

## Artículo de investigación original

# Repetición LINE-L1: Estructura, organización, genes y su asociación con la poliposis adenomatosa familiar.

## LINE-L1 repeats: Structure, organization, gene and its association with Familial Adenomatous Polyposis.

Yeimy Liseth Celis-Torres<sup>1,a</sup>, Valeria Villareal-Quiroz<sup>1,a</sup>, Ivon Bolaños-Martinez<sup>2,a</sup>, Fabian Tobar-Tosse<sup>3,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.
2. Bióloga, Magíster en Ciencias Biológicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Yeimy Liseth Celis Torres

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2113-2294>

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

E-mail: [yeimycelis@javerianacali.edu.co](mailto:yeimycelis@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 11 de enero de 2024.

ACEPTADO: 29 de marzo de 2024.

### RESUMEN

**Antecedentes:** La poliposis adenomatosa familiar (PAF) hace parte de los síndromes de poliposis gastrointestinal, con una incidencia de aproximadamente 1/8300 nacidos vivos anuales. A pesar de que la mayoría de los pólipos tienden a ser benignos y asintomáticos, esta entidad se consolida como un síndrome de importancia clínica debido a su relación con la progresión hacia cáncer colorrectal. Sin embargo, la bibliografía en torno a esta patología, los genes o su regulación génica involucrados es escasa. **Objetivo:** Explorar los principales genes asociados a la PAF pero haciendo énfasis en la regiones repetitivas tipo LINE/L1, dado su rol regulador. **Materiales y métodos:** Se utilizaron programas bioinformáticos y bases de datos genómicas como MalaCards y NCBI para la obtención de genes relacionados y, plataformas como Genome browser, OMIM y algoritmos propios para definir sus características y susceptibilidad en el contexto de la enfermedad basado en estos elementos. **Resultados:** Se encontraron 92 genes codificantes de los cuales 54% contienen repeticiones tipo LINE-L1, de los cuales PACRG y SYNE1 contienen el mayor número de repeticiones. Es importante notar, que el gen PACRG es el que cuenta con la mayor abundancia de éstas, con un total de 297 repeticiones. Además, se destacaron los genes DVL2, PCRG y CDKN2A-DT por su alta variabilidad deletérea. **Conclusiones:** Genes que contienen las repeticiones tipo LINE-L1 como SYNE1, PACRG, SERPINE1, PTGS1, DVL2, SAPCD2 y algunos otros que se lograron identificar, aunque actualmente no se encuentran descritos en la literatura asociados a esta enfermedad, pero dada su alta relación con procesos cancerígenos podrían corresponder a condicionantes condiciones relacionables con la Poliposis Adenomatosa.

**Palabras clave:** Poliposis adenomatosa, variación genética, variación estructural, repetición LINE-L1, biología computacional.

### ABSTRACT

**Background:** Familial adenomatous polyposis (FAP) is part of the gastrointestinal polyposis syndromes, with an incidence of approximately 1/8300 live births annually. Although most polyps tend to be benign and asymptomatic, this condition is clinically significant due to its association with the progression to colorectal cancer. However, the literature on this pathology, the genes, or their regulatory mechanisms involved is scarce. **Objective:** To explore the main genes associated with FAP, with an emphasis on LINE/L1 repetitive regions due to their regulatory role. **Materials and Methods:** Bioinformatics programs and genomic databases such as MalaCards and NCBI were used to obtain related genes, and platforms like Genome Browser, OMIM, and proprietary algorithms were used to define their characteristics in context of the disease based on these elements. **Results:** Ninety-two coding genes were found, of which 54% contain LINE-L1 repeats. Among these, PACRG and SYNE1 contain the highest number of repeats, with PACRG having the most, with a total of 297 repeats. Additionally, the genes DVL2, PCRG, and CDKN2A-DT were noted for their high deleterious variability. **Conclusions:** Genes containing LINE-L1 repeats such as SYNE1, PACRG, SERPINE1, PTGS1, DVL2, SAPCD2, and some others identified, although not currently described in the literature as associated with this disease, may correspond to predisposition factors for related to Adenomatous Polyposis due to their high relation to cancerous processes.

