

Caracterización de tres pacientes con marcador cromosómico supernumerario derivados de una inv dup(15)

Characterization of three patients with a supernumerary chromosomal marker derived from an inv dup (15)

Luis Alberto Méndez Rosado^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

Odalís Molina Gamboa¹ <https://orcid.org/0000-0003-1151-3509>

Irenia Blanco Pérez³ <https://orcid.org/0000-0003-4580-5470>.

Sahily Miñoso Pérez³ <https://orcid.org/0000-0002-2084-29055>

Anduriña Barrios Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

María Elena de la Torre Santos² <https://orcid.org/0000-0003-0718-8651>

Bárbara Arechavaleta Márquez² <http://orcid.org/0000-0002-5914-8670>

¹Centro Nacional de Genética Médica. Laboratorio de citogenética. La Habana, Cuba.

²Laboratorio de citogenética de Villa Clara. Santa Clara, Cuba.

³Laboratorio de citogenética. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: albermen@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Entre el 25 - 50 % de todos los cromosomas marcadores supernumerarios provienen del cromosoma 15, la mayoría se identifican como una inversión duplicación del 15 (inv dup 15).

Objetivos: Describir tres casos de pacientes portadores de un marcador cromosómico de inv dup (15), detectados de manera diferente, que son remitidos al laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de la Habana por causas disimiles.

Métodos: Los análisis citogenéticos convencionales en sangre y líquido amniótico fueron realizados por el método estandarizado en el laboratorio basándonos en los protocolos de las guías internacionales del *Cytogenetics Laboratory Manual*. Para los análisis mediante citogenética molecular se utilizaron sondas VYSIS, de ABBOT específicamente la sonda: LSI SRNPN spectrum green/CEP 15(D15Z1) spectrum red/ LSI PML spectrum orange u otra variante de esta sonda con LSI SRNPN spectrum orange/CEP 15(D15Z1) spectrum green/ LSI PML spectrum Orange.

Resultados: El caso I, es detectado prenatalmente mediante una prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH por sus siglas en ingles) en células en interfase, presenta una inv dup15 que incluye la región 15q11.2-q13. No se presentan anomalías ecográficas fetales. La pareja decide continuar la gestación. La niña actualmente tiene retardo psico-motor. Caso II, es detectada la inv dup 15 en niña de seis años, con espectro autista y discapacidad intelectual. El marcador incluye la región 15q11.2-q13. Caso III, el cromosoma marcador es detectado en mujer de inteligencia normal con abortos espontáneos a repetición. La inv dup del 15 se extiende desde el centrómero hasta la región 15q11.1.

Conclusiones: Las implicaciones en el fenotipo de los individuos, con un marcador supernumerario de inv dup 15, están dadas por la inclusión o no de la zona crítica de los síndromes Prader Willy/ Angelman. La inclusión de esta región en el marcador provoca discapacidad intelectual y otras anormalidades físicas, sin afectaciones detectables en la ecografía prenatal. Si el marcador no incluye esta región, es solo heterocromatina, puede influir en la correcta gametogénesis del portador, afectando la esfera reproductiva.

Palabras clave: inv dup 15; cromosoma; marcador supernumerario.

ABSTRACT

Introduction: 25 - 50 % of all supernumerary marker chromosomes come from chromosome 15, most are identified as an inversion duplication of 15 (inv dup 15)

Objectives: To describe three cases of patients with an inv dup chromosomal marker (15), detected in a different way, who are referred to the cytogenetics laboratory of the National Center for Medical Genetics in Havana for dissimilar causes.

Methods: Conventional cytogenetic analyzes in blood and amniotic fluid were performed by the standardized method in the laboratory, based on the protocols of the international guidelines of the Cytogenetics Laboratory Manual. For molecular cytogenetics analysis, VYSIS probes were used, from ABBOT specifically the probe: LSI SRNPN spectrum green / CEP 15 (D15Z1) spectrum red / LSI PML spectrum orange or another variant of this probe with LSI SRNPN spectrum orange / CEP 15 (D15Z1) spectrum green / LSI PML spectrum Orange.

Results: Case I, is detected prenatally by means of a fluorescent in situ hybridization test (FISH) in interphase cells, it presents an inv dup15 that includes the 15q11.2-q13 region. There are no fetal ultrasound abnormalities. The couple decides to continue the pregnancy. The girl currently has psycho-motor retardation. Case II, inv dup 15 was detected in a six-year-old girl, with autism spectrum and intellectual disability. The marker includes the 15q11.2-q13 region. Case III, the marker chromosome is detected in a woman of normal intelligence with repeated spontaneous abortions. The inv dup of 15 extends from the centromere to the 15q11.1 region.

