

**NOTICIAS**

## **Primer simposio Internacional sobre actualizaciones en el manejo de alteraciones del neurodesarrollo - Autismo y síndrome de X frágil**

**Clara Eugenia Arteaga Díaz**

**Profesora Asociada - Departamento de Morfología - Maestría en Genética Humana  
Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia  
cearteagad@unal.edu.co**

---

### **PRESENTACIÓN**

Durante los días 12 y 13 de noviembre la Maestría en Genética Humana organizó el **PRIMER SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE ACTUALIZACIONES EN EL MANEJO DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO - AUTISMO Y SÍNDROME DE X FRÁGIL** con la participación de expertos internacionales provenientes de la Universidad de California, el Instituto MIND de California, el Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona y de varios investigadores nacionales. En el presente número de MORFOLIA se presenta la primera parte de las memorias de dicho evento.

*El Editor*

---

### **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de X frágil (XFS) es una condición muy importante, puesto que representa la primera causa de retardo mental hereditario en todas las poblaciones del mundo. Una de las características en más del 30% de los pacientes es la presencia de autismo o desórdenes del espectro autista, además del retardo mental y de algunas características somáticas. En 1991 se estableció el gen responsable del XFS, denominándosele FMR1 (Frágil Mental Retardation Gen 1) y estableciéndose que la mutación más frecuente consiste en la amplificación de las repeticiones CGG presentes normalmente en la región 5' no

traducida del gen (más de 200 repeticiones), lo cual determina la inactivación del gen y la supresión de la proteína, responsable del cuadro clínico. Posteriormente, en 2002, se pudo establecer la presencia de alteraciones neurológicas tales como comportamiento autista, temblor, ataxia y deterioro cognitivo en estadios tardíos en portadores “sanos” de la premutación (rango entre 55 a 200 repeticiones). Por otra parte, en los últimos años se ha establecido un aumento muy significativo de la incidencia del autismo en población infantil lo que ha incrementado la investigación sobre este desorden,

centrándose especialmente en sus causa y encontrándose que se trata de una condición con un gran componente genético (más del 90%) además de una gran heterogeneidad genética, es decir, numerosos genes diferentes involucrados en cada caso. Sin embargo, pese a que el autismo es considerado como altamente hereditario, no existe un tratamiento genético en la actualidad.

Por cuanto el autismo está ligado a varios genes además de ser un rasgo en desórdenes genéticos más complejos como el FXS y la premutación en X frágil, en años recientes, han venido investigándose con éxito tratamientos específicos para varios desórdenes que tienen una causa genética específica conocida de autismo; pero lo más interesante es que al parecer estos tratamientos resultan también de utilidad en autismo de etiología desconocida, en

desórdenes del espectro autista así como en otras condiciones neurológicas y comportamentales.

Por la enorme importancia del tema, la Maestría en Genética Humana de la Universidad Nacional decidió entrar en contacto con los grupos que lideran la investigación en el mundo sobre el tema y organizar el **PRIMER SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE ACTUALIZACIONES EN EL MANEJO DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO. AUTISMO Y SÍNDROME DE X FRÁGIL**, con la participación de 8 expertos internacionales provenientes de la Universidad de California, el Instituto MIND de California, el Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona y de varios investigadores nacionales. A continuación presentamos la primera parte de las memorias de simposio.

## **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL AUTISMO Y DEL SÍNDROME X FRÁGIL** **Randi Hagerman. Directora Médica, Instituto MIND, Sacramento CA**

