	Homo sapiens uncharacterized LOC100131733 (LOC100131733), non- coding RNA			
USP30	Homo sapiens ubiquitina especifica péptidas 30 (<i>USP30</i>), mRNA	Ubiquitina carboxilo- terminal hidrolasa 30	Actividad peptidasa tipo cisteína Actividad peptidasa Actividad ubiquitina hiolesterasa	Proteólisis Proceso catabólico de proteínas dependiente de ubiquitina

ALKBH2	Homo sapiens alkB, alkylation repair homolog 2 (E. coli) (<i>ALKBH2</i>), transcript variant 4, mRNA	Alfa-quetoglutarato dependiente dioxigenasa a lkB homologo 2 isoforma 2	Actividad DN- N1 metiladenina dioxigenasa Actividad citosina C-5 DNA demetilasa citosina C-5 DNA actividad demetilasa Unión a hierro ferroso Unión a ion metal Actividad oxidoreductasa Actividad oxidoreductasa, actuando en donadores aislados con la incorporación de oxígeno molecular, incorporación de dos átomos de oxígeno	Dealquilación de DNA involucrado en la reparación del DNA Dealquilación de DNA involucrado en la reparación del DNA Demetilación de DNA Reparación de DNA Demetilación de DNA oxidativo Demetilación oxidativa
UNG	Homo sapiens uracil-DNA glycosylase (<i>UNG</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	Precursor uracil-DNA glicosilasa isoforma UNG1		

ACACB	Homo sapiens acetyl-CoA carboxylase beta (<i>ACACB</i>), mRNA	Acetil--CoA carboxilasa 2	Unión ATP Actividad Acetil-CoA carboxilasa Actividad biotin carboxilasa Actividad ligasa Unión a ion metal Unión de nucleótidos Unión a proteína	Proceso metabólico Acetil-CoA Transporte de carnitina Proceso metabólico celular lipídico Proceso metabólico de reserva de energía Proceso biosintético de actividad grasa Regulación positiva de proceso metabólico celular Homotetramerización de proteína Regulación de ácidos grasos
FOXN4	Homo sapiens forkhead box N4 (<i>FOXN4</i>), mRNA	Caja de horquilla de proteína N4	Actividad de flexión del DNA Unión a DNA de doble cadena Unión a secuencia específica de DNA Actividad de factor de transcripción potenciador distal secuencia específica unión a RNA polimerasa II Unión de factor de transcripción	Extensión de axón Diferenciación celular Desarrollo embrionario Compromiso del destino neuronal Desarrollo de órganos Proceso de especificación de patrones Regulación de la contracción del corazón Regulación de la secuencia de DNA específica de actividad de unión a factor de transcripción Desarrollo tisular
MYO1H	Homo sapiens myosin IH (<i>MYO1H</i>), mRNA	Miosina -Ih	Unión de ATP Unión de actina Actividad motora Unión de nucleótido	

KCTD10	Homo sapiens potassium channel tetramerisation domain containing 10 (<i>KCTD10</i>), mRNA.	Adaptador dominio contenedor para CUL3- mediado por RhoA degradación de proteína 3	Contribuye a la actividad ligase de proteína de ubiquitina Actividad del canal de potasio dependiente de voltaje	Transporte de iones potasio Proceso catabólico proteasomal dependiente proteína de ubiquitina Proteína de ubiquitinación
UBE3B	Homo sapiens ubiquitina protein ligase E3B (<i>UBE3B</i>), transcript variant 3, mRNA	Proteína ligasa –ubiquitina E3B	Actividad de ligasa ácida de aminoácido Actividad ligasa Actividad ligasa ubiquitina – proteína	Proceso de modificación de proteína Ubiquitinación de proteínas involucrada en el proceso de la proteína ubiquitina-dependiente de catabolismo
MMAB	Homo sapiens methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblB type (<i>MMAB</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	cob(I)yrinic acid a c-diamide adenosiltransferasa precursor mitorcondrial	Unión de ATP ácido cob(I)irinic a,c-diamida actividad adenosiltransferasa unión de nucleótido actividad transferasa	Proceso biosintético de cobalamina
MVK	Homo sapiens mevalonate kinase (<i>MVK</i>), transcript variant 1, mRNA	Mevalonto cinasa	Unión de ATP Unión de proteína idéntica Actividad cinasa mevalonato Unión de nucleótidos Actividad transferasa	Proceso biosintético de colesterol Proceso biosintético isoprenoide Proceso metabólico
C12orf34				
MGC14436	Homo sapiens uncharacterized LOC84983 (<i>MGC14436</i>), transcript			

	variant 2, non-coding RNA			
TRPV4	Homo sapiens transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 (<i>TRPV4</i>), transcript variant 1, mRNA	Receptor de potencial de canal de cationes de subfamilia V miembros 4 isoforma a	Unión de dominio SH2 Unión de actina Unión de filamentos de actina Unión alfa-tubulina Unión beta-tubulina Actividad canal de calcio Unión de calmodulina Actividad de canales cationes Actividad de canales cationes Unión de proteína cinasa C Unión de proteína cinasa	Unión de adherencia Unión celular Actina cortical de citoesqueleto Filopodium Adhesión Crecimiento de conos Integral a membrana Lamelipodium Membrana plasmática Membrana fruncida
MIR4497	Homo sapiens microRNA 4497 (MIR4497), microRNA			
GLTP	Homo sapiens glycolipid transfer protein (<i>GLTP</i>), mRNA	Proteína transferencia de glicolipidos	Unión de glicolipidos Actividad transportadora de glicolipidos Unión de lípidos	Transporte de glicolípidos Transporte
TCHP	Homo sapiens trichoplein, keratin filament binding (<i>TCHP</i>), transcript variant 2, mRNA	Filamento tricoplein queratina-unión a proteína	Unión de proteína	Apoptosis Regulación negativa de crecimiento celular
GIT2	Homo sapiens G protein-coupled receptor	GTPasa activadora de la proteína GIT2 isoforma 5	Actividad activadora de GTPasa	Regulación de actividad ARF GTPasa

	kinase interacting ArfGAP 2 (<i>GIT2</i>), transcript variant 5, mRNA		Unión a ion metal Unión de proteína Unión ion zinc	Regulación de proteína G acoplado a receptor de proteína de vía de señalización
<i>ANKRD13A</i>	Homo sapiens ankyrin repeat domain 13A (<i>ANKRD13A</i>), mRNA	Dominio repetido de anquirina – contendor de proteína 13A		
<i>C12orf76</i>				
<i>IFT81</i>	Homo sapiens intraflagellar transport 81 homolog (<i>Chlamydomonas</i>) (<i>IFT81</i>), transcript variant 3, mRNA	Transporte intraflagelar proteína 81 homologo isoforma 1		Diferenciación celular Desarrollo de organismo multicelular Espermatogénesis
<i>ATP2A2</i>	Homo sapiens ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2 (<i>ATP2A2</i>), transcript variant b, mRNA	Retículo sarcoplásmico/endotelio Calcio ATPasa 2 isoforma b	Unión ATP Unión S100 alfa Actividad ATPasa transportadora de calcio Actividad hidrolasa Actividad hidrolasa, actuando en ácido anhídrido, catalizando movimiento transmembrana de sustancias Unión ion metal Unión de nucleótidos Unión de proteína C	Proceso biosintético de ATP Coagulación Transporte de catión Adhesión celular Desarrollo de epidermis Transporte transmembrana de iones Activación de plaquetas Transporte de ion calcio en retículo sarcoplasmico Transporte transmembrana

ANAPC7	Homo sapiens anaphase promoting complex subunit 7 (<i>ANAPC7</i>), transcript variant 1, mRNA	Anafase promotora de complejo subunidad 7 isoforma a	Unión Unión de proteína fosfatasa	Complejo de promoción de anafase dependiente de proteína proteosoma-ubiquitina Proceso catabólico Punto de control de ciclo celular División celular Mitosis Ciclo celular mitótico Punto de control de ensamble de huso mitótico de ciclo celular Regulación negativa de actividad ligasa de proteína ubiquitina involucrada en ciclo celular. Regulación positiva de actividad ligasa de proteína ubiquitina involucrada en ciclo celular. Proteína K11-ligada a ubiquitinación Regulación de actividad proteína ubiquitina ligase involucrada en el ciclo celular mitótico
ARPC3	Homo sapiens actin related protein 2/3 complex, subunit 3, 21kDa (<i>ARPC3</i>), mRNA	Actina relacionada a proteína 2/3 subunidad compleja 3	Unión de actina Unión de proteína Estructura constituida de citoesqueleto	Movimiento de componente celular
GPN3	Homo sapiens GPN-loop GTPasa 3 (<i>GPN3</i>), transcript variant 3, mRNA	Vuelta GPN-GTPasa 3 isoforma 3	Unión GTP Unión de nucleótido	
C12orf24				