Conclusions: The implications in the phenotype of individuals, with a supernumerary marker of inv dup 15, are given by the inclusion or not of the critical zone of the Prader Willy / Angelman syndromes. The inclusion of this region in the marker causes intellectual disability and other physical abnormalities, without detectable effects on prenatal ultrasound. If the marker does not include

this region, it is only heterochromatin, it can influence the correct gametogenesis of the carrier, affecting the fertility of the person.

Keywords: inv dup 15; chromosome; supernumerary marker.

Introducción

Entre el 25 - 50 % de todos los cromosomas marcadores supernumerarios (CMS) provienen del cromosoma 15. De ellos la mayoría resultan de una inversión duplicación del 15 inv dup(15) o también denominada pseudocéntrico del 15 (psudic(15;15) siendo su incidencia de 1 en 30 000 casos.^(1,2)

La región 15q11q13 es propensa a la inestabilidad genómica.^(3,4) En ella se originan deleciones, translocaciones, inversiones y CMS.

Se han identificado dos tipos de cromosomas marcadores con inv dup (15) asociados a diferentes manifestaciones fenotípicas:

1. **CMS grandes** que contienen la zona crítica (q11-q13) de los Síndromes Prader Willy/ Angelman (PW/AS). Son de origen materno, de novo, y están relacionados con alteraciones fenotípicas, dismorfias, discapacidad intelectual, convulsiones y retardo del crecimiento.
2. **CMS pequeños** que no contienen la región crítica de los síndromes PW/AS. Pueden ser de novo o heredados y generalmente se asocian con un desarrollo intelectual normal.^(5,6,7)

El objetivo de este trabajo es describir tres casos con CMS de inv dup (15) que fueron remitidos al laboratorio de citogenética del CNGM por disímiles causas.

Métodos

Análisis citogenético de rutina

Postnatal cromosómico

Las preparaciones cromosómicas fueron obtenidas mediante un cultivo de sangre periférica, utilizando los protocolos estándares descritos en el *Cytogenetics Laboratory Manual*⁽⁸⁾ lo que permitió el análisis cromosómico de rutina y por FISH.

Prenatal cromosómico

Fue realizado por el método estandarizado en el laboratorio basándonos en los protocolos de las guías internacionales del *Cytogenetics Laboratory Manual*⁽⁸⁾ Permitted la obtención de cromosomas para el análisis citogenético prenatal. Para el estudio prenatal se extrajeron 20 ml de líquido amniótico (LA) mediante amniocentesis transabdominal, 10 ml se utilizaron para el cultivo convencional y 10ml para FISH.

FISH

Se realizó sobre cromosomas para el análisis postnatal. No se aplicaron tratamientos enzimáticos adicionales y la preparación se extendió sobre laminas portaobjetos.

El diagnóstico prenatal se realizó en células in situ, la muestra no se cultivó y se procesó directamente aplicando a los amniocitos dos tratamientos enzimáticos, el primero con tripsina (1:250) y el segundo con pepsina (10 mg/mL). La preparación se extendió sobre láminas portaobjetos. Para la identificación de los CMS (prenatal o postnatal) se utilizaron sondas VYSIS, de ABBOT específicamente la sonda: LSI SRNPN spectrum green/CEP 15(D15Z1) spectrum red/ LSI PML spectrum orange u otra variante de esta sonda con LSI SRNPN spectrum orange/CEP 15(D15Z1) spectrum green/ LSI PML spectrum orange para la detección de la región crítica de los síndromes PW/AS.

El diagnóstico se apoyó en el software Citovision versión 3.9, section Genus (Applied Imagen, USA) con el que se capturaron y procesaron las imágenes desde microscopios Olympus (BX-51, Japan).

Aspectos éticos

En todos los casos se brindó asesoramiento genético a pacientes o tutores. Se entregó consentimiento informado para realizar los procedimientos invasivos de toma de muestras, las no utilizadas fueron desechadas una vez obtenido el diagnóstico. Se asignó un código numérico a cada muestra para darles entrada a las bases de datos del laboratorio, con dicho código se realizó este trabajo, manteniéndose el anonimato durante el procesamiento de la información. El Comité de Ética de la Investigación Científica del Centro Nacional de Genética Médica aprobó la realización de este estudio.