El síndrome de X frágil es causado por una repetición expandida de la tripleta CGG (>200 repeticiones) en la porción 5' no traducida del gen FMR1 (Fragil Mental Retardation Gene1), llevando a la deficiencia o la ausencia de la proteína FMR1 (FMRP). FMRP es una proteína portadora de RNAs que controla la traducción de otros varios genes que regulan el desarrollo sináptico y la plasticidad. El autismo ocurre en aproximadamente el 30% de los casos de FXS y en otro 30% de los desórdenes

penetrantes del desarrollo no especificados de otra forma (PDD-NOS). La premutación por expansión de tripletas que se encuentra entre el rango de 55 a 200 puede dar también lugar a DEA, incluyendo ambos autismo y PDD-NOS, aunque con un diferente mecanismo molecular que involucra un efecto tóxico directo del mRNA de FMR1 con las repeticiones CGG expandidas. La toxicidad del mRNA puede llevar también a efectos de envejecimiento como temblor, ataxia y

descenso cognitivo, llamado síndrome de tremor-ataxia asociado a X frágil, en portadores de la premutación tarde en la vida. En estudios en ratones portando la expansión premutada hay evidencia de toxicidad celular neuronal postnatal, presentándose como una longevidad celular reducida, descenso en la arborización dendrítica y morfología sináptica alterada. Hay también evidencia de disfunción mitocondrial en portadores de la premutación. Muchos problemas con desregulación celular tanto en neuronas con la premutación como con la mutación completa son también paralelas a las anomalías celulares documentadas en autismo sin mutación X frágil. Investigaciones sobre desregulación de sistemas neurotransmisores en FXS, incluyendo la vía del receptor metabotrópico glutamato 1/5 y la vía del ácido Gama Aminobutírico A, han llevado a nuevos tratamientos específicos para FXS. La evidencia preliminar sugiere que estos nuevos tratamientos específicos también serán benéficos en formas de autismo no asociadas a X frágil. (1)

El autismo es un desorden del neurodesarrollo consistente en una constelación de síntomas que algunas veces ocurren como parte de un desorden más complejo, caracterizado por alteración en la interacción social, la comunicación y el comportamiento. Es un desorden altamente discapacitante, lo que hace necesario tratar específicamente los síntomas nucleares. Aun cuando el autismo es considerado como altamente hereditario, no existe una cura genética hasta el momento. Se ha demostrado que

el autismo está ligado a varios genes y que es un rasgo en desordenes genéticos más complejos tales como el síndrome de X frágil (FXS), la condición de la premutación en X frágil, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Rett. El término Desordenes del Espectro Autista (DEA) cubre autismo, Síndrome de Asperger y desordenes penetrantes del desarrollo cuyas etiologías son heterogéneas. En años recientes, tratamientos específicos han sido desarrollados para varios desordenes que tienen una causa genética específica conocida que lleva al autismo. Puesto que existe una significativa sobreposición molecular y neurobiológica entre estos desordenes, los tratamientos específicos desarrollados para desordenes definidos pueden ser útiles también en DEA de etiología desconocida. Ejemplos de esto, son 2 clases de drogas desarrolladas para tratar el FXS, el arbaclofen, un agonista GABA B y el agonista del mGluR5 y ambos pueden ser útiles en autismo sin XFS; entonces, agonistas mGluR5 es también probable que tengan beneficios en los problemas del envejecimiento de portadores de la premutación asociados a X frágil, el síndrome de tremor-ataxia (FXTAS) y el parkinsonismo que puede ocurrir en pacientes mayores con síndrome de X frágil. Tratamientos específicos en FXS, el cual tiene una bien conocida etiología genética pueden llevar a nuevos tratamientos específicos en autismo. (2)

#### **Referencias bibliográficas:**

(1) Hagerman RJ, Hoem G and Hagerman P. Fragile X and Autism: In

Tertwined at the Molecular Level Leading to Targeted Treatments Molecular Autism 2010, 1:12

(2) C. Gurkan CK, Hagerman RJ. Targeted treatments in autism and fragile X síndrome. Research in Autism Spectrum Disorders 6 (2012) 1311–1314

## CONSEJERÍA GENÉTICA EN PACIENTES CON AUTISMO Y SÍNDROME DE X FRÁGIL.

Louise Gane (Consejera Genética del Instituto MIND - UC Davis California)