VPS29	Homo sapiens vacuolar protein sorting 29 homologa (S. cerevisiae) (<i>VPS29</i>), transcript variant 1, mRNA	Proteína vacuolar asociada a proteína 29 isoforma 1	Actividad hidrolasa, actuando en uniones éster Unión ion metal Actividad fosforina fosfatasa	Transporte de proteína
RAD9B	Homo sapiens RAD9 homolog B (S. pombe) (<i>RAD9B</i>), mRNA	Proteína RDA9B punto de regulación del ciclo celular	Unión de proteína	Reparo de DNA Replicación de DNA Punto de control de ciclo celular
PPTC7	Homo sapiens PTC7 protein phosphatase homologa (S. cerevisiae) (<i>PPTC7</i>), mRNA	Proteína fosfatasa PTC7 homóloga	Actividad hidrolasa Unión ion metal Fosfoproteína Actividad fosfatasa	
TCTN1	Homo sapiens tectonic family member 1 (<i>TCTN1</i>), transcript variant 3, mRNA	Tectonic-1 isoforma 3		Morfogénesis de cilios Desarrollo de organismo multicelular
HVCN1	Homo sapiens hydrogen voltage-gated channel 1 (<i>HVCN1</i>), transcript variant 1, mRNA	Voltaje de canal cerrado de hidrógeno 1	Actividad de voltaje de canal de ion Actividad de voltaje de canal de protón	Transporte de ion Transporte de protón Respuesta de PH Respuesta de ion zinc Transporte transmembrana

PPP1CC	Homo sapiens protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isozyme (<i>PPP1CC</i>), transcript variant 1, mRNA	Proteína fosfatasa serina/treonina proteína PP1-gamma subunidad catalítica isoforma 1	Actividad hidrolasa Unión de ion metal Unión de proteína Unión de proteína cinasa Actividad fosfatasa actividad serina-treonina	Fase M del ciclo celular mitótico Proceso metabólico de carbohidratos División celular Proceso metabólico de glicógeno Proceso metabólico lípidos Ciclo celular mitótico Prometafase mitótico Defosforilación de proteína Regulación de transporte núcleo citoplásmico Proceso catabólico triglicérido
CCDC63	Homo sapiens coiled-coil domain containing 63 (<i>CCDC63</i>), mRNA	Domino de cola conteniendo proteína 63		
MYL2	Homo sapiens myosin, light chain 2, regulatory, cardiac, slow (<i>MYL2</i>), mRNA	Canal 2 de luz regulador de miosina isoforma del musculo cardiaco ventricular/cardiaco	Unión a monómero de actina Unión a ion calcio Unión a cadena pesada de miosina Unión de proteína Constituyente estructural de músculo	Ensamblaje de miofibrillas cardíacas Contracción cardíaca Desarrollo de corazón Especificación de destino de célula muscular Filamento muscular Regulación negativa de crecimiento celular Regulación de contracción de músculo estriado Morfogénesis del tejido muscular cardíaco ventricular

LOC100131138	Homo sapiens uncharacterized LOC100131138 (LOC100131138), non-coding RNA			
CUX2	Homo sapiens cut-like homeobox 2 (<i>CUX2</i>), mRNA	Proteína homeobox parecida a corte 2	Unión específica a secuencia de DNA Actividad de factor de transcripción de unión a secuencia específica de DNA	Regulación negativa de transcripción, dependiente de DNA
FAM109A	Homo sapiens family with sequence similarity 109, member A (<i>FAM109A</i>), transcript variant 3, mRNA	Sesquipedalian-1 isoforma 2	Unión de proteína Actividad de homodimerización de proteína	Organización de endosoma Receptor de reciclaje transporte retrogrado, endosoma a Golgi
SH2B3	Homo sapiens SH2B adaptor protein 3 (<i>SH2B3</i>), mRNA	Proteína 3 adaptadora SH2B	Señal de actividad de transductor	Coagulación de la sangre Diferenciación celular Hemopoyesis embrionica Transducción de señal intracelular

ATXN2	Homo sapiens ataxin 2 (<i>ATXN2</i>), mRNA	Ataxina-2	Unión de RNA Unión de proteína C terminal Unión de proteína	Proceso metabólico de RNA Transporte de RNA Muerte celular Diferenciación de células de Purkinje cerebelar Procesamiento de mRNA citoplasmático Homeostasis de un número de células Regulación negativa de crecimiento de organismo multicelular Proceso neuromuscular Morfogénesis neuronal Translación de regulación Montaje de estrés granular
BRAP	Homo sapiens BRCA1 asociado a proteína (<i>BRAP</i>), mRNA	BRCA1-asociada a proteína	Actividad ligasa Unión a ion metal Unión a secuencia de localización nuclear Unión de nucleótidos Unión de proteína Actividad ligasa de proteína ubiquitina Unión ion zinc	Cascada MPAKKK Transducción de señales de proteína de Ras Regulación negativa de transducción de señal Ubiquitinización de proteína

ACAD10	Homo sapiens acyl-CoA dehydrogenase family, member 10 (<i>ACAD10</i>), transcript variant 1, mRNA	Acil-CoA deshidrogenasa miembros de la familia 10 isoforma a	Actividad deshidrogenasa acil-CoA Unión dinucleótido adenina-flavina Actividad hidrolasa Actividad transferasa, transferencia de grupos que contienen fósforo	
ALDH2	Homo sapiens aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial) (<i>ALDH2</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	Aldehído deshidrogenasa mitocondrial isoforma 1 precursor	Actividad aldehído deshidrogenasa (NAD)	Proceso metabólico del alcohol

De los genes descritos en la tabla anterior podemos señalar los siguientes con probabilidad de tener una relación con el fenotipo debido a su proceso y función celular: *CMKLR1* está involucrado en el proceso del desarrollo del sistema esquelético, el *SSH1* en la morfogénesis celular y el *SH2B3* en la diferenciación celular por lo que estos tres genes pudieran estar en relación con los datos clínicos de pie cavo, orfejos en gatillo, ensanchamiento metafisiario de falanges y acortamiento; el gen *ACACB* con proceso en biosíntesis de ácidos grasos, *MVK* en procesos metabólicos y *PP1C* involucrado en el metabolismo catabólico, por lo que la pérdida de estos genes pudieran estar afectando el metabolismo del paciente y ser causantes de la obesidad, tomando en cuenta que existen otros factores (ambientales) que pudieran estar interactuando. El gen *ATXN2* involucrado en la morfogénesis neuronal y el gen *FOXN4* el destino final neuronal, la ausencia de estos genes pudieran estar contribuyendo con la presencia de retraso mental, atrofia córtico-subcortical y quiste aracnoideo así mismo el gen *FOXN4* también está involucrado en la embriogénesis y desarrollo de órganos, por lo que también estaría relacionado con la criptorquidia en conjunto con los genes *IFT81* y *TCTN1* ya que el proceso de estos está en el desarrollo de organismos multicelulares.

En esta región 12q23.3q24.12 existen 617 secuencias que codifican para miRNAs, así como 135 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. En la siguiente tabla se menciona un miRNA cuyo gen blanco es *OGT* cuyo procesos está relacionado con el metabolismo celular y el paciente tiende a la obesidad y el gen *ACVR2B* el cual tiene que ver con la morfogénesis del sistema óseo, este mirRNA pudiera estar en relación con el fenotipo del paciente ya que cursa con pie cavo bilateral (Tabla 5).

Tabla 5. miRNA en la región 12q23.3-q24.12

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-619	<i>OGT</i>	Xq13	Metabolismo celular
	<i>MDGA2</i>	14q21.3	Diferenciación de neurona motora de médula espinal
	<i>ACVR2B</i>	3p22	Desarrollo de corazón, riñón, pulmón, paladar, páncreas, odontogénesis, morfogénesis de sistema óseo

En la literatura no hay casos reportados con esta misma delección. El cariotipo de la madre se reportó como normal, sin embargo, no fue posible estudiar al padre a nivel de citogenética convencional. El riesgo de recurrencia para la madre únicamente, sería igual al de la población general.