**Key words:** Polyposis adenomatous, genetic variation, genomic structural variation, LINE-L1 repetitions, computational biology.

Celis-Torres YL, Villareal-Quiroz V, Bolaños-Martinez I, Tobar-Tosse F. Repetición LINE-L1: Estructura, organización, genes y su asociación con la poliposis adenomatosa familiar *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 10(2):20-26.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de múltiples pólipos en el tubo digestivo constituye una de las características principales de los síndromes de pólipos gastrointestinales, dentro de los cuales se destaca la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), siendo esta la más conocida y la más frecuente.<sup>1</sup> A pesar de que la mayoría de los pólipos tienden a ser benignos y asintomáticos, la poliposis adenomatosa familiar es un síndrome de importancia clínica debido a que, si no se trata de forma eficaz, puede evolucionar a cáncer colorrectal.<sup>2</sup> En sí, su aparición suele darse a lo largo de la segunda y tercera década de vida, y está marcada por la aparición progresiva de más de 100 pólipos adenomatosos en la región del colón y del recto, con una incidencia de 1/8.300 nacidos vivos anuales, manifestándose de igual proporción en ambos géneros.<sup>3</sup>

Al tener un patrón de herencia familiar, se ha encontrado que la instauración de esta enfermedad está relacionada con una mutación de línea germinal de tipo autosómica dominante en el gen APC, el cual está localizado en el cromosoma 5, aunque también puede aparecer como mutación de novo.<sup>4,5</sup> A pesar de que la identificación de la mutación en el gen supresor APC se considera uno de los criterios diagnósticos para PAF, existe una variante denominada poliposis adenomatosa familiar asociada al gen MYH, el cual está relacionado con la reparación de la escisión de bases y además, participa en la reparación de las lesiones del ADN producidas por el estrés oxidativo, esta mutación, a diferencia de la que se presenta en el gen supresor APC, es de carácter autosómico recesivo.<sup>6-8</sup>

Para comprender la relevancia de estas mutaciones y su repercusión en la manifestación de la enfermedad es necesario considerar la estructura del gen y sus elementos reguladores, lo cual incluye las secuencias repetitivas dispersas, en donde encontramos a los transposones y retrotransposones, los cuales por su mecanismo de transposición pueden ser determinantes en la regulación génica o claves de variación deletérea.<sup>9</sup> Dentro de estos elementos, las repeticiones tipo LINE's constituyen la repetición más densa del genoma humano, y han sido responsables de la inserción de miles de pseudogenes procesados, además de ser considerados como el único ADN móvil autónomo activo conocido en los humanos.<sup>10</sup>

El propósito de este artículo es reconocer la eventual o posible relación LINE-L1 que tienen las repeticiones de ADN en genes asociados a la enfermedad de PAF. Si bien, existe una estrecha relación entre las repeticiones (transposones, retrotransposones) y genes para la función de estos, existen también algunas repeticiones que se encuentran funcionalmente activas para algunas enfermedades, un ejemplo de esto son las repeticiones simples, ALU y LINE. Eventualmente, se ha encontrado una relación entre la poliposis adenomatosa familiar y el elemento intercalado largo-1 (LINE-L1), por lo cual, la finalidad de este artículo será

reconocer la posible relación de las repeticiones de ADN y genes asociados a la enfermedad, a través del estudio de los elementos que conforman la estructura de estos genes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Selección de genes claves

Para este artículo se exploró la repetición tipo LINE, específicamente LINE-L1 (Elemento Intercalado Tipo 1) con el fin de identificar las enfermedades asociadas; de entre estas se hizo énfasis en poliposis adenomatosa. Esta descripción consideró enfermedades con una alta densidad de genes con este tipo de repetición y la relación con poliposis adenomatosa. A través de bibliografía se verificaron y validaron las asociaciones.

Los genes asociados a la poliposis adenomatosa fueron extraídos de *Malacard* ([www.malacards.org](http://www.malacards.org)), y las características estructurales y funcionales fueron extraídas de las bases de datos *Genome Browser* (<https://genome.ucsc.edu/>), *Genecard* (<https://www.genecards.org>) y la *Genbank* de la NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). Con la información obtenida, se identificó la densidad de genes para la enfermedad, y se relacionaron las variables estructurales para la definición de asociaciones.