Resultados

Caso I

Se le realizó diagnóstico prenatal citogenético por concepto de edad materna avanzada a gestante de 37 años de edad, residente en zona rural, en el laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. No se recogieron antecedentes de enfermedades genéticas en la familia. El esposo tenía 47 años, y el embarazo correspondía al primer hijo en común del matrimonio, pero el tercero de ambos. El resultado arrojó la presencia de CMS, con cariotipo 47,XX+mar. El estudio sonográfico no ofreció hallazgos de interés y el cariotipo de ambos padres fue normal.

El análisis cromosómico prenatal se realiza en la provincia de Villa Clara. La amniocentesis es repetida a las 23 semanas de gestación y se envía una muestra de líquido amniótico (20ml) al laboratorio de citogenética de la Habana para tratar de definir por FISH el origen del marcador. Se realiza FISH en amniocitos sin cultivar y los restantes 10 ml de líquido amniótico son cultivados.

En los estudios por FISH de las células fetales con la sonda del cromosoma 15 para la región crítica PW/AS se detecta un marcaje anómalo. (Fig.1A y 1B).

El resultado del FISH es nuc ish (D15Z1x4,SRNPNx3, PMLx2)[50]

Fig. 1A

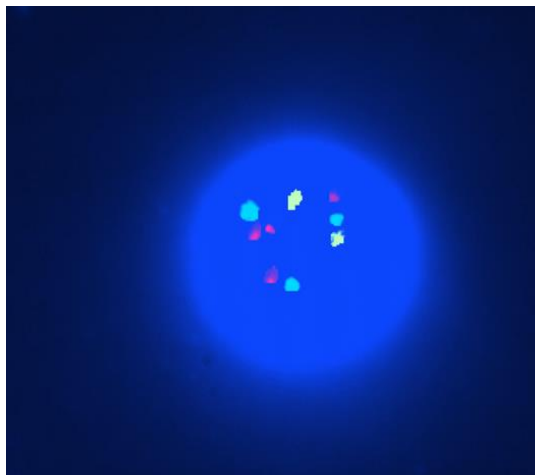


Fig. 1B

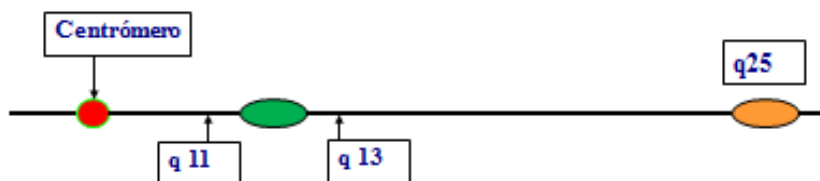


Fig. 1 - (A) Amniocito fetal marcado con la sonda del cromosoma 15. El marcaje rojo representa los centrómeros del 15, el marcaje verde (azul cyan) representa la región 15q11-q13, el marcaje amarillo representa la región 15q25. - **(B)** Esquema que representa la región cromosómica que marca cada una de las sondas que hibridan sobre el cromosoma 15. Es decir, el marcador tenía cuatro marcajes para centrómeros, tres marcajes para la región 15q11-q13 y dos marcajes para la región q25. Corresponde a la sonda LSI SRNPN spectrum green/CEP 15(D15Z1) spectrum red/ LSI PML spectrum orange

El cultivo del líquido amniótico no tuvo un crecimiento adecuado, probablemente por lo avanzada de la edad gestacional.

Después del asesoramiento genético, la gestante decidió continuar el embarazo. El parto fue eutócico, el producto fue un recién nacido a término, femenino, con peso adecuado, sin defectos congénitos detectables ni complicaciones neonatales. En la etapa de lactante presentó hipotonía y retardo del desarrollo psicomotor, caminó sin sostén a los 2 años de edad. En la actualidad tiene cinco años de edad, pronuncia sílabas, escasas palabras, se comunica mediante gritos, es hiperactiva, con marcha inestable, al examen oftalmológico se constata foria y se encuentra a la espera de la evaluación cognitiva por el Centro de Diagnóstico y Orientación (CDO). Se mantiene ausente a la consulta de genética clínica provincial.