Los aspectos genéticos y moleculares de los desórdenes del espectro autista (ASD) y los asociados al síndrome de X frágil (FXD) pueden ser difíciles de transmitir a un paciente o a sus familiares. La consejería genética puede incrementar el papel del médico, obteniendo la historia clínica y familiar, determinando el riesgo de ser heredado y construyendo una relación con el paciente y la familia de tal manera que la comunicación sea efectivamente facilitada entre ellos y el médico. El consejero genético puede también identificar emociones así como cuestiones culturales y sociales que el médico deba tener en cuenta para su trabajo con el paciente. En esta presentación se hace una revisión del papel del consejero genético, una aproximación a las herramientas utilizadas cuando se trabaja con pacientes y miembros de la familia relacionados con los desórdenes del espectro autista (DEA) y el síndrome de X frágil. Igualmente se tratará la rutina diagnóstica y las consecuencias emocionales del diagnóstico, así:

### CONSEJERÍA GENÉTICA

- Definición original y papel

- Herramientas utilizadas:
  - Obtención de Historia Clínica
  - Árbol genealógico
  - Soporte psicosocial

### DESÓRDENES DEL ESPECTRO AUTISTA (DEA)

- Riesgo de herencia y presentación clínica
- Valoración diagnóstica
- Intervenciones
- Papel de la consejería

### SÍNDROME DE X FRÁGIL

- Asuntos a ser considerados
- Términos relevantes utilizados
- Patrón de herencia
- Análisis del árbol genealógico
- Test de ADN
- MUTACIÓN COMPLETA
  - Revisión clínica
  - Cuestiones relacionadas con el diagnóstico
  - Intervenciones
- PREMUTACIÓN
  - Espectro
  - Cuestiones emocionales

- Consejería
- SÍNDROME DE TREMOR ATAXIA
  - Progresión
  - Cuestiones del paciente
  - Cuestiones del cuidador
  - Consejería
- SÍNDROME DE FALLA OVÁRICA PREMATURA
  - Progresión
  - Asuntos del paciente
  - Asuntos del cuidador
  - Consejería
  - Información actualizada
- CONSEJERÍA
  - Impacto del diagnóstico
  - hermanos
  - abuelos
  - familia extendida
  - pronóstico

En relación con el síndrome de FXTAS, desde su identificación en 2001, se ha incrementado la conciencia sobre la existencia del síndrome de tremor-ataxia (FXTAS). El número de pacientes y familias impactadas por esta condición está en incremento. Las familias con y sin antecedentes de X frágil pueden estar afectadas. Los pacientes son diagnosticados por su sintomatología neurológica como tremor intencional y dificultades en el balance de la marcha, daño cognitivo y anomalías en la RMN. La consejería genética es importante para abordar los asuntos relacionados con FXTAS.

El diagnóstico de FXTAS tiene muchas ramificaciones. Asuntos psicológicos y emocionales surgen tanto en los pacientes como sus familias. El paciente también

tiene que enfrentar el hecho de que se trata de una enfermedad genética, hereditaria y de que otros miembros de la familia pueden estar en riesgo de FXTAS o de otras alteraciones asociadas con el gen FMR1. Entonces el diagnóstico de FXTAS no puede ser hecho aisladamente y la consejería genética es crucial para conducir las necesidades del paciente, el cónyuge y otros miembros de la familia. El papel del consejero genético es conducir los aspectos relacionados con la herencia y cuestiones moleculares del FXTAS, ayudar a la familia a tratar con el diagnóstico, asistir los sentimientos de rabia, cólera, depresión, aislamiento y culpa. También, es el consejero genético quien a menudo identificará miembros de familias en riesgo de portar la mutación del gen FMR1 y coordinará test adicionales para los familiares.

