

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Acetilación N-terminal, acetiltransferasas y mutaciones en subunidad auxiliar NAA15 de N-terminal acetiltransferasa A, asociadas a Discapacidad Intelectual y Trastorno del Espectro Autista: Una Revisión bibliográfica

N-terminal acetylation, acetyltransferases and variants in NAA15 auxiliary subunit of the N-terminal acetyltransferase A associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder: A literature Review

Verónica Garrido C.¹, Patricia Dölz T.¹, Eva Gordillo E.¹, Matilda Mejías L.¹, Pamela Palma B.¹

(1) Estudiante de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Las N-terminal acetiltransferasas (NaT) son fundamentales en el desarrollo, funcionamiento y vida media celular, acetilando gran parte del proteoma humano. Entre las ocho NaT identificadas, N-terminal acetiltransferasa A (NaTA) acetila a un mayor número de sustratos, teniendo además un rol fundamental en el neurodesarrollo.

Previamente, estudios han demostrado que mutaciones en la subunidad catalítica de NaTA, NAA10, se asocian con trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, nuevas líneas investigativas sugieren que mutaciones de la subunidad auxiliar, NAA15, también tendrían un rol importante en el desarrollo de estos trastornos. Esta revisión se realiza con el objetivo de recopilar evidencia sobre variantes de NAA15 relacionadas con Discapacidad Intelectual (DI) y Trastorno del Espectro Autista (TEA). Se consultaron fuentes actualizadas sobre acetilación N-terminal, NaT, DI y TEA y mutaciones reportadas de NAA15 y sus expresiones fenotípicas, publicadas entre 2011 y 2022.

Se concluye que, aun cuando existe relación entre mutaciones de NAA15, DI y TEA, todavía es necesario esclarecer los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos, el rol de NaTA y el impacto de variantes de sus subunidades en las vías moleculares y el fenotipo, lo que se dificulta por razones que van desde la complejidad de estas vías hasta el elevado costo de análisis genéticos.

Se sugiere continuar la investigación en esta área, para comprender las bases moleculares subyacentes a estos trastornos y el rol de las mutaciones en subunidades de NaTA, con el fin último de estudiar potenciales tratamientos que mejoren la calidad de vida de las personas con estos trastornos y sus familias.

Palabras Clave:

N-Terminal Acetyltransferase A - NAA15 proteína, humana - Mutación genética - Variación genética - Trastornos del desarrollo neurológico - Discapacidad Intelectual - Trastorno del Espectro Autista

ABSTRACT

Nt-acetyltransferases (NaT) are essential in cell development, function and half-life, catalyzing most of the human proteome. Among the eight NaTs identified, N-terminal acetyltransferase A (NaTA) acetylates a greater number of substrates, also having a fundamental role in neurodevelopment.

Previously, studies have shown that mutations in the catalytic subunit of NaTA, NAA10, are associated with neurodevelopmental disorders. However, new research lines suggest that mutations of the NAA15 helper subunit also plays an important role in the development of these disorders. This review is carried out with the objective of gathering evidence on NAA15 variants related to Intellectual Disability (ID) and Autism Spectrum Disorder (ASD). Updated sources on N-terminal acetylation, N-acetyltransferases, DI and TEA and reported mutations of NAA15 and their phenotypic expressions, published between 2011 and 2022 were consulted.

It is concluded that even though there is a relationship between mutations of NAA15, ID and ASD exists, it is still necessary to clarify the pathophysiological mechanisms of these disorders, the role of NaTA and the impact of variants of its subunits in the molecular pathways and in the phenotype, for reasons ranging from the complexity of these pathways to the high cost of genetic testing.

It is suggested to continue research in this area, to understand the molecular bases underlying these disorders and the role of mutations in NaTA subunits, with the ultimate aim of studying potential treatments that improve the quality of life of people with these disorders and their families.

Keywords:

N-Terminal Acetyltransferase A - NAA15 protein, human - Mutation - Genetic variation - Neurodevelopmental disorders - Intellectual disability - Autism spectrum disorders

Recibido el 06 de Noviembre de 2022.

Aceptado el 01 de Diciembre de 2022.

Correspondencia: Verónica Alejandra Garrido Candia
Correo: veronicagarrido@ug.uchile.cl

INTRODUCCIÓN

La acetilación del extremo N-terminal (Nt) es una modificación cotraduccional y postraduccional muy frecuente en proteínas eucariotas, presuntamente irreversible y fundamental para el correcto funcionamiento celular. Las enzimas responsables son las N-terminal acetiltransferasas (NaT) asociadas a ribosomas, las cuales son altamente conservadas. Hay ocho tipos conocidos (de NaTA a NaTH), siendo NaTA la que modifica en mayor proporción al proteoma humano. Las subunidades que componen a NaTA son NAA10, NAA15, Huntington-interacting protein (HYPK) y NAA50 (1).