Caso II

Niña de cinco años de edad nacida de madre de 36 años y padre de 49 años, sin antecedentes de consanguinidad.⁽⁹⁾ La madre había tenido dos abortos espontáneos y un embarazo con una mola hidatiforme. En el diagnóstico prenatal de la niña se detectó un marcador cromosómico supernumerario de novo. No se presentan anomalías ni marcadores ecográficos del feto y después del asesoramiento genético la pareja decide continuar la gestación. En aquel momento la técnica FISH no estaba disponible en el país.

La hipotonía de la niña fue notada al poco tiempo del nacimiento, a los dos meses de edad presentó convulsiones y alteraciones en el electroencefalograma. La niña a los cinco años presentaba una estatura de 107 centímetros (50 - 75 percentil), peso de 20 kilogramos (75 - 90 percentil) y una circunferencia cefálica de 49 centímetros (25 - 50 percentil). Además, se detectó retardo en el habla, retardo mental moderado, comportamiento autista, no tenía control de esfínter, lesiones telagentacsicas de la piel y parches de color café con leche en la zona abdominal.

Se realizó estudio por FISH en sangre, utilizando la sonda del cromosoma 15 que marca la región crítica del PW/A. El resultado demostró que el cromosoma marcador supernumerario era doble positivo para D15Z1(centrómero) y cuádruple positivo para SNRPN (región crítica del PW/AS) (Fig. 2A y 2B). El cariotipo de la niña fue interpretado como: 47, XX,+idic(15)(pter→q13::q13→ pter) .ish idic (15)(D15Z1++, SNRPN++++)

Fig. 2A

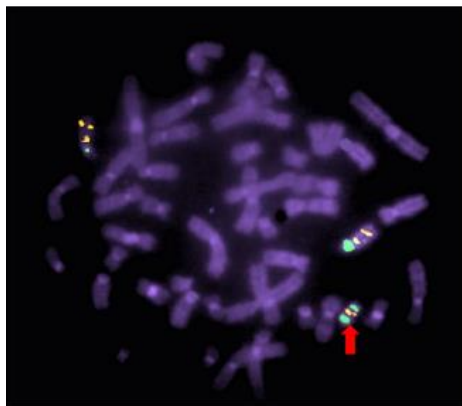


Fig. 2B

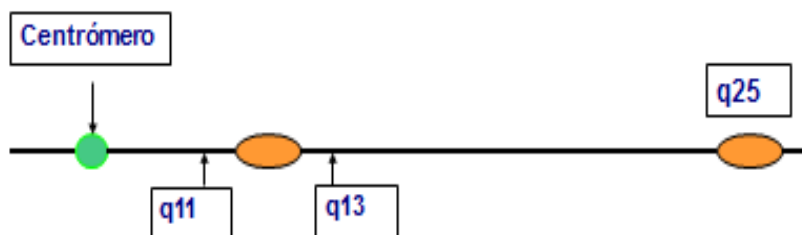


Fig. 2 - (A) Metafase con FISH y la sonda de la región crítica del PW/AS. El marcador señalado con la flecha presenta dos centrómeros (verde) y dos copias de la región SNRPN (amarillo). Las señales sobre los cromosomas indican cuatro marcajes para centrómeros, cuatro marcajes para la región q11-q13 y dos marcajes para la región q25. - **(B)** Esquema del marcaje con la sonda de la región del PW/AS sobre el cromosoma 15. En este caso se utilizó la variante de sonda: LSI SRNPN spectrum orange/CEP 15(D15Z1) spectrum green/ LSI PML spectrum orange.

Caso III

Mujer de 38 años con historia de múltiples abortos espontáneos en el primer trimestre de la gestación, que no refirió otros problemas de salud. Por dicho motivo se realizó cariotipo en sangre periférica, donde se detectó un CMS. El estudio mediante la técnica FISH utilizando la sonda del cromosoma 15 para detectar la región crítica del PW/AS, esclareció que el CMS provenía del 15, pero no incluía la región crítica del PW/AS. (Fig. 5)

El resultado del FISH fue: 47, XX,+idic(15)(pter→q11::q11→ pter) .ish idic (15)(D15Z1++). (Fig. 3).