La identificación del gen FMR1 en 1991 y su caracterización molecular han llevado al conocimiento sobre el funcionamiento del gen, el RNA mensajero y la proteína de retardo mental ligada a X frágil (FMRP). Se considera que el FXTAS es el resultado de una ganancia de función con efecto tóxico por los altos niveles de mRNA producidos por células que portan la premutación (entre 55 a 200 repeticiones). Sin embargo, muchas preguntas en relación con el gen, el mRNA y la proteína están sin resolver y constituyen un reto para la consejería genética. Algunas preguntas sin resolver relacionadas con FXTAS incluyen expresividad y penetrancia en hombres y mujeres también como progresión de la enfermedad.

El consejero genético necesita ser flexible, informado y abierto a nueva información y es importante que sea capaz de presentar información relacionada con FXTAS de manera amplia y sensible, reconociendo que el paciente y su cónyuge puedan sentirse abrumados con la cantidad y la complejidad de la información recibida. Por esta razón es crítico disponer del tiempo necesario para la familia durante las sesiones de consejería para ayudarlos a entender todos los aspectos y derivados del diagnóstico de FXTAS. Esto puede involucrar más de una visita al consejero. Las familias que están siendo vistas por un consejero tienen necesidades más allá de los aspectos moleculares, hereditarios y de información médica que pueden incluir manejo médico, pronóstico, cuidado a largo término y asuntos relacionados con el final de la vida así como soporte emocional; siendo al consejero genético a quien acuden en busca de esa orientación. Entonces, es importante para los consejeros genéticos

sentirse cómodos tratando asuntos tan sensibles y ser capaces de proveer recomendaciones y referencias adecuadas. Adicionalmente, el cónyuge puede buscar la validación y soporte para preocupaciones que no hayan sido tratadas o habladas también como las emociones y el estrés psicológico que resultan de tener un cónyuge con FXTAS. La carga para los cuidadores ha sido también bien documentada en enfermedad de Alzheimer y al parecer es similar a la de FXTAS y es al consejero a quien le corresponde el soporte a largo plazo. Sin embargo, el consejero no puede funcionar aisladamente y entonces también le corresponde identificar otros profesionales como psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales y otros, para poder resolver las necesidades de los pacientes y sus familias.

#### **Referencias bibliográficas:**

Gane L, Howard K and Abrams L.  
GENETIC CONSELING FOR FXTAS Y  
FMR1 ASSOCIATED DISORDERS

---

### **ESTRATEGIAS PSICOEDUCACIONALES Y EL USO DE NUEVAS TECNOLOGIAS EN TRATAMIENTOS PARA AUTISMO Y X FRÁGIL. MARIA DIEZ**

**Síndrome de Frágil X (SFX) y Trastornos del Espectro del Autismo (TEA), abordaje psicoeducativo y uso de nuevas tecnologías- NNTT**

**María Díez- Juan, MA**

**Psicóloga, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). Research Scholar, UC Davis MIND Institute**

**mariadiezjuan@gmail.com**

Los trastornos del neurodesarrollo, como el Síndrome de Frágil X- SFX y los Trastornos del Espectro del Autismo-

TEA, suponen un gran desafío para las familias, para los propios pacientes y, por supuesto, para los profesionales

encargados de los procesos de detección, diagnóstico y posterior asesoramiento médico, psicológico, educativo y social.

“Los trastornos del neurodesarrollo no son enfermedades, en el sentido convencional del término, y su repercusión está muy mediatizada por el entorno en el que se desenvuelve el individuo. Sin embargo, adquieren una identidad y una gran importancia, al considerar que entre un 10 y un 20% de la población infantil y adolescente sufre las consecuencias de no responder a las expectativas de su medio cultural y social” (Artigas- Pallarés & Narbona, 2011)