Se ha descubierto que algunas mutaciones en NAA10 y NAA15 repercuten en el neurodesarrollo de seres humanos, generando alteraciones fenotípicas heterogéneas, como diferentes manifestaciones de déficits persistentes en la comunicación e interacción social (2).

Numerosos estudios han asociado varios tipos de mutaciones de NAA10 con Discapacidad Intelectual (DI), desórdenes genéticos, entre otros; sin embargo, no mucho ha sido descrito en cuanto a mutaciones de NAA15 y su relación con DI, Trastorno del Espectro Autista (TEA) y otros trastornos del neurodesarrollo (2).

En la actualidad no existe un documento que reúna la información sobre alteraciones específicas del gen con su correspondiente expresión fenotípica, por lo que la presente revisión busca generar una recopilación completa y vigente de la información sobre mutaciones en NaTA, con énfasis en el gen NAA15, su impacto en el desarrollo neurológico y su presentación fenotípica.

Se recopilaron fuentes en inglés y español, publicadas desde el año 2011 hasta el 2021, concentrándose sobre el 50% en los últimos 5 años.

Acetilación N-terminal y acetiltransferasas

La acetilación del extremo Nt implica la adición de un grupo acetilo al extremo N de una proteína, es decir, se agrega al grupo amino en el carbono del primer aminoácido de ésta. Es un proceso postraduccional y cotraduccional, ocurriendo éste cuando el polipéptido naciente alcanza 25-50 residuos de aminoácidos (3). La acetilación neutraliza la carga positiva normalmente asociada con el grupo libre α -amino, dejándolo disponible para otras modificaciones (Figura 1) (3).

La fuente del grupo acetilo es acetil coenzima A (Ac-CoA), y la transferencia de acetilo es catalizada por las NaT. Esta modificación se encuentra presente en la gran mayoría del proteoma humano, incluyendo tanto a proteínas del citoplasma como de las membranas celulares. Estudios recientes, aún en continua investigación, sugieren que la acetilación de Nt podría regularse tanto a través de los niveles de Ac-CoA como de los niveles de NaT (3).

Cada uno de los ocho tipos de NaT posee características propias, incluyendo la especificidad frente a ciertas proteínas según sus dos primeros aminoácidos Nt. Se postula que cada tipo de NaT acetila específicamente un cierto porcentaje del proteoma (4).

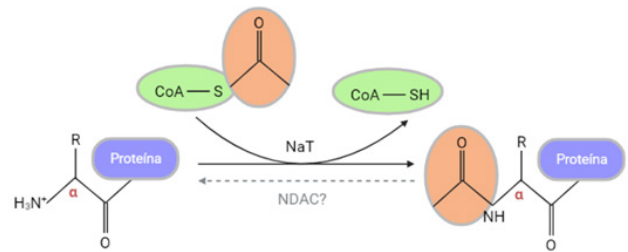


Figura 1. Nt-Acetilación Modificada de Aksnes H. y cols (2019)

La mayoría de las reacciones de Nt-acetilación en células eucarióticas son producto de los complejos oligoméricos NaTA, NaTB y NaTC, que consisten en al menos una subunidad catalítica y un ancla ribosomal. El proteoma humano es acetilado aproximadamente en un 60% por NaTA y NaTB y entre 15 a 20% por NaTC, E y F (4).

La Nt-acetilación es una modificación vital que regula la homeostasis y vida media de la proteína promoviendo su estabilidad y señalizando su degradación por la vía de Nt, siendo reconocida por el sistema ubiquitin-proteosoma. Además está involucrada en vías de secreción, actividad, plegado y localización proteica (5)(6). La mayoría de las proteínas Nt-acetiladas tienen señales de degradación que regulan este proceso. Paralelamente, el Nt-Metionina que no está acetilado funciona como una señal específica de destrucción en casi todas las proteínas celulares nacientes (7).

NaTA

NaTA es la NaT con mayor número de sustratos, acetilando un 40% estimado del proteoma humano. Contribuye a diversas funciones celulares, entre ellas la proliferación y el desarrollo normal del organismo. Según el contexto y la especificidad de la proteína Nt acetilada, actúa como oncoproteína y potencialmente como supresor de tumores. El sitio de acoplamiento de NaTA reside en el túnel de salida del ribosoma, cerca de la unidad ribosómica grande RPL25 (L23A), que es una plataforma de acoplamiento general para varios factores que están asociados transitoriamente con los ribosomas (8).

El complejo se compone de la subunidad catalítica NAA10 y las subunidades auxiliares HYPK, NAA50 y NAA15, siendo esta última el ancla ribosomal. Lleva a cabo la Nt-acetilación cotraduccional de proteínas con los extremos N de Ser, Ala, Thr, Gly y Val, posterior a la escisión de la metionina por las metionina aminopeptidasas (MetAP) (2) (9) (10) (Figura 2).