Finalmente, para mejorar la búsqueda en términos de volumen de información, se exploró Poliposis Adenomatosa (PA) como término general y no PAF como criterio de consulta.

### Descripción estructural y funcional de los genes relacionados con la poliposis adenomatosa

Utilizando *Genome browser* (<https://genome.ucsc.edu/>), una base de datos que contiene información muy bien soportada, se verificaron los genes obtenidos de la NCBI; a partir de lo anterior, se extrajeron las coordenadas génicas de cada gen, el contenido de exones, repeticiones y variantes. Adicionalmente, se consideraron las variantes OMIM (<https://www.omim.org/>) o verdaderas patogénicas para las asociaciones. Para el análisis de la posible relación entre las propiedades de los genes se utilizó el valor de coeficiente de determinación, aplicando análisis de correlación lineal, en el cual para establecer la relación o no relación, se tomará como valor de referencia la siguiente consigna: la relación será positiva cuando  $R^2$  alcance valores mayores o iguales ( $\geq$ ) a 0,7 y será negativa cuando alcance un valor menor a ( $<$ ) 0,7.

Las descripciones funcionales de los genes se obtuvieron de la base de datos *String* (<https://string-db.org/>), la cual relaciona diversas categorías funcionales. Estas categorías se asociaron con desarrollo o características de la enfermedad. Por último, se utilizó la herramienta *Enrich* (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>) para la validación de las asociaciones funcionales.

RESULTADOS

Genes asociados a la enfermedad Poliposis Adenomatosa a partir de bases de datos genómicos

Dentro de la PA se encuentran la PA Familiar, la cual es un subtipo asociado a los genes, MYH y APC, en efecto al realizar la búsqueda en literatura existen pocos registros de genes y repeticiones tipo LINE/L1, en efecto, la búsqueda realizada en la literatura científica y en las bases de datos genómicos evidenció que los genes relacionados para la PAF se encuentran distribuidos de la siguiente manera: Cuatro genes de interés fueron encontrados a través de la literatura científica, por otra parte, la base de datos de *Malacard* arrojó un total de 38 genes los cuales no son superados en una proporción significativa los identificados por la base de datos del NCBI.

Por otro lado, encontramos que para PAF la densidad de repeticiones L1 no fue significativa, en contraste con los genes de PA general, bajo estas dos premisas, se trabajó con la información encontrada para PA, para la cual encontramos 75 genes recopilados en esta base de datos. A partir de este listado de genes se procedió a la caracterización estructural y funcional.

Teniendo en cuenta lo anterior, se realiza la búsqueda en la base de datos del *Genome Browser* utilizando como filtro las coordenadas génicas obtenidas previamente, lo cual resultó con la identificación de un total de 104 genes, los cuales correspondieron a elementos no codificantes con el 11,5% (12 genes), y elementos codificantes con el 88,5% restante (92 genes), elementos en la misma vecindad génica de los genes identificados para PA. La información codificante correspondiente a esos 92 genes se analizó estructuralmente con la finalidad de identificar ciertas características destacables como por ejemplo el tamaño y número de exones.

Para lograr la descripción en términos de composición de exones, tamaño y contenido de repeticiones de la información genética codificante se emplearon algoritmos informáticos propios, los cuales arrojaron como resultados las siguientes características: PRKN fue identificado como el gen más grande entre los 92 analizados, con 1.380.360 pares de bases (pb) el cual contiene 12 exones a lo largo de su estructura; por otro lado, CDKN2A-DT con 616 pb es el gen más pequeño de los analizados y es uno de los que contiene un único exón en su estructura, al igual que los genes NORAD y RNA45SN2; además, el gen SINE1 fue en el cual se identificaron la mayor cantidad de exones en un solo gen, con 146 exones.