Los trastornos del neurodesarrollo son centro de interés para numerosas disciplinas y desde ámbitos médicos y científicos muy diversos (pediatría, genética, biología, neuroimagen, psicología, etc.) se intenta dar respuesta tanto sobre su origen, como acerca de las estrategias que puedan resultar en un aumento de la calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadores. Cada día surgen publicaciones actualizadas sobre nuevos hallazgos etiológicos, epidemiológicos, de evolución y de tratamiento médico y psicoeducativo. En esta charla nos centraremos en este último aspecto, cómo entender y diagnosticar a las personas con SFX y TEA para facilitarles los recursos psicológicos, educativos y sociales que les permitan evolucionar de la mejor manera posible y hacer frente a sus dificultades a lo largo de todo su ciclo vital, puesto que hablamos de problemas crónicos y severos que afectan todas las esferas del

funcionamiento diario de la persona y de su entorno. AA continuación se ofrece un guión que permitirá a los participantes en el Simposio seguir la jornada en relación al abordaje psicoeducativo y uso de NNTT en SFX y TEA.

### **1. PERFILES COGNITIVOS, SOCIALES, EMOCIONALES Y CONDUCTUALES EN SFX Y TEA**

1.a. Diferencias y Semejanzas en los fenotipos de conducta

1.b. Aportaciones del actual DSM5- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, APA, 2013.

### **2. ABORDAJE PSICOEDUCATIVO A LO LARGO DEL DESARROLLO**

2.a. Apoyos a lo largo de todo el ciclo vital  
2.b. Presentación del Early Start Denver Model- ESDM (Rogers & Dawson, 2010)

2.c. Programas cognitivos, emocionales y sociales. Programa COGMED, Terapia Cognitiva- Conductual y Grupos de Habilidades Sociales

### **3. EMPLEO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS EN TRATAMIENTOS: iPad/tablets en contexto familiar y escolar.**

iPad como instrumento/material de trabajo

Es un dispositivo que permite una intervención flexible y motivadora

Existe controversia en cuanto a su uso:  
- JUGUETE de ULTIMA GENERACION vs INSTRUMENTO DE APRENDIZAJE y COMUNICACION??

Aplicaciones (apps) disponibles en el mercado, son todas válidas??

Diferentes sistemas: IOS (iPad) vs Android (otras tablets)

### **4. COLOQUIO, preguntas y respuestas.**

Se adjuntan artículos para complementar la jornada:

- **Fenotipos SFX/TEA:** Evidence of a Distinct Behavioral Phenotype in Young Boys with Fragile X Syndrome and Autism (in press)
- **Intervención:** Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista

- **ESDM:** Early Behavioral Intervention is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism
- **Habilidades Sociales:** Interventions Addressing Social Impairment in Autism
- **iPad:** The uses of cognitive training technologies in the treatment of autism and related disorders
- **iPad:** iPad use in treatments for developmental disorders overview

## FAMILIAS Y PROFESIONALES TRABAJANDO JUNTOS SOBRE EL BIENESTAR DE LAS FAMILIAS CON AUTISMO Y X FRÁGIL

**Robert Muller, MD. Mind Institute. Director de la Fundación Nacional de X Frágil de Estados Unidos de América.**

### MODELOS ORGANIZACIONALES

- Educacional, conciencia, defensa, organización de investigaciones que puedan proveer soporte a los padres.
- Organización de soporte a los padres que pueden relacionarse con educación, conciencia, defensa y/o actividades de investigación.

### UN MODELO GENERAL:

Gobierno. Instituciones educacionales e investigativas. Doctores, terapeutas, educadores y consejeros. Compañías farmacéuticas y diagnósticas. Organizaciones de defensa de pacientes, privadas y sin ánimo de lucro.

### EL MODELO DE ESTADOS UNIDOS:

Fundación Nacional de X Frágil. Redes de soporte. CDC, Instituto Nacional de salud. Consorcio Clínico y de

Investigación en X frágil. Consejería y asesoría corporativa.

### SIGNIFICADO DE “SOPORTE A PADRES”

Para responder esto debemos preguntárselo a los padres y no considerar como ciertas nuestras suposiciones.