Caso 3. Delección 14q21.1

Se presenta caso de paciente masculino de 8 años de edad.

Resultado del microarreglo de CGH:

46,XY.arr[hg18] 14q21.1(38,288,390-39,413,341)x1 dn

Delección de 1.1Mb (Figura 6).

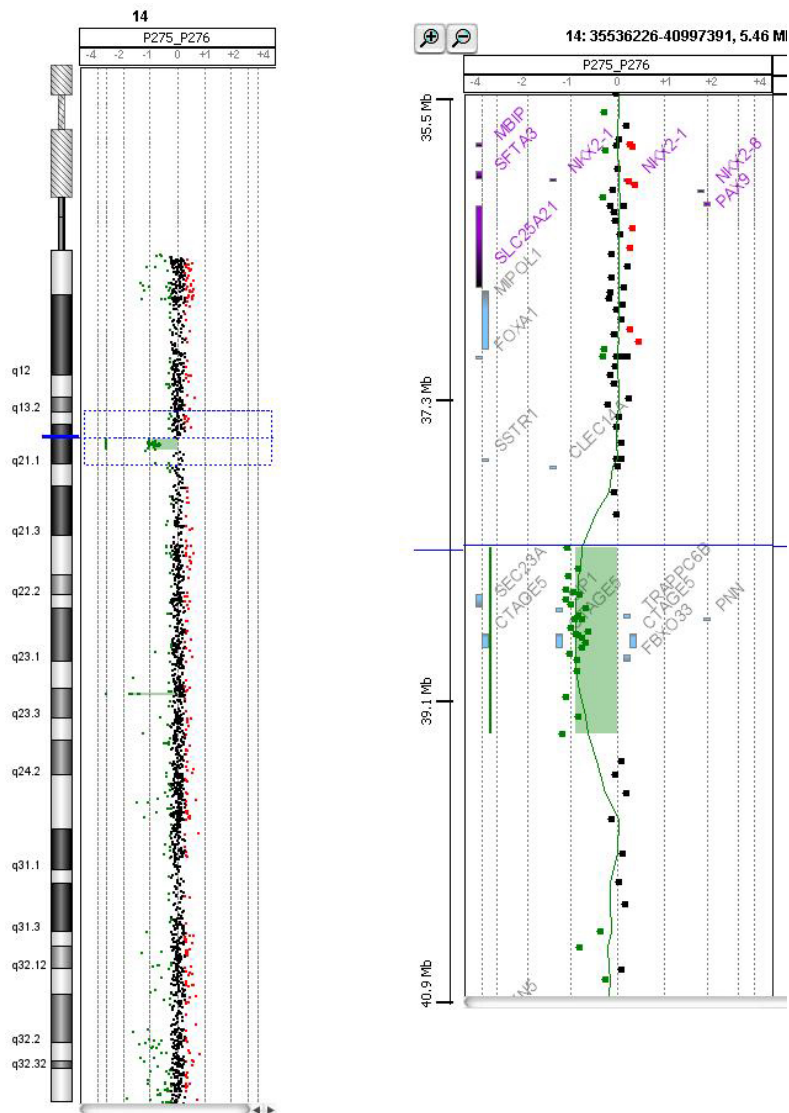


Figura 6. Microarreglos del DNA del paciente hibridado contra DNA de la madre: 46,XY.arr[hg18] 14q21.1(38,288,390-39,413,341)x1 dn

Dentro de las características clínicas que destacan son talla en percentil 3. Peso y perímetro cefálico en percentil <3. Microcefalia, fisuras palpebrales pequeñas, punta de nariz hacia abajo, filtrum corto y ala de nariz hipoplásica a

expensas de defecto de labio izquierdo, paladar con cicatriz quirúrgica no se aprecia úvula, pabellones auriculares acopados, hipotrofia generalizada, genitales con micropene (índice de volumen peniano de 2.76 con z de -2.2) ambas gónadas descendidas, impresiona pequeñas, hoyuelo presacro, aberrantes palmares, clinodactilia en manos y pies, 1er orjejo ancho con uñas hiperconvexas y anchas de pies. Actualmente tiene problemas de lenguaje importante.



Figura 7. Hipotrofia generalizada, secuelas de labio y paladar hendido, anomalías dentales, pabellones auriculares acopados, aberrantes palmares, dedos anchos con uñas hiperconvexas.

Dentro de su abordaje se realizó cariotipo reportado normal (46,XY 450-500 bandas), tomografía axial computarizada de cráneo reportando probable paquigiria e hipoplasia de vérmix. El coeficiente global de desarrollo se reportó del 60%.

De acuerdo a los puntos de ruptura de la delección obtenidos por la técnica de microarreglos de CGH, se hizo búsqueda de los genes involucrados en la región utilizando la base de datos UCSC Genome Browser. Se presentan en la siguiente tabla 4.

Tabla 6. Genes involucrados en la región 14q21.1

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
LOC283547	Homo sapiens hypothetical non-coding RNA			
SEC23A	Homo sapiens Sec23 homóloga A (<i>S. cerevisiae</i>) (<i>SEC23A</i>), mRNA	Proteína transportadora de proteína Sec23A	Unión de proteína Unión ion zinc	Revestimiento de vesícula COPII Transporte mediado por vesícula de RE a Golgi Procesamiento de antígeno y presentación de péptido antígeno vía MHC clase I Organización de membrana celular Proceso metabólico de proteína celular Transporte de proteína intracelular Modificación de proteína post-traducciona Glicosilación ligasa a proteína N a través de aspargina Transporte mediado por vesículas
GEMIN2	Homo sapiens gem (nuclear organelle) associated protein 2 (<i>GEMIN2</i>), transcript variant alpha, mRNA	Gem asociado a proteína 2 isoforma alfa	Proteína de unión	Proceso metabólico de RNA Splicing de RNA Splicing de RNA, vía reacción transesterificación Procesamiento de mRNA Proceso metabólico de ncRNA Ensamblaje spliceosomal de snRNP Ensamblaje de spliceosoma

TRAPPC6B	Homo sapiens trafficking protein particle complex 6B (<i>TRAPPC6B</i>), transcript variant 2, mRNA	Partícula compleja de proteína de tráfico subunidad 6B isoforma 2	Unión	Transporte mediado por vesículas
PNN	Homo sapiens pinin, desmosome associated protein (<i>PNN</i>), mRNA.	Pinin	Unión de DNA Actividad molécula estructural	Splicing RNA Adhesión celular Splicing de mRNA nuclear, vía spliceosoma Regulación de transcripción, dependiente de DNA
MIA2	Homo sapiens melanoma inhibitory activity 2 (<i>MIA2</i>), mRNA	Actividad inhibitoria de melanoma proteína 2		
CTAGE5	Homo sapiens CTAGE family, member 5 (<i>CTAGE5</i>), transcript variant 3, mRNA	Linfoma de células T cutáneas asociado a antígeno 5 isoforma 5	Actividad activadora de enzima	Regulación positiva de actividad catalítica
LOC100288846	Homo sapiens hypothetical LOC100288846, non-coding RNA			
FBX033	Homo sapiens F-box protein 33 (<i>FBX033</i>), mRNA	Proteína 33 única, caga F		

Tabla 7 Genes Homólogos en ratón

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
Sec23a	Mus musculus SEC23A (S.cervisiae)(Sec23a), mRNA	Proteína transportadora de proteína Sec23A	Unión de proteína Unión ion zinc	Transporte mediado por vesículas de retículo endoplasmático al aparato de Golgi. Transporte de proteína intracelular Transporte de proteína Transporte Transporte mediado por vesículas
Gemin2	Gemin2 gem (organelo nuclear) asociado a proteína 2 [Mus musculus (ratón)]	Gem asociado a proteína 2 isoforma alfa		Proceso metabólico de RNA Splicing de RNA Splicing de RNA, vía reacción transesterificación Procesamiento de mRNA Proceso metabólico de ncRNA Ensamblaje spliceosomal de snRNP Ensamblaje de spliceosoma
Trappc6b	Trappc6b complejo de partícula 6B de proteína de tráfico [Mus musculus (ratón)]	Complejo de partícula de proteína de tráfico subunidad 6B isoforma 2	Función molecular	Proceso biológico Transporte Transporte mediado por vesículas

<i>Pnn</i>	Pinin [Mus musculus (ratón)]	Pinin	Unión de DNA	Splicing RNA Adhesión celular Procesamiento de mRNA Regulación de transcripción, dependiente de DNA Transcripción dependiente de DNA
<i>Mia2</i>	Actividad inhibitoria de melanoma 2 [Mus musculus (ratón)]	actividad inhibitoria de melanoma proteína 2	Función molecular	Homeostasis del colesterol Homeostasis de triglicéridos
<i>Ctage5</i>	CTAGE family, member 5 2 [Mus musculus (ratón)]	Linfoma cutáneo de células T asociada a antígeno 5 isoforma 5	Función molecular	Proceso biológico
<i>Fbox33</i>	F-box protein 33 2 [Mus musculus (ratón)]	Proteína F-box 33	Función molecular	Proceso biológico

A pesar de que el fenotipo del paciente es severo, ninguno de los genes involucrados en la región tiene algún proceso directo en el que podamos sospechar sean los causantes de las malformaciones del paciente, la mayoría de los genes están involucrados en procesos básicos, sin embargo no se puede descartar su relación con el fenotipo debido a que por tener procesos celulares básicos pudieran estar en relación con la interacción de otros genes (Tabla 6).