En términos de abundancia de repeticiones LINE-L1 en el promotor de estos genes, se encontró que cerca del 54%, es decir, 50 de los 92 genes, contienen al menos una repetición mientras

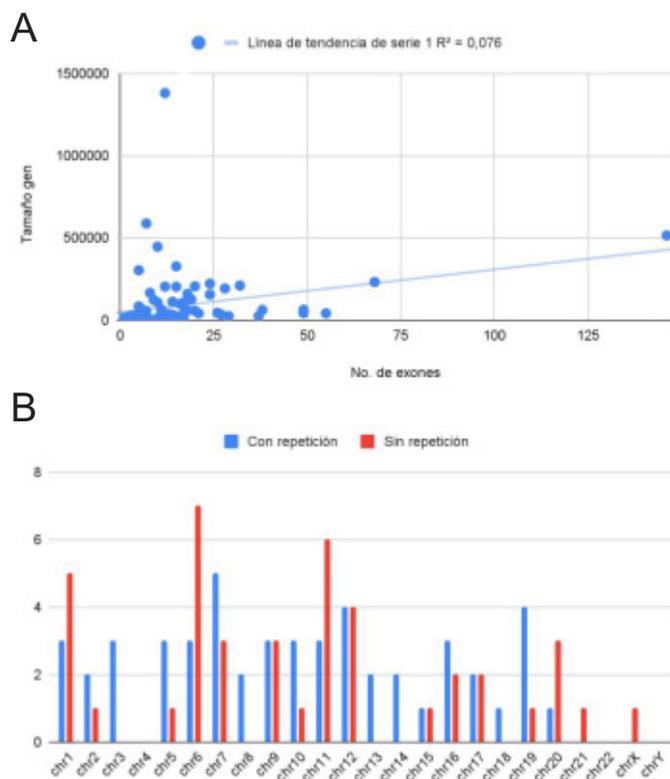


Figura 1. Análisis de las características estructurales de los genes asociados a la Poliposis Adenomatosa Familiar. A. Correlación entre el tamaño gen y la cantidad de exones. Los genes marcados en rojo son los de mayor tamaño y número de exones. B. Distribución de genes en los cromosomas con y sin repeticiones. Fuente: Autores.

que el 45,7 % restante que corresponde a un total de 42 genes, no presentan la repetición. Es importante notar, que el gen PACRG es el que cuenta con la mayor abundancia de LINE-L1, con un total de 297 repeticiones. Por otra parte, se logró identificar la presencia de una única repetición en los genes SERPINE1, PTGS1, DVL2, SAPCD2 y MAPRE2.

Sobre los genes y sus características se aplicaron análisis de correlación lineal, en donde para el tamaño/número de exones no se encontraron relaciones significativas, teniendo en cuenta el valor del coeficiente R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>=0,076) (Figura 1A). Sin embargo, se encontró que el gen PRKN el de mayor tamaño con 1.380.350 pb, cuenta solamente con 12 exones; mientras que el gen SYNE1, que contiene 515.204 pb, contiene la mayor cantidad de exones 146; característica que en términos de composición y variación génica es determinante en susceptibilidad o asociación fenotípica. Otros genes de importancia encontrados fueron el CDKN2A-DT

con 616 pb y contiene un exón siendo el más pequeño y uno de los genes con menor cantidad de exones además de los genes NORAD y RNA45SN2 que también presentan un único exón.

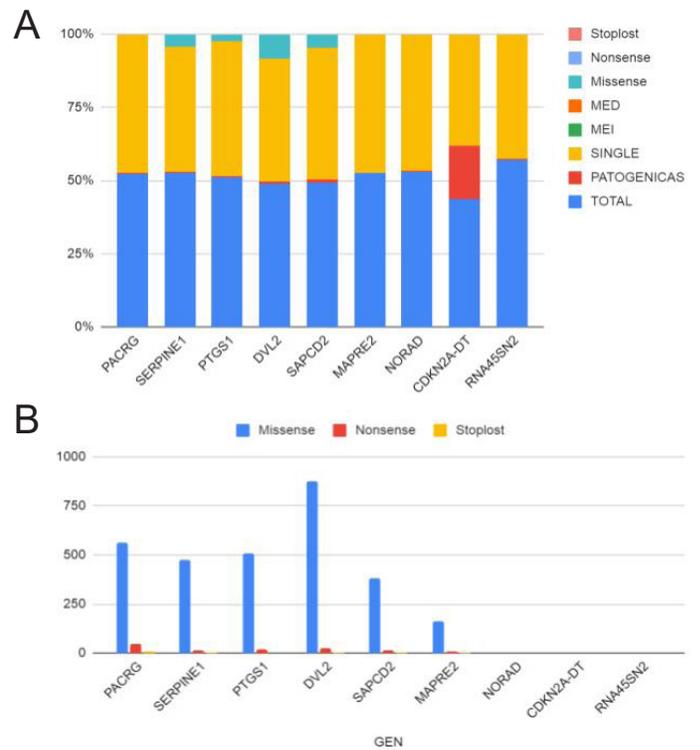
Además, se analizó la distribución de los genes con estas repeticiones a lo largo de los 23 cromosomas (Figura 1B) la cual muestra una distribución heterogénea o dispersa. Se destacaron los cromosomas 4, 22 y Y por no presentar ninguna densidad de genes; en contraste con el cromosoma 6, el cual presenta la mayor concentración de genes sin la repetición LINE-L1, y el cromosoma 7 con la repetición.