Algunas veces las necesidades de los padres son más simples de lo que pensamos, por ejemplo transporte a los servicios médicos, seguridad de que no se cometan errores.

Algunas veces las necesidades de los padres son más complicadas de lo que uno podría pensar. Por ejemplo, necesidad de restaurar las relaciones entre la familia extendida que han sido perturbadas por el diagnóstico.

¿Por qué el soporte a los padres es importante?

Proveer una vía para que los padres de niños con necesidades especiales puedan ayudar a otros padres cuyos niños tienen necesidades similares, es una de las actividades más importantes que los padres deben realizar. Usualmente los padres están muy necesitados de hablar con otros padres que pasan por la misma situación. Hacer esto ayuda a aliviar la sensación de soledad y aislamiento.

### **DIFERENTES MODELOS DE SOPORTE A PADRES:**

Hay varios modelos para crear un grupo o una red de soporte a padres. Una organización nacional puede ser clave para crear y mantener un sistema de soporte a padres, sin embargo, el trabajo diario de organizar esto no puede hacernos perder de vista las necesidades de las familias.

### **DIFERENTES MODELOS DE SOPORTE A PADRES:**

1. Padre a padre: cara a cara, por teléfono, vía online por chats, boletines, sitios web etc., mientras que los profesionales pueden ser muy útiles para las familias, muchos padres desean hablar con otros padres que han tenido experiencias similares; cuando se les pregunta quiénes pueden estar mejor capacitados para soportarlos emocionalmente, ellos dicen que padres que han pasado por experiencias similares.
2. Grupos dirigidos por padres: también llamados de "autoayuda". Algunos padres creen que solo padres pueden ayudar a padres.

3. Grupos dirigidos por profesionales: psicólogos, consejeros y otros

### **CONSTRUIR UNA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE SOPORTE A PADRES:**

¿Existen actualmente organizaciones en su país? Si es así, ¿podrían los padres de niños con síndrome de X frágil reunirse y llegar a ser un subgrupo de un grupo existente?

¿Cómo puede el gobierno ayudar? ¿Hay una oficina o programa gubernamental que pudiera ayudar a lanzar, soportar o publicitar el grupo? ¿Por ejemplo instituciones de salud pública, instituciones de entrenamiento médico, instituciones investigativas o educacionales?

¿Cómo las instituciones investigativas y educacionales pueden ayudar? ¿Tienen los hospitales locales un miembro del staff con experiencia en consejería? ¿Un hospital o clínica local podrá proveer espacios de encuentro, con aporte de recursos como copiado o de comunicación? ¿Podría una universidad local tener un programa de entrenamiento para consejería o profesionales de salud mental que pudieran involucrarse?

¿Cómo las organizaciones privadas o del sector corporativo pueden ayudar? Soporte o subvención económica, algunas compañías con ánimo de lucro pueden tener fundaciones sin ánimo de lucro. Servicios en especie (publicidad, copiado, correos, etc.)

### **DIFICULTADES**

Algunos padres sienten temor de participar por temor de la profundidad e intensidad de sus propios sentimientos.

Temor sobre las expectativas que de ellos se tiene en el grupo. Sentir que la propia familia deba asumir responsabilidades sobre la resolución de sus problemas. Tener sentimientos de vergüenza.

Los grupos de padres tienen una evolución natural: es común que los padres de niños recientemente diagnosticados sean muy entusiastas en el grupo y asuman responsabilidades que lleven al éxito del grupo puesto que el foco de la vida de la familia sea el niño y su discapacidad. Sin embargo, con el tiempo el foco de atención puede cambiar por la llegada de otros hijos no discapacitados, las demandas crecientes de cuidado, mejoría en el desempeño

diario del niño y el cambio en los intereses de los padres, lo que puede hacer disminuir su entusiasmo. Aunque esto es natural puede ser destructivo para el funcionamiento del grupo.