En relación con la composición estructural, se estima que el complejo NAA10/NAA15 posee un tamaño aproximado de 100 kDa con una interfaz formada a partir de enlaces de hidrógeno (11). La subunidad catalítica NAA10 es una región globular compacta que comprende dos tercios de la proteína y un C terminal no estructurado flexible. La subunidad auxiliar NAA15 se compone de 37 α -hélices que van desde 8 a 32 residuos de longitud, los cuales se enrollarían alrededor de la subunidad catalítica, modulando su sitio activo para la acetilación específica de los sustratos (12).

Según modelos animales, la localización del complejo estaría en mayor medida asociada a ribosomas en estructuras monosómicas y polisómicas, y en menor medida no asociadas a ribosomas. En particular, NAA10 también existe en un

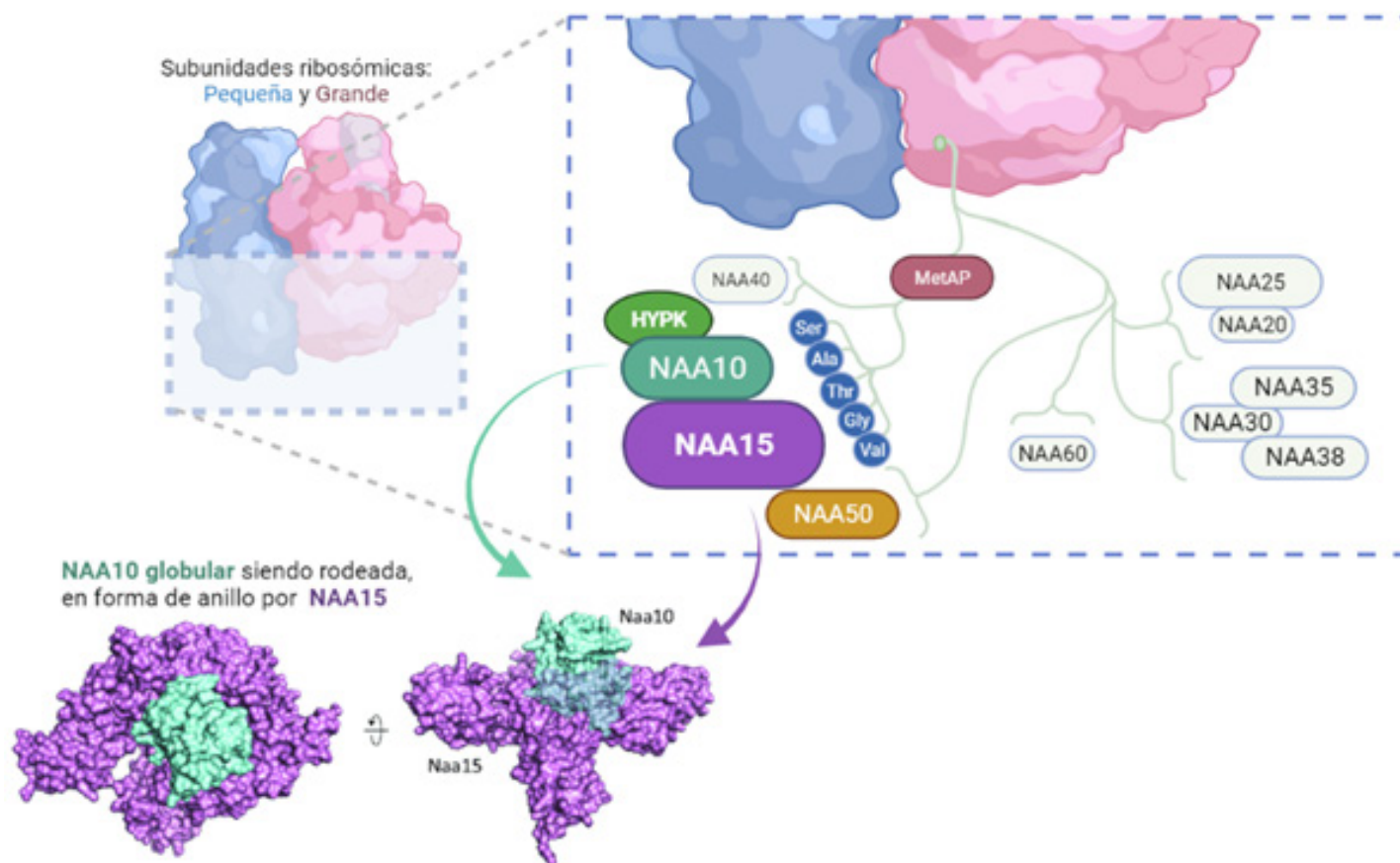


Figura 2. Ribosoma y NaTA Modificada de Dörfel M. y Lyon G. (2015) y Aksnes H. y cols (2016) do llevar a desórdenes neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes y cáncer (3)(6)(17).

estado monomérico soluble (no asociado a NaTA) y su actividad aislada se torna hacia Nt postraduccionales preferentemente ácidas (9).