Cabe destacar en esta región de 14q21.1 existen 84 secuencias que codifican para miRNAs, así como 69 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente y tampoco hay casos reportados con la misma delección.

Debido a que no se encontró relación fenotípica con los genes encontrados, se hizo búsqueda de los genes homólogos en ratón, de los cuales no se identificó ninguno con algún proceso directo de acuerdo a las características clínicas del paciente. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los genes están involucrados en procesos celulares importantes por lo que no se puede descartar su participación en la correlación con el fenotipo del paciente (Tabla 7).

El cariotipo en prometafases de ambos padres resultó normal.

Antecedentes y características clínicas:

Padre de 23 años y madre de 26 años al momento de embarazo. Sin consanguinidad ni endogamia y sin antecedentes perinatales de importancia. Obtenido por cesárea, peso de 2775 gramos, talla 48 cm y Apgar 8/9. Al nacimiento con diagnóstico de cardiopatía congénita por lo que requirió tratamiento quirúrgico para corrección anómala a seno coronario y criptorquidia bilateral. Hitos del desarrollo retrasados. Al momento de la revisión acude a tercer año de primaria regular, con apoyo por USAER, tiene lecto-escritura, suma y resta. Presenta algunas dislalias.

En la exploración física encontramos peso en pc 50-75, talla en pc 25-50. Metópica prominente, frente amplia e inclinada, diámetro biparietal estrecho, cejas arqueadas y dispersas, fisuras palpebrales hacia arriba epicanto interno, alas de la nariz antevertidas, labios gruesos, piezas dentales con coronas, paladar y úvula íntegros, pabellones auriculares grandes bien implantados. Cardiopulmonar sin compromiso. Extremidades íntegras, dedos fusiformes y clinodactilia del quinto dedo bilateral, braquidactilia con hiperlaxitud de falanges proximales en manos, sindactilia entre segundo y tercer orjejo. Dorso íntegro con dos manchas café con leche en abdomen.



Figura 9. Cejas arqueadas, dispersas, fisuras palpebrales ligeramente hacia arriba, labios gruesos, pabellones auriculares grandes. Braquidactilia en ambas manos y discreta sindactilia en pies.

Se le realizó cariotipo el cual resultó normal con bandas de 400 a 600 bandas G. Ecocardiograma reportando operado de CATVP (conexión anómala total a venas pulmonares) a seno coronario. Flujo en vena vertical e innominada probablemente en relación a vena pulmonar inferior izquierda mal conectada. Ultrasonido con reporte de criptorquidia bilateral y TAC cerebral con tamaño pequeño sin lesión focal. Radiografía de manos y pies con leve acortamiento del segundo dedo de ambas manos y del primer dedo de los pies bilateral y simétrica. Importante retraso en la maduración esquelética y desmineralización ósea generalizada. De acuerdo a los puntos de ruptura de la deleción obtenidos por la técnica de microarreglos de CGH, se hizo búsqueda de los genes involucrados en la región utilizando la base de datos UCSC Genome Browser. Se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 8. Genes involucrados en la región 16p13.11

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
MPV17L	Homo sapiens MPV17 mitochondrial membrane protein- like (<i>MPV17L</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	proteína parecida a mpv17 isoform 1		
Cr16orf45	Homo sapiens MPV17 mitochondrial membrane protein- like (<i>MPV17L</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA			
KIAA0430	Homo sapiens KIAA0430 (<i>KIAA0430</i>), transcript variant 2, mRNA	Limaquina b1 isoforma 2	Unión de RNA Unión de nucleótido	

NDE1	Homo sapiens nudE nuclear distribution gene E homolog 1 (A. nidulans) (<i>NDE1</i>), transcript variant 1, mRNA	Distribución nuclear de proteína nudE homóloga 1	Unión de microtúbulo Unión de proteína	Transición de G2/M del ciclo celular mitótico Fase M del ciclo celular mitótico Diferenciación celular División celular Duplicación de centrosoma Desarrollo de corteza cerebral Establecimiento de localización del cromosoma Establecimiento de la orientación del huso mitótico Ciclo celular mitótico Prometáfase mitótica Desarrollo de organismos multicelulares Desarrollo del sistema nervioso
MIR484	Homo sapiens microRNA 484 (MIR484), microRNA			
MYH11	Homo sapiens myosin, heavy chain 11, smooth muscle (<i>MYH11</i>), transcript variant SM1B, mRNA	Miosina-11 isoforma SM1B	Unión ATP Unión de actina Unión de calmodulina Actividad motora Unión de nucleótido Componente estructural del músculo	Dirección del axón Desarrollo de fibra muscular cardíaca Formación de la fibra elástica Contracción muscular Formación del filamento grueso de miosina del músculo esquelético Contracción del músculo liso
FOPNL	Homo sapiens FGFR1OP N-terminal like (<i>FOPNL</i>), mRNA	Dominio lisH contenedor de proteína FOPNL	Proyección de organización celular Formación de cilios Anclaje de microtúbulos	

ABCC1	Homo sapiens ATP-binding cassette, sub- family C (CFTR/MRP), member 1 (ABCC1), transcript variant 3, mRNA	Resistencia de multidrogas asociada a proteína 1 isoforma 3	Unión de ATP Actividad ATPasa Actividad ATPasa, acoplada a movimiento transmembrana de sustancias Actividad hidrolasa Unión de nucleótidos Actividad transportadora	Proceso catabólico de ATP Proceso biosintético de leucotrienos Proceso metabólico de prostanoides Respuesta a fármacos Transporte transmembrana Transporte
ABCC6	Homo sapiens ATP-binding cassette, sub- family C (CFTR/MRP), member 6 (ABCC6), transcript variant 1, mRNA	Resistencia a multidrogas asociada a proteína 6 isoforma 1	Unión de ATP Actividad ATPasa Actividad ATPasa, acoplada a movimiento transmembrana de sustancias Unión de nucleótidos Actividad transportadora	Respuesta a fármacos Respuesta a estímulos Transporte transmembrana Transporte Percepción visual

Los genes que se proponen están en relación con el genotipo son el *NDE1* ya que su proceso está involucrado en el desarrollo de la corteza cerebral y del sistema nervioso, así como en la diferenciación celular y desarrollo de organismos multicelulares. El paciente cursa con trastorno del desarrollo y aprendizaje escolar. El relación con la cardiopatía que cursa el paciente, el gen *MYH11* está involucrado en el proceso del desarrollo de las fibras musculares cardíacas y contracción muscular (Tabla 8).

En la región de 16p13.11 existen 145 secuencias que codifican para miRNAs, así como 13 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente (Tabla 9).

Tabla 9. miRNA en la región 16p13.11

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-484	<i>IFNAR1</i>	21q22.1	Respuesta inmunológica, respuesta a virus
	<i>HK2</i>	2p13	Metabolismo glucosa, carbohidratos
	<i>KIAA1549</i>	7q34	Desconocido

De los casos reportados existe uno que comparte la misma región (Tabla 10).

Tabla 10. Casos reportados en la literatura con duplicación 16p13.11 y sus características clínicas.