### **CONDUCTAS CORRECTAS**

A un niño, un padre, una pareja, una familia en un momento, usted podrá significarles una diferencia. Por cada persona que usted ayuda se incrementará la probabilidad de que esta a su vez ayude a otra (efecto ripple).

*“yo dormí y soñé que la vida era alegría*

*Yo desperté y ví que la vida era servicio*

*Yo actué y observé que el servicio era alegría”*

### **PERSPECTIVAS SOBRE UN TAMIZAJE POBLACIONAL DE MUTACIONES Y PREMUTACIONES EN EL GEN FMR1.**

**Flora Tassone. Department of Biochemistry and Molecular Medicine, UC Davis, Sacramento, CA**

El síndrome de X frágil es la principal causa de discapacidad intelectual hereditaria y la más común enfermedad monogénica asociada con autismo, ocurriendo en alelos del gen FMR1 que exceden las 200 repeticiones CGG (rango de mutación completa). Para el 2008 no existían estimativos ciertos sobre el número de alelos FMR1 con la mutación completa en la población general, siendo el mayor obstáculo, la carencia de una herramienta efectiva para el tamizaje de alelos FMR1 expandidos en grandes poblaciones. Se presenta una herramienta de tamizaje, rápida, basada en reacción en cadena de la polimerasa para alelos

FMR1 expandidos. El método utiliza un primer quimérico que se une al azar dentro de la región CGG expandida, tal que la presencia de una distribución amplia de los productos de PCR represente un resultado positivo para un alelo expandido. El método es aplicable para tamizaje tanto para hombres como para mujeres y para tamaños de alelos entre los rangos de la premutación hasta la mutación completa. En resumen, el método es capaz de una detección rápida de alelos expandidos utilizando tan poco como el 1% del ADN de una gota de sangre seca, realizable en grandes poblaciones de recién nacidos o en

aquellas de alto riesgo tales como autismo, falla ovárica prematura, ataxia, demencia etc. (1)

El tamizaje poblacional para mutaciones en el gen FMR1 ha sido un tópico de considerable discusión desde la identificación del gen FMR1 en 1991. Avances en el entendimiento de las bases moleculares del FXS y en métodos para pruebas moleculares ha llevado a nuevas y menos costosas metodologías para ser usadas en esfuerzos masivos de detección. Un criterio fundamental para tamizaje neonatal es un entendimiento preciso de los riesgos para la salud pública de una enfermedad, considerando tanto la severidad como su tasa de prevalencia. Se muestran los resultados de un estudio piloto de tamizaje para FXS en Estados Unidos, utilizando la metodología de gotas de sangre en papel de filtro en 14.207 recién nacidos de 3 hospitales de maternidad en Estados Unidos a través de metodología basada en PCR. La prevalencia de alelos en zona gris fue de 1:66 mujeres y 1:112 hombres, mientras la prevalencia de la premutación fue de 1:209 mujeres y 1:430 hombres. Diferencias en las tasas de prevalencia fueron observadas entre los diferentes grupos étnicos. Una frecuencia más alta

para alelos en zona gris en hombres fue encontrada en población blanca comparada con la hispánica y la africana americana y una mutación completa fue identificada en un niño. Este trabajo demuestra en primer lugar que el tamizaje neonatal es técnicamente posible y muestra una prevalencia general del desorden.(2)

### Referencias bibliográficas

- (1) Tassone F, Pan R, Amiri K, Taylor AK and Hagerman PJ. A Rapid Polymerase Chain Reaction-Based Screening Method for Identification of all Expanded Alleles of the Fragile X (FMR1) Gene in Newborn and High-Risk Populations. *Journal of Molecular Diagnostics*, vol. 10, no. 1, January 2008
- (2) Tassone F, Long CP, Tong TH, Lo J, Gane LW, Berry-Kravis E, Nguyen D, Mu4 LY, Laffin J, Bailey DB and Hagerman RJ. FMR1 CGG Allele Size and Prevalence Ascertained Through Newborn Screening in the United States. *Genome Medicine* 2012, 4:100

---

## DEMOGRAFÍA GENÉTICA DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA

Luis Carvajal Profesor Asistente. Medicina bioquímica y molecular UC Davis Genome Center.