En el desarrollo prenatal, datos obtenidos a partir de muestras de tejido cerebral humano sugieren que la regulación por aumento de NAA15 ocurre en el útero a las ocho semanas después de la concepción. A partir de entonces, la expresión más alta se encuentra en el neocórtex occipital y la corteza cingulada anterior (prefrontal medial) (13). NAA15 está regulado por la clase de receptores de glutamato N-metil-D-aspartato, que es responsable de la transmisión de señales entre neuronas. La actividad eléctrica ocurre temprano en las neuronas en desarrollo, regulando la diferenciación y migración neuronal, antes de que se establezca una red sináptica completa. NAA15 se regula negativamente a medida que las neuronas se diferencian, lo que sugiere un papel importante en la generación y diferenciación de neuronas, es decir, en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) (16).

En el desarrollo postnatal temprano, NAA10 y NAA15 se expresan altamente en regiones de división y migración celular durante el desarrollo del SNC y se regulan negativamente a medida que las neuronas se diferencian (13).

La pérdida de función de NaTA resulta en el depósito de proteínas aberrantes y neuropatológicas como lo son huntingtina y alfa-sinucleína. Consecuentemente, ocurre acumulación de chaperonas para aliviar el estrés proteo-tóxico y asistir a NaTA, entre las cuales está HYPK. Desbalances en la homeostasis de NaTA repercuten en la diferenciación, supervivencia, metabolismo y proliferación celular, pudiendo

DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-5) (18), la DI forma parte de los trastornos del neurodesarrollo. Considera los criterios de déficits en el funcionamiento intelectual y adaptativo con un inicio en el período de desarrollo y su definición incluye habilidades adaptativas divididas en conceptuales, sociales y prácticas (Ver Tabla 1).

- | |
|--|
| <p>A. Déficits en el funcionamiento intelectual en razonamiento, solución de problemas, planificación, pensamiento abstracto, toma de decisiones, aprendizaje académico y a través de la propia experiencia, confirmado por evaluaciones clínicas a través de tests de inteligencia estandarizados aplicados individualmente.</p> |
| <p>B. Los déficits en el funcionamiento adaptativo que resultan en la no consecución de los estándares sociales y culturales para la independencia personal y la responsabilidad social.</p> |
| <p>C. Inicio de los déficits intelectuales y adaptativos durante el período de desarrollo.</p> |

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Discapacidad Intelectual
Diciembre 2022 | Volume 16 | Issue 2

Sin un apoyo integral, los déficits adaptativos limitan el funcionamiento en una o más actividades de la vida diaria, tales como la comunicación, la participación social y la vida independiente, a través de múltiples entornos, entre los cuales están la casa, escuela, trabajo y comunidad.

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

La nueva definición de TEA contemplada en la última actualización del DSM-5 unifica los Trastornos Generalizados del Desarrollo del DSM-4 eliminando las categorías existentes previamente, incluyendo el Trastorno Autista de alto funcionamiento y el Trastorno de Asperger dentro del mismo grupo (Ver tabla 2) (18).
Datos epidemiológicos de la OMS señalan que 0,63% niños y niñas tienen diagnóstico de TEA (19), con variabilidad entre países, estimándose que la cifra global rodea más bien el 1%. En Chile no se cuenta con un sistema de notificación

al momento del diagnóstico, sin embargo un estudio en población urbana aportó una prevalencia de 1,95%, con una distribución por sexo niño: niña de 4:1 (20).

Es necesario mencionar que DI y TEA coexisten frecuentemente, debiéndose sospechar en individuos con comunicación social inferior a la esperada para el nivel de desarrollo general. En tales casos habría que hacer un diagnóstico comórbido de ambos trastornos (20).

ASOCIACIÓN ENTRE MUTACIONES DE NAA15, DI Y TEA

La ubicación citogenética del gen NAA15 es 4q31.1 y sus coordenadas genómicas son (GRCh38): 4:139,301,498-139,391,383 (21). En general, las mutaciones de NAA15 asociadas a DI, retraso en el desarrollo psicomotor y del habla suelen ser más de novo que heredadas (22).
En 2017, Zhao y cols., reportaron variantes de novo en varios genes previamente no asociados con DI, incluyendo una