Características clínicas	CASOS REPORTADOS	PACIENTE
	16p13.11	16p13.11
Retraso mental	14/15	+
Retraso del lenguaje	2/15	+
Comportamiento autista	7/15	-
Crisis convulsivas	2/15	-
Hipoplasia medio-facial	1/15	+
Hipertelorismo	2/15	-
Estrabismo	1/15	-
Cejas arqueadas dispersas	0/15	+

Paladar alto	2/15	-
Fisuras palpebrales abajo	3/15	-
Clinodactilia	2/15	+
Alteraciones esqueléticas	1/15	+
Obesidad	2/15	+
Talla baja	3/15	-
Cardiopatía	0/15	+

El cariotipo del papá resultó 46,XY,inv(9)(p11;q13) 550-600 bandas y de la mamá resultó 46,XX 15 metafases 550 a 600 bandas, ambos normales, por lo que el asesoramiento sería un riesgo de recurrencia muy bajo para la pareja.

Desarrollo psicomotor: Fija mirada 2 meses, sonrisa social 2.5 meses, control de tronco 7 meses, gateo 14 meses, bipedestación 17 meses, pinza gruesa 4 meses, balbuceo 13 meses. Acude a kínder, dificultad para seguir órdenes. Conoce 30 palabras con mejoría en articulación de las mismas. Junta dos palabras y recibe terapia de lenguaje en casa.

Exploración física: Peso 11, 900 gr en pc 10-20, talla 88 en pc 50-75 y perímetro cefálico de 45 en pc <3. Normocéfalo, frente amplia prominente, cejas rectas, difusas, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal alto y ancho, nariz bulbosa, alas de nariz antevertidas, filtrum poco marcado, labio superior evertido respecto al inferior, cavidad oral con paladar y úvula íntegros, pabellones auriculares bien conformados e implantados ligeramente antevertidos. Torax ancho, sin compromiso cardiopulmonar, abdomen sin masas o megalias palpables. Genitales masculinos con fimosis y ambas gónadas en bolsa escrotal. Extremidades íntegras, superiores con braquidactilia y clinodactilia, pliegue transversal único bilateral. Aberrantes plantares. Dorso con macula azulada presacra de gran tamaño. Mosaico pigmentario.



Figura 11. Dismorfias faciales, mácula azulada extensa en dorso.

Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete son TAC simple así como de oídos y mastoides normal, tamiz metabólico normal, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral que reporta hipoacusia severa en tonos altos en oído derecho e hipoacusia superficial en tonos altos oído izquierdo. Cariotipo en sangre periférica normal.

Valoración del coeficiente global de desarrollo a los 22 meses de edad del 70%. Retraso moderado.

De acuerdo a los puntos de ruptura de la deleción obtenidos por la técnica de microarreglos por CGH, se hizo búsqueda de los genes involucrados en la región utilizando la base de datos UCSC Genome Browser. Se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 11. Genes involucrados en la región 6q13q15

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
FAM134A	Homo sapiens family with sequence similarity 135, member A (FAM135A), transcript variant 2, mRNA			
C6orf57				
SMAP1	Homo sapiens small ArfGAP 1 (SMAP1), transcript variant 1, mRNA	Proteína 1 isoforma A asociada a membrana estromal	Actividad activadora de ARF GTP Unión ión metal Unión ión zinc	
B3GAT2	Homo sapiens beta-1,3-glucuronyltransferase 2 (glucuronosyltransferase S) (B3GAT2), mRNA	Proteína galactosilgalactosilxilosil 3 betal glucuronosiltransferasa 2	Actividad galactosilgalactosilxilosil 3 betal glucuronosiltransferasa Unión ión metal	
OGFRL1	Homo sapiens opioid growth factor receptor-like 1 (OGFRL1), mRNA	Factor de crecimiento opioide parecido a proteína 1	Actividad receptora	
MIR30C2	Homo sapiens microRNA 30c-2 (MIR30C2), microRNA			
MIR30A	Homo sapiens microRNA 30a (MIR30A), microRNA			

LINC00472	Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 472 (LINC00472), non-coding RNA			
RIMS1	Homo sapiens regulating synaptic membrane exocytosis 1 (<i>RIMS1</i>), transcript variant 1, mRNA	Regulación de exocitosis de membrana sináptica proteína 1 isoforma 1	Unión Rab GTPasa Unión ión metal Unión de proteína Actividad reguladora de GTPasa pequeña	
KCNQ5	Homo sapiens potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 5 (<i>KCNQ5</i>), transcript variant 2, mRNA	Canal de potasio dependiente de voltaje subfamilia KQT miembro 5 isoforma 2	Actividad rectificadora de entrada del canal de potasio Actividad de canal de ión dependiente de voltaje	Transporte de iones Transporte de ión potasio Ensamble del complejo de proteína Transmisión sináptica Transporte de membrana
MIR4282	Homo sapiens microRNA 4282 (MIR4282), microRNA			
KHDC1L	Homo sapiens KH homology domain containing 1-like (<i>KHDC1L</i>), mRNA	Proteína parecida a KHDC1		
KHDC1	Homo sapiens KH homology domain containing 1 (<i>KHDC1</i>), transcript variant 2, mRNA	Proteína 1 isoforma 2 que contiene dominio homólogo KH		
C6orf147				
DPPA5	Homo sapiens developmental pluripotency associated 5 (<i>DPPA5</i>), mRNA	Proteína 5 asociada a desarrollo pluripotencial	Unión de RNA	Desarrollo de organismo multicelular

C6ORF147				
OOEP	Homo sapiens oocyte expressed protein homolog (dog) (<i>OOEP</i>), mRNA	Proteína homóloga expresada en ovocitos	Unión de RNA	Ensamble del complejo de proteína celular Implantación de embrión Especificación del patrón embrionario Establecimiento o mantenimiento de la polaridad celular basal/apical Fertilización Desarrollo embrionario <i>in utero</i> Fosforilación de proteínas
DDX43	Homo sapiens DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 43 (<i>DDX43</i>), mRNA	Probable ATP-dependente RNA helicasa DDX43	Unión de ATP Actividad RNA helicasa dependiente de ATP Unión de RNA Actividad helicasa Actividad hidrolasa Unión de nucleótidos	
MB21D1	Homo sapiens Mab-21 domain containing 1 (<i>MB21D1</i>), mRNA	Proteína MB21D1		Respuesta a virus
MTO1	Homo sapiens 67mitochondrial translation optimization 1 homolog (S. Cerevisiae) (<i>MTO1</i>), nuclear gene encoding 67mitochondrial protein, transcript variant 2, mRNA	Proteína mitocondrial MTO1 homóloga isoforma a	Unión dinucleótido adenina flavina	Proceso de reducción oxidativa Procesamiento de tRNA

EEF1A1	Homo sapiens eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 (<i>EEF1A1</i>), mRNA	Factor de elongación 1 alfa 1	Unión GTP Actividad GTPasa Unión de nucleótidos Unión de proteína Unión de proteína cinasa Actividad del factor de elongación de traducción	Proceso metabólico de proteína celular Expresión de genes Regulación de transcripción, dependiente de DNA Traducción Elongación de traducción
SLC17A5	Homo sapiens solute carrier family 17 (anion/sugar transporter), member 5 (<i>SLC17A5</i>), mRNA	sialin	Actividad transportadora transmembrana de ácido siálico Azúcar: actividad simporter hidrógeno Actividad simporter	Transporte anión Transporte de ión Transporte de ácido siálico Transporte transmembrana
CD109	Homo sapiens CD109 molecule (<i>CD109</i>), transcript variant 1, mRNA	CD109 antígeno isoform 1 precursor	Actividad inhibitoria de endopeptidasa tipo serina	
COL12A1	Homo sapiens collagen, type XII, alpha 1 (<i>COL12A1</i>), transcript variant short, mRNA.	Precursor de isoforma de colágena alfa -1 (XII) cadena corta	Componente estructural de matriz extracelular que confiere fuerza de tensión Actividad de molécula estructural	Adhesión celular Organización de fibras de colágeno Desarrollo del sistema esquelético
COX7A2	Homo sapiens cytochrome c oxidase subunit VIIa polypeptide 2 (liver) (<i>COX7A2</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	Precursor de citocromo c oxidasa subunidad 7A2 mitocondrial	Actividad oxidasa de citocromo c Actividad portadora de electrones	