Respecto al contenido de variantes de los genes relacionados con poliposis adenomatosa, al revisar la composición de genes relacionados con la poliposis adenomatosa familiar, se determinó la relación entre los genes y su contenido de variaciones. (Figura 2A y 2B). Se encontró que el gen con más variantes OMIM es MAPRE2 (proteína asociada a microtúbulos miembro 2 de la familia RP / EB), la proteína codificada por este gen comparte una homología significativa con la familia de genes EBI de unión a proteínas de la Poliposis Coli Adenomatosa (APC).<sup>5,2</sup> Además, se evidenció que no existe relación directa entre la cantidad de variantes totales y patogénicas. De acuerdo con lo encontrado en el NCBI, el gen PACRG es el gen que más se asocia a MEI, con 122 variaciones y MAPRE2 el gen que más se asocia a MED, con 11 variaciones.

**Análisis funcional de los genes de interés estructural y de contenido de variantes**

De los genes codificantes relacionados con la enfermedad y que presentan la repetición LINE-1, se destacan PACRG y SYNE1 con el mayor número de repeticiones en primera y segunda posición respectivamente, cuyo impacto patológico se discutirá más adelante. Del total de este 54% de genes codificantes con la repetición se analizaron los genes con una abundancia por encima de 10, siendo este el valor de referencia desde donde se observa una mayor heterogeneidad en la cantidad de repeticiones. Como se muestra en la Figura 3A, los genes más críticos para el desarrollo de la enfermedad fueron aquellos relacionados a características moleculares asociadas a fenotipo (marcas de color para cada gen representan mayor asociación a procesos), siendo POLD 1 y POLE los más representativos e IGF1, CDH1 Y APC que aunque no en igual magnitud también presenten dos o más de los procesos fisiopatológicos que se han descrito para el desarrollo de esta enfermedad; en donde por reporte bibliográfico solamente es reconocido el gen APC.

Finalmente, como se muestra en la Figura 3B, los genes se encuentran dispersos según la base de datos *Elsevier Pathway Collection*; estas categorías se relacionan principalmente con: WNT in *Epithelial to Mesenchymal Transition in Cancer*, Pros-