A. Déficit persistentes en la comunicación social y la interacción social a través de múltiples contextos. a. Déficit en la reciprocidad socio-emocional, que oscilan desde un acercamiento social inadecuado, un nivel reducido para compartir intereses, emociones, o afectos y el fracaso para iniciar o responder a las interacciones sociales. b. Déficit en las conductas de comunicación no verbal empleadas para la interacción social, por ejemplo, una pobre integración entre la comunicación verbal y no verbal. c. Déficit en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones; que abarcan, desde dificultades para ajustar su conducta para adaptarse a varios contextos sociales hasta la ausencia de interés por sus iguales.
B. Patrones de conductas, intereses o actividades restrictivas, repetitivas, como se manifiestan en al menos dos de los siguientes: a. Movimientos, usos de objetos o habla estereotipados o repetitivos. b. Insistencia en mantener las cosas de forma invariable, adhesión inflexible a rutinas, o patrones de conductas verbales o no verbales ritualizadas. c. Intereses muy restrictivos o fijos que son anormales en intensidad u objetivo. d. Hiperreactividad o hiporreactividad sensorial o intereses inusuales a aspectos sensoriales del entorno
C. Los síntomas deben estar presentes en el período temprano del desarrollo (pero pueden no ser completamente manifiestos hasta que la demanda social excede sus limitadas capacidades, o puede ser enmascaradas por estrategias aprendidas posteriormente en la vida).
D. Los síntomas causan limitaciones significativas a nivel social, laboral u otras importantes áreas del funcionamiento actual.
E. Estas alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o retraso global del desarrollo.

mutación missense en NAA15. Se postuló al gen como un candidato novedoso en la DI debido a: su función vital en la generación y diferenciación de neuronas en el cerebro de neonatos, su alta susceptibilidad a la pérdida de función y variaciones de codificación y a las variantes de novo previamente reportadas en relación con trastornos del neurodesarrollo (17).

En un estudio de 2017 de Stessman y cols., el gen NAA15 fue identificado entre 52 genes de riesgo para trastornos del neurodesarrollo, mediante el estudio de una cohorte de más 11.730 pacientes y más de 2.867 controles. Se encontró alta asociación entre las mutaciones “likely gene disruptive” (LGD) y missense con score CADD > 30 con DI (10 de 11 pacientes), retraso en el habla (5 de 6), TEA (5 de 8 con diagnóstico y 2 con rasgos de TEA) y anomalías inespecíficas del crecimiento (micro y macrocefalia, hipertelorismo). Considerando que la incidencia del retraso del desarrollo es de un 5.12% en la población general, se estimó que la penetrancia de mutaciones LGD en NAA15 es significativa en 35.3% (IC 95% (15.7% – 63.6%)) (24).

En 2018, Pesz y cols., presentaron el caso de una paciente pediátrica con diagnóstico de epilepsia, retraso en el desarrollo y defecto atrioseptal II°, cuyo cariotipo indicó la translocación recíproca 46,XX,t(3;4)(p25.3;q31.1), de novo, aparentemente balanceada, mientras que la hibridación genómica comparativa no reveló cambios en el número de copias. Se descubrió que la translocación disrumpía los genes NAA15 y SLC6A1, aportando evidencia a la relación entre NAA15 y el retraso en el desarrollo, defectos cardíacos congénitos y que la pérdida de función de un solo alelo de SLC6A1 causa epilepsia (23).

En un estudio de 2018 de Cheng y cols., se investigó y caracterizó fenotípicamente a 38 individuos de 33 familias no relacionadas, en los que se encontró un total de 25 diferentes variantes de novo (22 familias) o heredadas (11 familias) presumiblemente LGD de NAA15, contenidas en 12 de los 20 exones y 2 límites intrón-exón, las cuales incluyeron variantes nonsense (n=13), mosaico (n=10) y canónicas del sitio de splicing (n=2) (13).

Se encontraron 3 variantes recurrentes: (A) c.228_232delCTGA (p.Asp76Glufs*20), mutación de novo reportada en 2 familias; (B) c.239_240delAT (p.His80Argfs*17), mutación reportada de novo en 2 familias, heredada en una familia y desconocida en las 3 familias restantes y (C) c.1009_1012delGAAA (p.Glu337Argfs*5), mutación de novo reportada en 2 familias (13).

Se examinó el contexto genómico de estos 3 loci recurrentes con el fin de buscar micro-homologías que pudieran incrementar su propensión a mutaciones. Por un lado, se encontró que (B), la mutación más recurrente, está en medio del hotspot CATGT, previamente identificado como propenso a mutación. Más aún, (B) y (A), se encuentran cercanas entre sí en un área del exón 3, que por medio de predicciones computacionales, se cree que forma una estructura cuasipalindrómica, la cual estaría distal a una estructura cuasipalindrómica de mayor tamaño. Por otro lado, (C) se encuentra en el exón 9, distal a otra estructura cuasipalindrómica (13).