<i>TMEM30A</i>	Homo sapiens transmembrane protein 30A (<i>TMEM30A</i>), transcript variant 1, mRNA	Control de ciclo celular proteína 50A isoforma 1	Unión proteína	Regulación positiva de proteína de salida del retículo endoplásmico Localización de proteínas a organelos
<i>LOC100506804</i>	Homo sapiens uncharacterized LOC100506804, (LOC100506804), non-coding RNA			
<i>FILIP1</i>	Homo sapiens filamin A interacting protein 1 (<i>FILIP1</i>), mRNA	Proteína 1 interactuando con filamina A		
<i>SEN6</i>	Homo sapiens SUMO1/sentrin specific peptidase 6 (<i>SEN6</i>), transcript variant 2, mRNA	Proteasa 5 isoforma 2 específica de sentrina	Actividad proteasa específica de SUMO Actividad peptidasa tipo cisteína Actividad peptidasa	Desumolización de proteína Modificación de proteínas por eliminación de proteínas pequeñas Proteólisis Regulación del ensamble del cinetocoro Regulación del ensamble del huso

MYO6	Homo sapiens myosin VI (<i>MYO6</i>), mRNA.	Miosina VI	Unión ADP Unión ATP Unión de actina Unión de filamento de actina Unión de calmodulina Actividad motora de microfilamentos Unión de nucleótidos Actividad motora Unión de proteína	Respuesta a daño de DNA, transducción de señal por mediadores clase p53 Movimiento basado en filamentos de actina Endocitosis Transporte de proteína intracelular Regulación positiva de transcripción del promotor de RNA polimerasa II Regulación de secreción Percepción sensitiva de sonidos Transmisión sináptica
IMPG1	Homo sapiens interphotoreceptor matrix proteoglycan 1 (<i>IMPG1</i>), mRNA	Precursor 1 de proteoglicano interfotorreceptor de matriz	Componente estructural de matriz extracelular Actividad receptora	Percepción visual
HTR1B	Homo sapiens 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B (<i>HTR1B</i>), mRNA	Receptor 5 hidroxitriptamina 1B	Actividad receptora acoplada a proteína G Unión de fármacos Actividad del receptor Unión de serotonina Actividad receptora de serotonina Actividad de señal transductora	Internalización del receptor acoplado a proteína G Vida de señalización del receptor acoplado a proteína G Señalización de proteína G, segundo mensajero acoplado a ciclo de nucleótidos Activación de la actividad de proteína cinasa C la vía de señalización de la proteína receptora acoplada a proteína G Remodelamiento de hueso Respuesta celular a estímulo de temperatura

				<p>Comportamiento del beber Regulación negativa del proceso biosintético de cAMP Regulación negativa de la transmisión sináptica, GABAérgico Regulación negativa de la transmisión sináptica Regulación de la secreción de dopamina Respuesta a cocaína Respuesta a fármacos Respuesta a etanol Respuesta a estímulo mineralocorticoide Respuesta a toxinas Vía de señalización de receptor de serotonina Transmisión sináptica</p>
IRAK1BP1	Homo sapiens interleukin-1 receptor-associated kinase 1 binding protein 1 (<i>IRAK1BP1</i>), mRNA	Receptor de interleucina 1 asociado a proteína de unión cinasa 1		<p>Cascada cinasa I-KappB/NF-kappaB Regulación de transcripción, dependiente de DNA</p>
PHIP	Homo sapiens pleckstrin homology domain interacting protein (PHIP), mRNA	Proteína de interacción de PH	<p>Unión de receptor de insulina Unión de proteína</p>	<p>Organización del citoesqueleto Vía de señalización del receptor de insulina Regulación negativa del proceso de apoptosis Regulación positiva del proceso de proliferación celular</p>

				<p>Vía de señalización del receptor de regulación positiva del factor de crecimiento parecido a insulina</p> <p>Regulación positiva de mitosis</p> <p>Regulación positiva de la fosforilación peptidil-serina</p> <p>Regulación positiva de la fosforilación peptidil-treonina</p> <p>Regulación positiva de la transcripción de promotor de RNA polimerasa II</p> <p>Regulación positiva de transcripción, dependiente de DNA</p> <p>Importe de proteína dentro del núcleo</p> <p>Regulación de la morfogénesis celular</p> <p>Regulación de crecimiento</p> <p>Regulación de fosforilación de proteína</p>
--	--	--	--	--

HMGN3	Homo sapiens high mobility group nucleosomal binding domain 3 (<i>HMGN3</i>), transcript variant 4, mRNA	Grupo de alta movilidad de nucleosoma – dominio de unión- proteína 3 que contiene isoforma HMGN3d	Unión de DNA Unión de cromatina Unión de receptor de hormona tiroidea	Proceso biológico Modificación de cromatina Regulación positiva de la actividad de factor de transcripción de secuencia específica de unión a DNA Regulación positiva de transcripción del promotor de RNA polimerasa II Regulación de insulina Secreción involucrada en la respuesta celular al estímulo de glucosa
LOC1002888198	Homo sapiens uncharacterized LOC100288198 (LOC100288198), non-coding RNA			
LCA5	Homo sapiens Leber congenital amaurosis 5 (<i>LCA5</i>), transcript variant 2, mRNA	Lebercilina	Unión de proteína	Transporte de proteína
SH3BGRL2	Homo sapiens SH3 domain binding glutamic acid-rich protein like 2 (<i>SH3BGRL2</i>), mRNA	SH3 dominio de unión que contiene ácido glutámico rico en proteína 2	Unión de dominio SH3	
C6orf7	Homo sapiens chromosome 6 open reading frame 7 (<i>C6orf7</i>), mRNA	Proteína no caracterizada LOC89758		

<i>ELOVL4</i>	Homo sapiens ELOVL fatty acid elongase 4 (<i>ELOVL4</i>), mRNA	Proteína de elongación de cada de ácidos grasos muy larga proteína 4	Actividad de fotorreceptor acoplada a proteína G Unión de proteína Actividad transferasa Actividad transferasa, transferencia de grupos acilo a otros grupos amino-acilo	Proceso metabólico de lípidos celulares Detección de luz visible Proceso biosintético de ácidos grasos Elongación de ácidos grasos, ácidos grasos saturados Proceso biosintético de grasas de cadena larga acil-CoA Proceso metabólico de moléculas pequeñas Proceso biosintético de triglicéridos Proceso biosintético de ácidos grasos de cadena muy larga
<i>TTK</i>	Homo sapiens TTK protein kinase (<i>TTK</i>), transcript variant 1, mR	Proteína específica dual cinasa TTK isoforma 1	Unión de ATP Unión de proteína idéntica Unión de actividad proteína Serina/treonina cinasa Actividad cinasa de proteína serina/treonina/tirosina Actividad de proteína tirosina cinasa	Punto de regulación ciclo celular del ensamble del huso mitótico Organización del huso mitótico Regulación positiva de proliferación celular Regulación positiva de la vía de restricción de fosforilación de proteína SMAD Organización del huso

BCKDHB	Homo sapiens branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide (<i>BCKDHB</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA	Precursor 2 – oxoisovalerato deshidrogenasa subunidad beta mitocondrial	Actividad 3-metil-2-oxobutanoato deshidrogenasa Actividad deshidrogenasa alfa ceto-acida Actividad carboxil-liasa Unión de proteína Unión de complejo de proteína	Proceso catabólico de familia de aminoácidos de cadena ramificada Proceso catabólico de familia de aminoácidos de cadena ramificada Proceso metabólico compuesto por nitrógeno celular Respuesta a cAMP Respuesta a estímulo de glucocorticoides Respuesta a nutrientes Proceso metabólico de moléculas pequeñas
FAM46A	Homo sapiens family with sequence similarity 46, member A (<i>FAM46A</i>), mRNA	Proteína F4M46A		
IBTK	Homo sapiens inhibitor of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase (<i>IBTK</i>), mRNA	Inhibidor de tirosina cinasa de Bruton	Unión de proteína cinasa Actividad inhibitoria de proteína tirosina cinasa	Regulación negativa de fosforilación de proteína Regulación negativa de actividad de proteína tirosina cinasa Liberación de ion calcio secuestrado dentro del citosol
TPBG	Homo sapiens trophoblast glycoprotein (<i>TPBG</i>), transcript variant 2, mRNA	Precursor de glicoproteína de trofoblasto		Adhesión celular
UBE2CBP	Homo sapiens ubiquitin-conjugating enzyme E2C binding protein (<i>UBE2CBP</i>), mRNA	Proteína de unión a ubiquitina que contiene enzima E2C	Actividad ligasa	