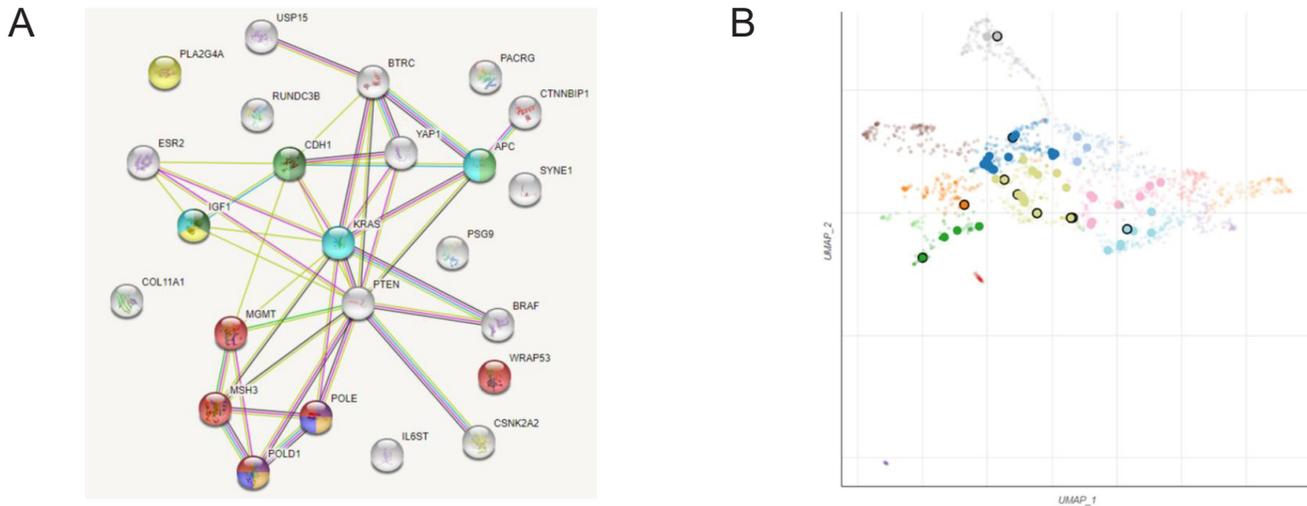


**Figura 2.** Análisis del contenido de variantes. A. Contenido de variantes significativas para cada gen. B. Conteo de variantes de tipo deletéreo o de impacto fenotípico significativo. Fuente: Autores.

*taglandins Role in Sleep Regulation, ARRB2 and Frizzled Receptors Endocytosis* descritos en la Tabla 1, procesos en los cuales no se ha encontrado relación con la poliposis adenomatosa, sin embargo, han sido identificados en modelos de cáncer de mama, ovario, esófago y colon.<sup>11</sup>

**DISCUSIÓN**

En los genes descritos previamente se encontró dentro de los más destacables el gen PACRG (*Parkin Coregulated*) relacionado con enfermedad de Parkinson Juvenil autosómica recesiva, Parkinson de inicio temprano y enfermedad de Parkinson tipo 2.<sup>12,13</sup> SERPINE 1 descrito en adenocarcinoma gástrico y glioblastoma.<sup>14</sup> El gen PTGS1 asociado con ulcera gástrica, urticaria, parálisis cerebral.<sup>15</sup> Genes que, aunque se relacionan con las entidades descritas, no se han asociado a PAF. Destacamos adicionalmente el gen DVL2 involucrado en defectos del tubo neural.<sup>16</sup> SAPCD2 descrito en tumorigénesis con soporte *in vitro*, *in vivo*; el cual se ha correlacionado con múltiples procesos neoplásicos como cáncer gástrico, el cáncer colorrectal, el carcinoma hepatocelular, el melanoma, el carcinoma de células renales, el carcinoma nasofaríngeo (NPC), el cáncer de pulmón y el cáncer de mama.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Análisis funcional de los genes. A. Análisis de agrupamiento para los genes asociados a PAF, de acuerdo con categorías funcionales definidas en *Elsevier Pathway Collection*. B. Análisis de asociación molecular de los genes de Poliposis Adenomatosa y Poliposis Adenomatosa Familiar. El color de los nodos representa los tipos de procesos asociados. Fuente: Autores.

MAPRE2, la proteína codificada por este gen comparte una homología significativa con la familia de genes EB1 de unión a proteínas de la Poliposis Adenomatosa Coli (APC); esta proteína se encuentra asociada a los microtúbulos, por lo que es necesaria para la simetría del huso durante la mitosis, por lo tanto se cree que juega un papel significativo en la tumorigénesis de los cánceres colorrectales y el control proliferativo de las células normales; el empalme alternativo de este gen da como resultado múltiples variantes de transcripción;<sup>18</sup> fue descrito adicionalmente en el adenocarcinoma ductal del páncreas, sin embargo, no se encontró una relación explícita con el proceso de la PA pero sí asociado a un síndrome polimalformativo poco común denominado pliegues cutáneos circunferenciales (CSC-KT).<sup>19</sup>