Se realizó una evaluación clínica intensiva y análisis moleculares en todos los individuos, concluyendo que posible-

mente las variantes deletéreas de NAA15 se asocian con niveles variables de DI, retraso en el desarrollo, TEA, características dismórficas y anomalías cardíacas congénitas. Se encontró que todos los sujetos tenían grados variables de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo deterioro de habilidades motoras y verbales, DI y TEA. La DI se presentó como leve, moderada o severa, asociada a dificultades de aprendizaje con o sin problemas conductuales. Además, muchos presentaron alteraciones o retrasos en la función motora, incluyendo dificultades en la motricidad fina, ataxia leve, anomalías en el movimiento, así como alteraciones verbales, incluyendo ausencia completa del habla, retraso en el desarrollo verbal, necesidad de uso de lengua de señas y otras dificultades (13).

En otro estudio de Cheng y cols., publicado en 2019., se investigó y caracterizó fenotípicamente a 30 individuos de 30 familias no relacionadas con 17 variantes de novo o heredadas NAA10 o NAA15. De los individuos, 23 presentaron mutaciones en NAA10 y 7 en NAA15, de las cuales 4 fueron de novo, 2 de herencia mendeliana y una desconocida. Cinco de las variantes halladas de NAA15 no se encontraban en bases de datos de acceso público, tales como gnomAD, mientras que las variantes c.1348A>G p. (Lys450Glu) y c.1424C>T p.(Ala475Val), se habían reportado sólo una y dos veces, respectivamente. Las características clínicas de los individuos incluyeron niveles variables de DI, TEA, retraso en logro de hitos motores y del habla, además de presencia de deformidades craneofaciales moderadas, anomalías cardíacas congénitas y convulsiones en algunos sujetos (2).

En un estudio de 2022 de Tian y cols, se estudiaron las características clínicas de variantes de NAA15 en una cohorte de 769 niños de nacionalidad china. Se encontraron 4 variantes novedosas de NAA15, incluyendo 3 variantes de novo y una de herencia materna. Mediante estudio in vitro se confirmó una variante no canónica del sitio de splicing, c.1410+5G>C, que genera un splicing anormal del mRNA. Todos los niños afectados presentaron retraso leve del desarrollo. También se encontró que la mitad de los pacientes reportados con variantes de NAA15 presentaron retraso en el desarrollo leve o moderado o DI. Se concluyó que el estudio de las trayectorias del neurodesarrollo de los pacientes con variantes patógenicas de NAA15 y los beneficios de la rehabilitación física son necesarios en el futuro para consejería genética precisa y manejo clínico (14). En la Figura 3 se detallan las mutaciones conocidas de NAA15 y las 4 variantes nuevas identificadas.

En un reporte de caso de Umlai y cols de 2022 de un paciente con duplicación intersticial en tándem pura del cromosoma 4q, arr[hg19]4q28.1q32.3 (127,008,069-165,250,477) x3, se asociaron las características clínicas de microcefalia, retraso del habla y retraso pondoestatural con la duplicación de PLK4, GRIA2 y NAA15, respectivamente (15).

Estudios in vivo también han evidenciado la relevancia de mutaciones de NAA15 que afectan la Nt-acetilación mediada por NaTA. En 2018, Varland y Arnesen no sólo comprobaron la alta conservación de las NaT mediante el reemplazo funcional de la NaTA de *Saccharomyces cerevisiae* por la de *Schizosaccharomyces pombe*, sino que también demostraron que la mutación Naa15 ΔN K6E, previamente conocida por impedir la unión de NaTA a los ribosomas, pero conservar su actividad in vitro, provocó que no se manifestara el fenotipo de crecimiento sensible a la temperatura de las

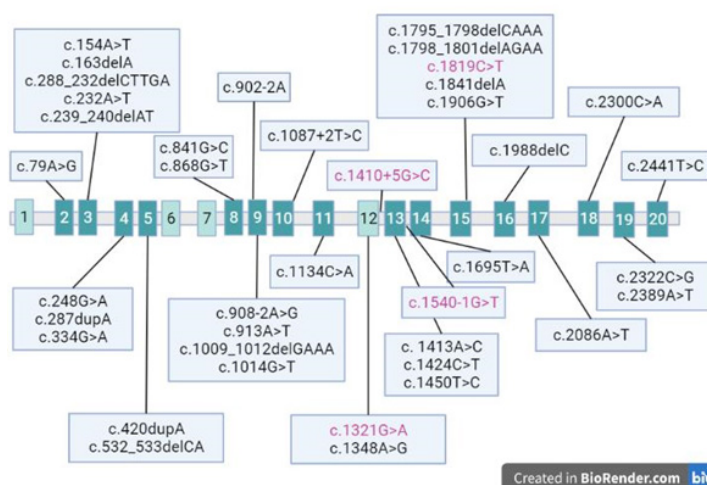


Figura 3. Localización de las principales mutaciones reportadas en NAA15. Modificada de Tian Y. y cols (2022)

levaduras (24). En 2019, Wong y cols. reportaron que mutaciones missense de NAA15 y otros 9 genes impactan en el neurodesarrollo y locomoción de *Caenorhabditis elegans*, proponiéndolos como candidatos para estudio futuro del TEA (25).