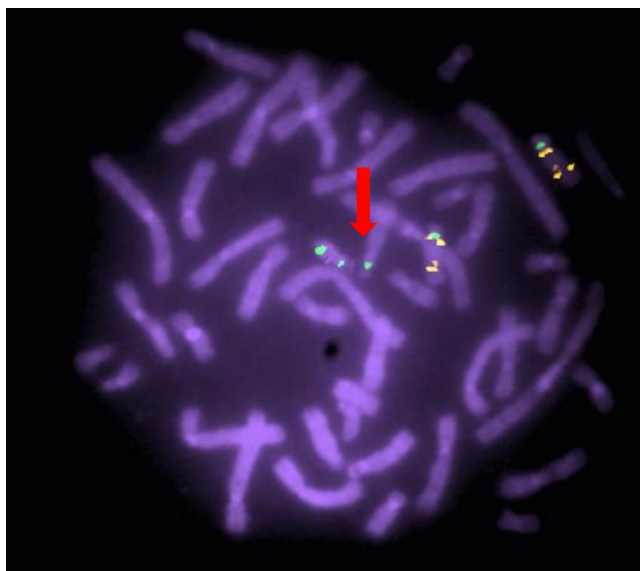


Fig. 3 - CMS marcado con la flecha. Tiene dos centrómeros hacia sus extremos, es un pseudo isodicéntrico del 15. En la metafase se presentan cuatro centrómeros (verde), dos regiones q11-q13 y dos regiones q25 (amarillo), pertenecientes a los cromosomas 15 normales. Se utilizó la sonda LSI SRNPN spectrum orange/CEP 15(D15Z1) spectrum green/ LSI PML spectrum orange.

Discusión

En los tres casos reportados se muestra la identificación de cromosomas marcadores provenientes del cromosoma 15, haciéndose una correcta elección del tipo de sonda FISH de acuerdo al tejido disponible para el diagnóstico.

En el primer caso reportado la técnica se realizó en células amnióticas, lo avanzado de la gestación y la necesidad de tener un diagnóstico rápido, nos inclinó a escoger esta opción. Se seleccionó una sonda donde se pudieran distinguir claramente diferentes partes del cromosoma 15 (centrómero, región 15q11-q13 y región q25), esto facilitó la interpretación del resultado en células en interfase.

En el segundo y tercer caso el diagnóstico se realizó posnatal, en cromosomas, lo cual hace más fácil la interpretación del resultado y el diagnóstico. Se utilizó una sonda con fluorocromos parecidos en la región 15q11-q13 y 15q25 (color amarillo).

Las sondas de secuencias locus específicas (LSI) útiles para el diagnóstico en los casos de síndromes de microdeleciones y microduplicaciones generalmente son utilizadas en preparaciones cromosómicas. El uso de esta sonda en células en interfase, debe ser empleado con cuidado en el diagnóstico prenatal, porque podrían presentarse dificultades en la interpretación del resultado. No obstante, *Méndez* y otros lo utilizaron satisfactoriamente para la detección de deleciones en casos de síndromes de microdeleciones y cromosomas marcadores durante el diagnóstico prenatal.⁽¹⁰⁾

Los casos I y II presentaron trastornos del neurodesarrollo como rasgo común y otras características del fenotipo típicas de la inv dup(15). Aunque el caso I se ha ausentado de la consulta de Genética Clínica, el asesor genético de su área de salud mantiene contacto frecuente con el médico de asistencia.

La explicación a los trastornos del neurodesarrollo se basa en que la correcta expresión de los genes codificados en 15q11-q13 es fundamental para el desarrollo y funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC). La transcripción de una parte de ellos en el cerebro es uniparental y está regulada por *imprinting*. Los genes *MAGEL2*, *NDN* y *SNURF-SNRPN* se transcriben a partir del alelo paterno;^(11,12,13) *UBE3A* y *ATP10A* en el alelo materno^(14,15,16,17) y tres subunidades del receptor de GABA (*GABRA5*, *GABRB3* y *GABRG3*) y *OCA2* son de expresión bialélica.⁽¹⁸⁾ Los genes *MAGEL2* y *NDN* se expresan principalmente en cerebro, aunque también se ha detectado *MAGEL2* en otros tejidos fetales. Los dos codifican proteínas que participan en la diferenciación neuronal.^(19,20)