Por último, los genes NORAD y CDKN2A-DT son descritos el primero con cáncer de páncreas, mama, vejiga, esófago, y carcinoma hepatocelular y el segundo, con el carcinoma epinocelular de pulmón y el síndrome de compartimiento anterior, en los datos bioinformáticos que se recopilaron, pero no en la búsqueda realizada. Esto nos indica que, hasta ahora, ninguno de los genes revisados anteriormente cuenta con literatura que los respalde como involucrados en el desarrollo de poliposis adenomatosa, sin embargo, en su mayoría, estos genes se han asociado con algún proceso cancerígeno y podrían compartir vías en común para el desarrollo de PAF. De igual forma, se consultó en la literatura sobre los genes con alta cantidad de repeticiones tipo LINE-1, de los cuales se han identificado inserciones relacionadas las enfermedades de hemofilia A, distrofia muscular, granulomatosis crónica y esclerosis lateral amiotrófica.<sup>10,20</sup> La información encon-

trada afirma que la movilización de este elemento puede surgir debido a la ausencia de la inserción causante de la enfermedad en los padres, refiriéndose a la enfermedad de granulomatosis crónica. Esta información coincide con uno de los mecanismos que provoca PAF, puesto que, en este caso, la enfermedad se relaciona con una mutación autosómica dominante de línea germinal.<sup>1,21</sup>

En cuanto a los resultados obtenidos en la caracterización estructural, se encontró que en los genes mencionados existían repeticiones tipo LINE-1, en donde se buscó comparar de manera independiente la relación entre el número de exones y el tamaño del gen, en donde no se encontró una relación significativa, un ejemplo de esto se vio con el gen SYNE-1, el cual cuenta con 146 exones y 515204 pb, mientras que el gen PRKN cuenta con solo 12 exones y 1380350pb. La mayoría de los genes obtenidos están relacionados con algún proceso cancerígeno, aunque no existe evidencia actual que los relacione con PAF. A pesar de que la PAF es un síndrome benigno, su no tratamiento eficaz puede conducir a procesos cancerígenos en los cuales podrían estar involucrados los genes descritos anteriormente, dada la alta relación con el desarrollo de neoplasias, incluyendo en algunos casos, el cáncer colorrectal.<sup>3,22,23</sup>

### CONCLUSIÓN

A partir del análisis estructural, de las variaciones deletéreas y por medio del uso de herramientas bioinformáticas y bases de datos, se expone en este estudio a los genes SYNE1, CDKN2A-DT, NORAD, PACRG, SERPINE1, PTGS1, DVL2, SAPCD2 y

**Tabla 1.** Top 10 valores q significativos para *Elsevier Pathway Collection*

Término	Valores p	Valores q	Genes superpuestos
WNT en transición epitelial a mesenquimal en cáncer	0.000161	0.010787	[SERPINE1, DVL2]
Rol de las prostaglandinas en regulación del sueño	0.002697	0.035243	[PTGS1]
ARRB2 endocitosis de receptores Frizzled	0.003146	0.035243	[DVL2]
Proteínas involucradas en aterosclerosis	0.003420	0.035243	[SERPINE1, PTGS1]
Activación vía glutamato de la síntesis de prostaglandina E2 en la migraña hemipléjica familiar	0.004043	0.035243	[PTGS1]
Vía de la hexosamina en microangiopatía diabética	0.004940	0.035243	[SERPINE1]
Proteínas involucradas en isquemia miocárdica	0.005370	0.035243	[SERPINE1, PTGS1]
Proteína involucrada en endometriosis	0.006537	0.035243	[SERPINE1, PTGS1]
Efecto procoagulante de los estrógenos	0.005836	0.035243	[SERPINE1]
Proteínas involucradas en síndrome de Werner (progeria en adultos)	0.006838	0.035243	[SERPINE1]

MAPRE2, que presentan repeticiones tipo LINE-L1 analizadas anteriormente, como condicionantes para la predisposición de PA, resaltando entre éstos a DVL2, PCRG y CDKN2A-DT por su alta variabilidad deletérea, y por lo cual, se considera que el incluir estos genes en métodos diagnósticos como las técnicas de secuenciación podrían aumentar la sensibilidad de dichas pruebas, favoreciendo un diagnóstico oportuno.

## AGRADECIMIENTOS

A la asignatura Bioinformática y Genómica de la Pontificia Universidad Javeriana Cali por proveernos un espacio para adquirir herramientas y habilidades en la búsqueda del conocimiento científico, de gran importancia para la formación del profesional en salud.