OTROS FENOTIPOS DE LAS MUTACIONES EN SUBUNIDADES DE NATA

SUBUNIDAD NAA10

El gen NAA10 se encuentra en el cromosoma X, en la localización Xq28 y se compone de 8 exones. Las mutaciones descritas de esta subunidad se asocian con un gran espectro de presentaciones fenotípicas y se engloban bajo el nombre de “Síndrome relacionado con NAA10”. Sus criterios diagnósticos son deficiencias en el desarrollo de órganos, alteraciones del desarrollo postnatal y DI (20) (26).

Dentro de las manifestaciones más leves se encuentran TEA, trastorno déficit atencional con hiperactividad, otros problemas de comportamiento, convulsiones, desórdenes del sueño, retraso motor, dismorfismo facial, anomalías oculares y trastornos del tejido esquelético o conectivo (2). Estas se relacionan especialmente con mutaciones missense.

Dentro de las presentaciones más graves se encuentra el Síndrome de Ogden, que corresponde a una enfermedad genética producto de una mutación missense (p.Ser37Pro). Se manifiesta por presentar una apariencia envejecida, anomalías craneofaciales, alteraciones del desarrollo global y defectos estructurales del corazón (27).

Asimismo, se identifica el Síndrome de Microftalmia de Lenz, dado por una mutación en el donator-splice del intrón 7, donde además de presentar los criterios previamente mencionados, se describe microftalmia unilateral o bilateral, anoftalmia clínica, malformaciones de los oídos, dientes, dedos, esqueleto y/o del sistema genitourinario (27).

La Nt-acetilación posee un rol primordial dentro de los procesos celulares que llevan a la expresión del genoma humano. De las Nt-acetiltransferasas, el complejo enzimático NaTA acetila en mayor proporción al proteoma humano y está compuesto por las subunidades NAA10, NAA15, NAA50 y HYPK. Está implicada en diversos procesos celulares, como desarrollo, proliferación, funcionamiento y vida media celular, además de ser considerada oncoproteína y posible supresora de tumores. Además, se relaciona con la división y migración celular en el desarrollo del SNC y con la regulación negativa en la diferenciación neuronal.

Dada la relevancia del complejo NaTA en el correcto desarrollo del SNC, mutaciones en sus subunidades que modifican su función, pueden generar alteraciones fenotípicas variables, como DI, TEA y anomalías cardíacas congénitas. Existe mayor evidencia sobre las alteraciones de NAA10, mientras que en las mutaciones de NAA15 esta viene principalmente de un número breve de estudios emergentes en cohortes reducidas. De estas últimas aún se desconocen las vías moleculares que explican la fisiopatología de sus expresiones fenotípicas. Además, individuos con las mismas variantes pueden tener presentaciones de enfermedad y niveles heterogéneos de discapacidad, lo que podría ser explicado por la interacción entre variantes moduladoras con otros loci de susceptibilidad.

Es relevante profundizar el estudio en esta área, sin embargo no está exento de obstáculos, como barreras socioeconómicas, carencia de recursos y tecnologías, difícil acceso para el estudio genético y su elevado costo. Esto puede llevar a la instalación de sesgos, repercutiendo en su viabilidad y la representatividad de sus resultados.

En cuanto a orientaciones, por un lado, está la búsqueda de un método estandarizado y criterios unificados para el reporte de casos. Por otro lado, es necesario esclarecer las bases moleculares subyacentes a DI y TEA, el rol de las mutaciones de NaTA y cuantificar su impacto en la expresión fenotípica.

Por lo anterior, se sugiere continuar la investigación para poder aplicar los conocimientos obtenidos en aspectos clínicos. Al comprender los fundamentos genéticos y fisiopatológicos sería factible investigar posibles tratamientos como terapias génicas, que intervengan las vías moleculares afectadas en estas enfermedades, con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas con estos trastornos y sus familias.