El caso III no tiene discapacidad intelectual, pero sí trastornos de la fertilidad. Varios reportes de la literatura muestran que cuando una inv dup (15) está presente puede intervenir en el proceso de la meiosis durante la gametogénesis. El CMS podría provocar la disrupción del correcto apareamiento de los cromosomas homólogos provocando aneuploidías, es lo que se conoce como el efecto intercromosomal.^(21,22,23,24) En estudio realizado por *Liehr* y *Weise* se reportan 41 cromosomas marcadores en 30 510 pacientes con infertilidad para una incidencia del 0,125 % predominando el sexo masculino (0,165 %) sobre el femenino (0,022 %).⁽²⁵⁾ Cuando el CMS implica solo la inversión y duplicación del 15 desde el centrómero hasta la banda q11.1, generalmente no están presentes trastornos del neurodesarrollo, esto se explica porque en esta región no están implicados genes, es decir se compone de la heterocromatina centromérica y pericentromérica del cromosoma 15, que es un ADN altamente repetitivo (α -satélite y satélite III).⁽²⁴⁾

Conclusiones

Las implicaciones en el fenotipo de los individuos, con un marcador supernumerario de inv dup 15, están dadas por la inclusión o no de la zona crítica de los síndromes PW/AS. La inclusión de esta región en el marcador provoca

discapacidad intelectual y otras anomalías físicas, sin afectaciones detectables en la ecografía prenatal. Si el marcador no incluye esta región, es solo heterocromatina, puede influir en la correcta gametogénesis del portador, afectando la esfera reproductiva.

Referencias bibliográficas

1. Blennow E, Hung B, Kristoffersson U, M Vujic, G Annerén, E Holmberg *et al.* Swedish survey on extra structurally abnormal chromosomes in 39105 consecutive prenatal diagnoses: prevalence and characterization by fluorescence in situ hybridization. *Prenat Diagn.* 1994 [acceso:18/04/2018];14:1019. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pd.1970141103>
2. Crolla JA, Youings S, Ennis S, Jacobs PA. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism, and maternal age revisited. *Eur J Hum Genet.* 2005 [acceso: 18/04/2018];13:154. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/5201311>
3. Donlon TA, Lalande M, Wyman A, Bruns G, Latt SA Isolation of molecular probes associated with the chromosome 15 instability in the Prader-Willi syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 [acceso:4/04/2018];83:4408-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC323742/>
4. Leana-Cox J, Jenkins L, Palmer CG, Plattner R, Sheppard L, Flejter WL, *et al.* Molecular cytogenetic analysis of inv dup(15) chromosomes, using probes specific for the Prader-Willi/Angelman syndrome region: clinical implications. *Am J Hum Genet.* 1994 [acceso:4/05/2018];54:748-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1918252/pdf/ajhg00050-0020.pdf?tool=EBI>
5. Robinson WP, Binkert F, Gine R, C Vazquez, W Müller, W Rosenkranz *et al.* Clinical and molecular analysis of five inv dup(15) patients. *Eur J Hum Genet.* 1993 [acceso:2/01/2018]; 1:37. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/000472386>.

6. Leana - Cox J, Jenkins L, Palmer CG, R Plattner, L Sheppard, W L Flejter *et al.* Molecular cytogenetic analysis of inv dup(15) chromosomes, using probes specific for the Prader - Willi/Angelman syndrome region: clinical implications . *Am J Hum Genet.* 1994 [acceso:5/05/2018]; 54:748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1918252/pdf/ajhg00050-0020.pdf/?tool=EBI>
7. Crolla JA, Harvey JF, Sitch FL, N R Dennis. Supernumerary marker 15 chromosomes: a clinical, molecular and FISH approach to diagnosis and prognosis. *Hum Genet.* 1995 [acceso:14/08/2018];95:161. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00209395>.
8. Barch MJ. *AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991.
9. Méndez Rosado LA, Cruz Mariño T, Garnier Ávila T, Hernández Gil J, Barrios Martínez A. The inv dup (15) or idic(15) syndrome: a case report. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2012;6(1):61-63
10. Méndez-Rosado LA, Molina-Gamboa O, Castelvi-Lopez A, Soriano Torres M, Suárez Mayedo U, García Rodríguez M *et al.* Características del diagnóstico prenatal por FISH en Cuba. *Revista Cubana de Pediatría.* 2020 [acceso:12/11/2020];92(2):e822 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200003.
11. Boccaccio I, Glatt-Deeley H, Watrin F, Roeckel N, Lalande M, Muscatelli F: The human MAGEL2 gene and its mouse homologue are paternally expressed and mapped to the Prader-Willi region. *Hum Mol Genet.* 1999 [acceso:14/10/2019];8(13):2497-2505. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/8/13/2497/651519>
12. MacDonald HR, Wevrick R: The necdin gene is deleted in Prader-Willi syndrome and is imprinted in human and mouse. *Hum Mol Genet.* 1997 [acceso:14/08/2019];6(11):1873-8. Disponible en: https://www.academia.edu/9467962/The_necdin_gene_is_deleted_in_Prader_Willi_syndrome_and_is_imprinted_in_human_and_mouse.
13. Glenn CC, Porter KA, Jong MT, Nicholls RD, Driscoll DJ: Functional imprinting and epigenetic modification of the human SNRPN gene. *Hum Mol Genet.* 1993