DOPEY1	Homo sapiens dopey family member 1 (<i>DOPEY1</i>), transcript variant 1, mRNA	Proteína dopey-1 isoforma a		Transporte de Golgi al endosoma Organización del retículo endoplasmático Transporte de proteína
PGM3	Homo sapiens phosphoglucomutase 3 (<i>PGM3</i>), transcript variant 4, mRNA	Fosfoacetilglucosamina mutasa isoforma 4	Actividad isomerasa Unión a ión magnesio Actividad fosfoacetilglucosamina mutasa Actividad fosfoglucomutasa	Proceso biosintético UDP-N-acetilglucosamina Proceso biosintético UDP-N-acetilglucosamina Proceso metabólico de carbohidratos Proceso metabólico de proteína celular Proceso biosintético de dolicol ligado a oligosacáridos Desarrollo final del embrión del huevo o nacimiento Proceso metabólico de glucosamina Proceso metabólico de glucosa 1 fosfato Hemopoyesis Modificación de proteína post traduccional Glicosilación de proteína ligada a N vía aspargina
RWDD2A	Homo sapiens RWD domain containing 2A (<i>RWDD2A</i>), mRNA	Proteína 2A que contiene dominio RWD		

ME1	Homo sapiens malic enzyme 1, NADP(+)-dependent, cytosolic (<i>ME1</i>), mRNA	Enzima malica dependiente de NADP	Unión de ADP Unión de NAD Unión de NADP Actividad portadora de electrones Actividad de malato deshidrogenasa (oxaloacetato-descarboxil)(NADP+) Actividad de malato deshidrogenasa (oxaloacetato-descarboxil)(NADP+) Actividad de malato deshidrogenasa (oxaloacetato-descarboxil) Actividad de enzima malica Unión de ión manganesio Unión de ion metal Actividad oxidoreductasa	Proceso biosintético NADP Proceso metabólico de carbohidratos Proceso metabólico de lípidos celulares Proceso metabólico de malato Tetramerización de proteína Respuesta a estímulo de carbohidratos Respuesta a estímulo de hormona Proceso metabólico de moléculas pequeñas
PRSS35	Homo sapiens protease, serine, 35 (<i>PRSS35</i>), transcript variant 1, mRNA	Precursor inactivo de serina proteasa 35	Actividad catalítica Actividad endopeptidasa tipo serina	
SNAP91	Homo sapiens synaptosomal-associated protein, 91kDa homolog (mouse) (<i>SNAP91</i>), transcript variant 3, mRNA	Capa de clartina que se ensambla a proteína AP isoforma 180	Unión de 1-fosfatidilinositol Unión de caltrina Unión de fosfolípidos	

RIPPLY2	Homo sapiens ripply2 homolog (zebrafish) (<i>RIPPLY2</i>), mRNA	Proteína ripply2		Especificación del eje Determinación simétrica de derecha/izquierda Desarrollo de organismos multicelulares Osificación Especificación del eje somita rostral/caudal Somitogenesis Morfogénesis de la cola
CYB5R4	Homo sapiens cytochrome b5 reductase 4 (<i>CYB5R4</i>), mRNA	Citcromo b5 reductasa 4	Actividad oxidase NAD(P)H Actividad no oxidase NAD(P)H Actividad citocromo b5 reductasa Unión al grupo hemo Unión al ión metal Actividad oxidoreductasa Actividad oxidoreductasa, actuando en NADH o NADPH, proteína hemo como aceptor	Desarrollo celular Detección de oxígeno Generación de precursores de metabolitos y energía Homeostasis de glucosa Secreción de insulina Proceso de reducción-oxidación Respuesta a antibióticos Proceso metabólico superóxido

MRAP2	Homo sapiens melanocortin 2 receptor accessory protein 2 (<i>MRAP2</i>), mRNA	Proteína 2 accesoria de receptor de melanocortina-2	Unión al receptor de hormona corticotropina Receptor de unión de melanocortina tipo 1 Receptor de unión de melanocortina tipo 3 Receptor de unión de melanocortina tipo 4 Receptor de unión de melanocortina tipo 5	Regulación positiva de cAMP Localización de proteína de superficie celular
K1AA1009	Homo sapiens KIAA1009 (<i>KIAA1009</i>), mRNA	Proteína QN1 homóloga		Ciclo celular División celular Mitosis
TBX18	Homo sapiens T-box 18 (<i>TBX18</i>), mRNA	Factor de transcripción T-box TBX18	Unión de DNA Actividad de transcripción correpresora de RNA polimerasa II Actividad de heterodimerización de proteína Actividad de homodimerización de proteína Regulación de transcripción en región de unión a DNA secuencia específica	Regulación negativa de la vía de señalización del receptor Wnt canónico involucrado en la patrón de formación del tubo neural anterior/posterior Regulación negativa de transcripción de promotor de RNA polimerasa II

NT5E	Homo sapiens 5'-nucleotidase, ecto (CD73) (<i>NT5E</i>), transcript variant 1, mRNA	5'-nucleotidase isoforma 1 preproteína	Actividad nucleotidasa 5' Unión de hierro ferroso Actividad hidrolasa, actuando en uniones éster Unión ion metal Unión de nucleótidos	Proceso catabólico AMP Proceso metabólico de DNA Proceso biosintético de adenosina Defosforilación Respuesta negativa de respuesta inflamatoria Proceso metabólico de moléculas que contienen nucleobase Proceso catabólico de nucleótidos Proceso metabólico de purinas Proceso biosintético de nucleótidos de purinas Proceso catabólico de nucleótido de purinas Proceso catabólico de nucleosido de pirimidinas Proceso metabólico de moléculas pequeñas
SNX14	Homo sapiens sorting nexin 14 (<i>SNX14</i>), transcript variant 2, mRNA	Nexina -14 isoforma b	Unión fosfatidilinositol	Comunicación celular Transporte de proteínas Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G
SYNCRIP	Homo sapiens synaptotagmin binding, cytoplasmic RNA interacting protein (<i>SYNCRIP</i>), transcript variant 4, mRNA	Ribonucleoproteína Q nuclear heterogénea isoforma 4	Unión de RNA Unión de nucleótidos Unión de proteína	Estabilización de mRNA mediado por CRD Procesamiento de RNA Splicing de RNA Interacción inter especies entre organismos Splicing nuclear del mRNA, via spliceosoma

SNHG5	Homo sapiens small nucleolar RNA host gene 5 (non-protein coding) (<i>SNHG5</i>), non-coding RNA			
SNORD50A	Homo sapiens small nucleolar RNA, C/D box 50A (<i>SNORD50A</i>), small nucleolar RNA			
MIR548AD	Homo sapiens microRNA 548ad (<i>MIR548AD</i>), microRNA.			
HTR1E	Homo sapiens 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E (<i>HTR1E</i>), mRNA	5-hydroxytryptamine receptor 1E	Actividad de receptor acoplado a proteína G Actividad receptora Unión a serotonina Actividad de receptor de serotonina Actividad de transductor de señales	Vía de señalización de receptores acoplados a proteína-G Señalización de proteína-G acoplada a segundos mensajeros Vía de señalización de receptor de serotonina Transmisión sináptica

CGA	Homo sapiens glycoprotein hormones, alpha polypeptide (CGA), transcript variant 2, mRNA	Precursor de hormona de glicoproteína cadena alfa isoforma 2	Actividad de hormona Unión de proteína	Señalamiento celular-celular Proceso metabólico compuesto por nitrógeno celular Respuesta celular a estímulo de hormona Desarrollo de crecimiento Secreción de hormona folículo estimulante Desarrollo gonadal Secreción de hormona luteinizante Regulación negativa del crecimiento de órganos Procesamiento de hormona péptido Transducción de señales Procesamiento metabólico de hormonas pequeñas Desarrollo de glándula tiroidea Generación de hormona tiroidea
ZNF292	Homo sapiens zinc finger protein 292 (ZNF292), mRNA.	Proteína 292 anillo de zinc	Unión de DNA Unión de ion metal Unión de ion zinc	Regulación positiva de transcripción del promotor de RNA polimerasa II Regulación de transcripción, dependiente de DNA
GJB7	Homo sapiens gap junction protein, beta 7, 25kDa (GJB7), mRNA	Proteína de unión gap beta 7		Comunicación celular
C6orf162				
C6orf163				
C6orf164				