La evidencia histórica y genética sugiere que la recientemente fundada población de Antioquia (Colombia) es

potencialmente útil en el mapeamiento genético de rasgos complejos. Esta población fue establecida entre los siglos

XVI y XVII a través de la mezcla de amerindios, europeos y africanos y creció en relativo aislamiento hasta finales del siglo XIX.

Para examinar el origen de los fundadores de Antioquia, tipificamos 11 marcadores en la región no recombinante del cromosoma Y y 4 marcadores en el ADN mitocondrial en una muestra de individuos con probada ascendencia antioqueña. Los polimorfismos sobre el cromosoma Y (5 marcadores bialélicos y 6 microsátélites) permitieron una aproximación al origen de hombres fundadores y aquellos sobre el ADN mitocondrial identificaron los 4 mayores linajes fundadores nativos americanos. Estos datos indican que más del 94% de los cromosomas Y son europeos, 5% son africanos y 1% amerindios. Los datos del cromosoma Y son consistentes con un origen de los fundadores predominantemente del sureste de España pero también sugieren que una fracción provino del noreste ibérico y que algunos posiblemente tuvieron un origen Sefardí. En agudo contraste con el cromosoma Y, más del 90% del pool de genes del ADN mitocondrial es amerindio con la frecuencia de 4 linajes amerindios fundadores muy cercanos a los nativos americanos actuales habitantes de esa área. Estos resultados indican un patrón altamente asimétrico de apareamientos en la antigua Antioquia, involucrando más hombres inmigrantes y más mujeres nativas locales. La discordancia de nuestros datos sobre estimativos de mezcla obtenidos por grupos sanguíneos, sugiere que el

número de hombres fundadores fue más grande que el de mujeres. (1)

En 2003, reportan una caracterización genética comparativa de 2 poblaciones aisladas con historias demográficas paralelas: el valle central de Costa Rica (CVCR) y Antioquia (en el noroeste colombiano). El análisis del ADN mitocondrial, el cromosoma Y, y polimorfismos autosómicos de Antioquia y de CVCR son genéticamente muy similares indicando que poblaciones parentales estrechamente relacionadas fundaron estos 2 aislados. En ambas poblaciones la ancestría masculina es predominantemente europea mientras que la ancestría femenina es predominantemente amerindia. En concordancia con su aislamiento, la diversidad del ADN mitocondrial amerindio de Antioquia y CVCR es típico de poblaciones nativas, étnicamente definidas y es marcadamente más bajo que en otras poblaciones latinoamericanas. Una comparación del desequilibrio de ligamiento (DL) en 18 pares de marcadores en Antioquia y CVCR muestra que los marcadores en DL en ambas poblaciones son localizados en una corta distancia genética ( $< 1cM$ ), mientras que marcadores separados por distancias más grandes están en DL solamente en CVCR. Estas diferencias posiblemente reflejan variación estocástica del DL en el número limitado de regiones genómicas comparadas. Las similitudes genéticas de las poblaciones de Antioquia y CVCR junto con las diferencias en DL entre ellos, debieran ser explotadas en la identificación y en el mapeamiento fino de variantes genéticas

compartidas en genes relacionados con enfermedades. (2)

### **Referencias bibliográficas**

1. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, McCarthy M, Montoya P, Alvarez VM, Bedoya G and Ruiz Linares A. Strong Amerind/White Sex Bias and a Possible Sephardic Contribution among the Founders of a Population in Northwest Colombia. *Am. J. Hum. Genet.* 67:1287-1295, 2000
  2. Carvajal-Carmona L, Roel Ophoff S, Jaana H, Julio Molina PL, Ospina J, Bedoya Freimer N and Ruiz-Linares A. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum Genet* (2003) 112 : 534-541
-