[acceso:3/09/2019];2(12):2001-2005. Disponible en:

<https://10.1093/hmg/2.12.2001>.

14. Vu TH, Hoffman AR: Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain. Nat Genet. 1997 [acceso:8/08/2019];17(1):12-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng0997-12>.

15. Rougeulle C, Glatt H, Lalande M: The Angelman syndrome candidate gene, UBE3A/E6-AP, is imprinted in brain. Nat Genet .1997 [acceso:17/08/2019];17(1):14-5. Disponible en: DOI: <https://10.1038/ng0997-14>.

16. Meguro M, Kashiwagi A, Mitsuya K, Nakao M, Kondo I, Saitoh S, Oshimura M: A novel maternally expressed gene, ATP10C, encodes a putative aminophospholipid translocase associated with Angelman syndrome. Nat Genet. 2001;28(1):19-20. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0501-19>

17. Herzing LB, Kim SJ, Cook EH, Jr., Ledbetter DH: The human aminophospholipid-transporting ATPase gene ATP10C maps adjacent to UBE3A and exhibits similar imprinted expression. Am J Hum Genet. 2001 [acceso:17/02/2019];68(6):1501-5. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707610611>

18. Hogart A, Nagarajan RP, Patzel KA, Yasui DH, Lasalle JM: 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism spectrum disorders. Hum Mol Genet. 2007 [acceso:19/09/2019]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934608/pdf/nihms22589.pdf>

19. Huijbrechtse JM, Scheffner M, Beaudenon S, Howley PM: A family of proteins structurally and functionally related to the E6-AP ubiquitin-protein ligase. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92(7):2563-7. DOI: <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.7.2563>

20. Tesis doctoral Caracterización de la región cromosómica 15q11-q13 del genoma humano Variabilidad genómica en el autismo e identificación de ncRNAs. DrC Celia Cerrato Rivera. Universidad Pompeu Fabra.2007.

21. Nonaka T, Ooki I, Enomoto T, Takakuwa K. Two cases of recurrent abortions in which isodicentric chromosome 15 was observed in the husbands. *J. Gynaecol Res.* 2014 [acceso:12/10/2019];40(6):1795-8. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jog.12401>
22. Shim SH, Lee CH, Park YJ, Lee HJ, Park WI, Cho YH. Two inv dup (15) chromosomes in a woman with repeated abortions. *Am J Med Genet.* 2001 [acceso: 03/03/2020];104(4):303-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.10082>
23. Vulcani-Fleitas TM, Gil da Silva-López VL, Varella- García M, Maciel- Guerra AT. Infertility and marker chromosomes: application of molecular cytogenetic techniques in a case of inv dup (15). *L Appl Genet.* 2006 [acceso: 13/08/2021];47(1):89-91. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03194605>
24. Oracova E, Musilovap P, Kopecna O, Rybar R, Vozdova M, Veselak K *et al.* Sperm and Embryo Analysis in a Carrier of Supernumerary inv dup(15) Marker Chromosome. *J Androl*, 2009 [acceso:17/12/2019];(1).30:233-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2164/jandrol.108.006783>
25. Liehr T and Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Internat J Molec Medic.* 2007 [acceso:14/08/2019]; Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/19/5/719>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Luis A. Méndez Rosado*

Análisis formal: *María Elena de la Torres Santos, Bárbara Arechavaleta Márquez*

Investigación: *Luis A. Méndez Rosado, Odalis Molina-Gamboa, Irenia Blanco Pérez, Sahily Miñoso Pérez, María Elena de la Torres Santos, Bárbara Arechavaleta Márquez*

Metodología: *Odalis Molina-Gamboa*

Visualización: *Luis A. Méndez Rosado*

Redacción-borrador original: *Luis A. Méndez Rosado*

Redacción-revisión y edición: *Anduriña Barrios Martínez*