1. Aksnes H, Ree R, Arnesen T. Co-translational, Post-translational, and Non-catalytic Roles of N-Terminal Acetyltransferases. *Molecular Cell*. 2019;73(6):1097-114.
2. Cheng H, Gottlieb L, Marchi E, Kleyner R, Bhardwaj P, Rope A et al. Phenotypic and biochemical analysis of an international cohort of individuals with variants in NAA10 and NAA15. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(17):2900-2919.
3. involved, their substrate specificities and biological effects. *PROTEOMICS*. 2015;15(14):2385-2401.
4. Rathore OS, Faustino A, Prudêncio P, Van Damme P, Cox CJ, Martinho RG. Absence of N-terminal acetyltransferase diversification during evolution of eukaryotic organisms. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
5. Silva R, Martinho R. Developmental roles of protein N-terminal acetylation. *PROTEOMICS*. 2015;15(14):2402-2409.
6. Nguyen K, Mun S, Lee C, Hwang C. Control of protein degradation by N-terminal acetylation and the N-end rule pathway. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(7):1-8.
7. Kim H, Kim R, Oh J, Cho H, Varshavsky A, Hwang C. The N-Terminal Methionine of Cellular Proteins as a Degradation Signal. *Cell*. 2014;156(1-2):158-169.
8. Ward T, Tai W, Morton S, Impens F, Van Damme P, Van Haver D et al. Mechanisms of Congenital Heart Disease Caused by NAA15 Haploinsufficiency. *Circulation Research*. 2021;128(8):1156-1169.
9. Dörfel M, Lyon G. The biological functions of Naa10 — From amino-terminal acetylation to human disease. *Gene*. 2015;567(2):103-131.10.1016/j.gene.2015.04.085.
10. Aksnes H, Drazic A, Marie M, Arnesen T. First Things First: Vital Protein Marks by N-Terminal Acetyltransferases. *Trends in Biochemical Sciences*. 2016;41(9):746-760.
11. Myklebust L, Van Damme P, Støve S, Dörfel M, Abboud A, Kalvik T et al. Biochemical and cellular analysis of Ogden syndrome reveals downstream Nt-acetylation defects. *Human Molecular Genetics*. 2014;24(7):1956-1976.
12. Liszczak G, Goldberg J, Foy N, Petersson E, Arnesen T, Marmorstein R. Molecular basis for N-terminal acetylation by the heterodimeric NatA complex. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2013;20(9):1098-1105.
13. Cheng H, Dharmadhikari A, Varland S, Ma N, Domingo D, Kleyner R et al. Truncating Variants in NAA15 Are Associated with Variable Levels of Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, and Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(5):985-994.
14. Tian Y, Xie H, Yang S, Shangguan S, Wang J, Jin C, et al. Possible Catch-Up Developmental Trajectories for Children with Mild Developmental Delay Caused by NAA15 Pathogenic Variants. *Genes*. 2022 Mar 18;13(3):536.
15. Umlai U-KI, Haris B, Hussain K, Jithesh PV. Case Report: Phenotype-Gene Correlation in a Case of Novel Tandem 4q Microduplication With Short Stature, Speech Delay and Microcephaly. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Feb 3;12.
16. Zhao J, Halvardson J, Zander C, Zaghloul A, Georgii-Hemming P, Månsson E et al. Exome sequencing reveals NAA15 and PUF60 as candidate genes associated with intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2017;177(1):10-20.
17. Van Damme P, Støve S, Glomnes N, Gevaert K, Arnesen T. A *Saccharomyces cerevisiae* Model Reveals In Vivo Functional Impairment of the Ogden Syndrome N-Terminal Acetyltransferase NAA10 Ser37Pro Mutant. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2014;13(8):2031-2041.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. American Psychiatric Publishing, 2013.
19. Trastornos del espectro autista [Internet]. Who.int. 2021 [Revisado Noviembre 2021]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
20. Yáñez C, Maira P, Elgueta C, Brito M, Crockett M, Troncoso L, López C, Troncoso M. Estimación de la prevalencia de trastorno del Espectro Autista en población urbana chilena. *Andes pediátr*. 2021;92(4): 519-525.
21. NAA15 N-alpha-acetyltransferase 15, NatA auxiliary subunit [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [Revisado en Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80155>
22. Stessman H, Xiong B, Coe B, Wang T, Hoekzema K, Fencikova M et al. Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental-disorder risk genes with autism and developmental-disability biases. *Nature Genetics*. 2017;49(4):515-526.
23. Pesz K, Pienkowski VM, Pollak A, Gasperowicz P, Sykulski M, Kosińska J, et al. Phenotypic consequences of gene disruption by a balanced de novo translocation involving SLC6A1 and NAA15. *European Journal of Medical Genetics*. 2018;61(10):596-601.
24. Varland S, Arnesen T. Investigating the functionality of a ribosome-binding mutant of NAA15 using *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC Research Notes* [Internet]. 2018;11(1).
25. Wong W-R, Brugman KI, Maher S, Oh JY, Howe K, Kato M, et al. Autism-associated missense genetic variants impact locomotion and neurodevelopment in *Caenorhabditis elegans*. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(13): 2271-2281.
26. AA10 N-alpha-acetyltransferase 10, NatA catalytic subunit [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [Revisado en Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8260>.
27. Wu Y, Lyon G. NAA10-related syndrome. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(7):1-10. Varland S, Osberg C, Arnesen T. N-terminal modifications of cellular proteins: The enzymes