C6orf165				
SLC35A1	Homo sapiens solute carrier family 35 (CMP-sialic acid transporter), member A1 (<i>SLC35A1</i>), transcript variant 1, mRNA.	Transportador de ácido sálico CMP isoforma a	Actividad transportadora transmembrana CMP-N-acetilnueraminato Actividad transportadora transmembrana de nucleótido-azúcar Actividad simporter azúcar:hidrógeno	Transporte CMP-N-acetilneuraminato Proceso metabólico de carbohidratos Proceso de modificación de proteína Transporte transmembrana Transporte
RARS2	Homo sapiens arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (<i>RARS2</i>), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA.	Precursor mitocondrial de arginil-tRNA sintetasa	Unión de ATP Actividad ligasa arginina-tRNA Actividad ligasa Unión de nucleótido	Aminoacilación arginil-tRNA Expresión de genes Aminoacilación de tRNA para traducción de proteína
ORC3	Homo sapiens origin recognition complex, subunit 3 (<i>ORC3</i>), transcript variant 1, mRNA.	Complejo de reconocimiento de origen subunidad 3 isoforma 2	Unión de DNA Unión en el origen de replicación de DNA	Replicación de DNA Transición de G1/S en el ciclo celular mitótico Transición de M/G1 en el ciclo celular mitótico Fase S del ciclo celular Punto de control del ciclo celular Ciclo celular mitótico

AKIRIN2	Homo sapiens akirin 2 (<i>AKIRIN2</i>), mRNA	Aquirina 2		Desarrollo embrionario Respuesta inmune innata Regulación negativa de transcripción, dependiente de DNA Regulación positiva de proliferación celular Regulación positiva de la producción de interleucina 6 Regulación positiva de transcripción del promotor de RNA polimerasa II Respuesta a lipolisacáridos
AKIRIN2-AS1	Homo sapiens AKIRIN2 antisense RNA 1 (non-protein coding) (<i>AKIRIN2-AS1</i>), non-coding RNA.			
SPACA1	Homo sapiens sperm acrosome associated 1 (<i>SPACA1</i>), mRNA.	Precursor de proteína 2 asociado a membrana del esperma acrosoma		

CNR1	Homo sapiens cannabinoid receptor 1 (brain) (CNR1), transcript variant 4, mRNA	Receptor 1 canabinoide isoforma a	<p>Actividad receptora de cannabinoides</p> <p>Unión de fármacos</p> <p>Actividad receptora</p> <p>Actividad transductora de señales</p>	<p>Señalamiento de proteína G, acoplado a cAMP nucleótido de segundo mensajero</p> <p>Señalamiento de proteína G, acoplado a nucleótido de ciclina segundo mensajero</p> <p>Envejecimiento</p> <p>Comportamiento</p> <p>Proceso materno involucrado en embarazo</p> <p>Memoria</p> <p>Regulación negativa del potencial de acción</p> <p>Regulación negativa de la presión arterial</p> <p>Regulación negativa de secreción de dopamina</p> <p>Regulación negativa de oxidación beta de ácidos grasos</p> <p>Regulación negativa de transporte de iones</p> <p>Regulación negativa de activación de mastocitos celulares</p> <p>Regulación negativa de actividad sintetasa de óxido nítrico</p> <p>Regulación positiva de respuesta inflamatoria aguda a estímulos antigénicos</p> <p>Regulación positiva de proceso apoptótico</p> <p>Regulación positiva de proceso celular</p> <p>Regulación positiva de generación</p>
-------------	--	-----------------------------------	--	--

				<p>de fiebre Regulación positiva del desarrollo neuronal Regulación del comportamiento de alimentación Regulación de secreción de insulina Regulación de proceso metabólico de lípidos Regulación de la erección del pene Regulación de la transmisión sináptica, GABAérgica Regulación de la transmisión sináptica, glutamatergica Respuesta a cocaína</p>
--	--	--	--	---

Los genes que pudieran estar en relación con retraso del neurodesarrollo son *KNCQ5* por su proceso en la transmisión sináptica al igual que el gen *MY06*; específicamente *MY06* está involucrado en la percepción sensitiva de sonidos y nuestro paciente cursa con hipoacusia. *CNR1* cuyo proceso es la regulación positiva del desarrollo neuronal Regulación de la transmisión sináptica, GABAérgica Regulación de la transmisión sináptica, glutamaérgica. Las alteraciones morfológicas pudieran deberse a los siguientes genes: *DPPA5* cuyo proceso está involucrado en desarrollo de organismo multicelular, *OOEP* por su desarrollo embrionario in útero, *RIPPLY2* involucrado en la especificación del eje, determinación simétrica de derecha/izquierda y desarrollo de organismos multicelulares, *CYB5R4* involucrado en el desarrollo celular, el *AKIRIN2* en el desarrollo embrionario y finalmente el gen *PHIP* involucrado en la regulación de la morfogénesis celular (Tabla 11). En esta región existen más de 500 secuencias que codifican para miRNAs, así como 182 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos, dos microRNAs correlaciona con el problema de neurodesarrollo del paciente (Tabla 12). No existen otros casos reportados en la literatura que compartan esta región.

Tabla 12. miRNAs en la región 6q13q15

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-30c-2	<i>CELSR3</i>	3p21.31	Migración neuronal
	<i>SNX16</i>	8q21.13	Transporte de proteínas
	<i>S100PBP</i>	1p35.1	Unión a proteínas calcio-dependiente
hsa-mir-30a	<i>CELSR3</i>	3p21.31	Migración neuronal
	<i>HTR1F</i>	3p12	Transmisión sináptica
	<i>SNX16</i>	8q21.13	Transporte de proteínas

El cariotipo de ambos padres resultó normal, por consiguiente se asesoró a la pareja como un evento esporádico.

Conclusiones

1. En 4/5 pacientes encontramos genes y regiones regulatorias (miRNAs) cuyo proceso biológico se relaciona con la función del sistema nervioso central, morfogénesis y diferenciación celular lo que puede correlacionar con el fenotipo de los pacientes.
2. Existe gran variabilidad fenotípica entre nuestros pacientes y los casos reportados en la literatura para cada desbalance cromosómico.
3. Es importante el reporte de estos casos para que en un futuro se determinen nuevos síndromes por microdelección o microduplicación.
4. Debido a la importancia del DECIPHER es necesario ingresar correctamente los datos clínicos completos de cada paciente para el adecuado análisis de los resultados.
5. En Instituciones como la nuestra, es URGENTE implementar el uso de estas técnicas de citogenética molecular, para la detección de microalteraciones cromosómicas que no son posibles detectarse por técnicas convencionales, esto con el fin de definir un diagnóstico en los pacientes y brindar un adecuado asesoramiento y pronóstico a los padres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *J Neurodev Disord* 2010;2(4):182–209.
2. Raymond FL. X linked mental retardation: a clinical guide. *J Med Genet* 2006;43:193–200.
3. Rudolph A, Kamei R, Overby K. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics. 3^a Ed., Estados Unidos. Mc-Graw Hill 2002.
4. Castellví-Bel S, Milà M. Genes responsible for nonspecific mental retardation. *Mol Genet Metab* 2001;72(2):104-8.
5. Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18(3):241-50.
6. Stevenson RE. Human malformations and related anomalies. En Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. New York, Oxford University Press 2006;1:3-13.
7. Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti SM, Louizou E, Garas A, Kitsos G, Vasileiadis L, Tsoplou P, Eleftheriades M, Peitsidis P, Orru S, Liehr T, Petersen, MB, Thomaidis L. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet* 2010;3:22.
8. Kumar D. Disorders of the genome architecture: a review. *Genomic Med* 2008;2(3-4):69–76.
9. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – an updated primer. *N Engl J Med* 2010;362(21):2001-11.

10. Vissers LE, Stankiewicz P. Microdeletion and microduplication syndromes. *Methods Mol Biol* 2012;838:29-75.
11. Qiao Y, Badduke C, Mercier E, Lewis SM, Pavlidis P, Raican-Separovic E. miRNA and miRNA target genes in copy number variations occurring in individuals with intellectual disability. *BMC Genomics* 2013;14:544.
12. Edlmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1151:157-66.
13. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina*. 7^a Ed., Barcelona: Elsevier Masson 2008.
14. ISCN(2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid (eds); S. Karger, Basel 2013.