## FINANCIAMIENTO

Este artículo se desarrolló en el marco del proyecto “Implementación y evaluación de un modelo predictivo de asociación genómica para Enfermedades Raras basado en configuraciones de repeticiones ADN y variantes estructurales” financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia MINCIENCIAS, Código: 125189786088, Contrato No. 756-2021, Convocatoria 897-2021.

## REFERENCIAS

- Galiatsatos P, Foulkes, W. D. Familial adenomatous polyposis. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*. 2006; 101(2):385-398. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x
- Rivero M, Castro B, Gil P.F. Pólipos y poliposis cólica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11(7):431-436.
- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2009; 4(1):1-23. DOI: 10.1186/1750-1172-4-22
- Parés D, Pera M, *et al*. Poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterología y hepatología*. 2006; 29(10):625-635.
- Senda T, Shimomura A, Iizuka-Kogo A. Adenomatous polyposis coli (Apc) tumor suppressor gene as a multifunctional gene. *Anatomical science international*. 2005; 80(3):121-131. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2005.00106.x
- Aretz S, Vasen H, Olschwang S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP) - update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23:889. DOI: 10.1038/ejhg.2014.193
- Cattaneo F, Molatore S, Mihalatos M, *et al*. Heterogeneous molecular mechanisms underlie attenuated familial adenomatous polyposis. *Genet Med*. 2007; 9:836-84. DOI: 10.1097/gim.0b013e31815bf940
- Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, *et al*. Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013; 11:15.
- Tobar-Tosse F, Veléz PE, Ocampo-Toro E, Moreno P. Structure, clustering and functional insights of repeats configurations in the upstream promoter region of the human coding genes. *BMC genomics*. 2018; 19(Suppl 8):862. DOI: 10.1186/s12864-018-5196-6
- Pereira GC, Sanchez L, *et al*. Properties of LINE-1 proteins and repeat element expression in the context of amyotrophic lateral sclerosis. *Mobile Dna*. 2018; 9(1):1-30. DOI: 10.1186/s13100-018-0138-z
- Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010; 15(2):117-34. DOI: 10.1007/s10911-010-9178-9. Epub 2010 May 19.

12. PACRG parkin coregulated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (s/f). Nih.gov. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/135138>.
13. Genecards.org. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PACRG>
14. Huang X, Zhang F, He D, *et al.* Immune-Related Gene SERPINE1 Is a Novel Biomarker for Diffuse Lower-Grade Gliomas via Large-Scale Analysis. *Front. Oncol.* 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.646060
15. Gonzales M, Gonzalez J. Chapter 4-Single nucleotide polymorphisms and cerebral palsy. *Genetics, Neurology, Behavior, and Diet.* 2021; 39-47.
16. De Marco P, Merello E, Consales A, *et al.* Genetic analysis of disheveled 2 and disheveled 3 in human neural tube defects. *J Mol Neurosci.* 2013; 49(3):582. DOI: 10.1007/s12031-012-9871-9
17. Baker AL, Du L. The Function and Regulation of SAPCD2 in Physiological and Oncogenic Processes. *J Cancer.* 2022; 13(7):2374-2387. DOI: 10.7150/jca.65949.
18. MAPRE2 microtubule associated protein RP/EB family member 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (s/f). Nih.gov. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10982>
19. Thues C, Valadas JS, Deaulmerie L. *et al.* Las mutaciones MAPRE2 dan como resultado una migración alterada de la cresta neural craneal humana, malformaciones craneofaciales subyacentes en el síndrome CSC-KT. *Sci Rep.* 2021; 11:4976.
20. Beck CR, Garcia-Perez JL, *et al.* LINE-1 elements in structural variation and disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011; 12:187-215. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141802
21. Kerr SE, Thomas CB, *et al.* APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. *The Journal of molecular diagnostics.* 2013; 15(1):31-43. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.07.005
22. Aelvoet A, Burrutta F, *et al.* Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology.* 2022; 58-59. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101793
23. Li J, Wang R, *et al.* Genomic and transcriptomic profiling of carcinogenesis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2020; 69(7):1283-1293. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319438