



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

BIOMARCADORES COMUNES A LAS ENFERMEDADES GABAÉRGICAS Y SU APLICACIÓN A LA ENCEFALOPATÍA STXBP1.

Alumno/a: Alicia García Martínez

Tutor: Francisco J. Esteban

Departamento de Biología Experimental

Jaén. Junio, 2022



**UNIVERSIDAD
DE JAÉN**

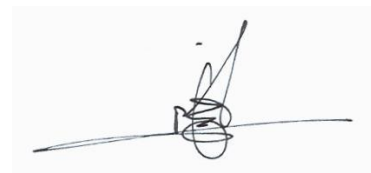
Facultad de
Ciencias Experimentales 

Trabajo Fin de Grado

BIOMARCADORES COMUNES A LAS ENFERMEDADES GABAÉRGICAS Y SU APLICACIÓN A LA ENCEFALOPATÍA STXBPI.



Alumna: Alicia García Martínez



Tutor: Francisco J. Esteban

Jaén. Junio, 2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Sistema GABAérgico	6
1.1.1 Receptores GABA	7
1.2. Gen STXBP1.....	8
1.2.1 Encefalopatía STXBP1.....	9
1.3. Relación entre la encefalopatía STXBP1 y el sistema GABA	10
1.4. Biología de Sistemas	11
2. OBJETIVOS	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1 Obtención de datos.....	13
3.1.1 Búsqueda de enfermedades que afectan al sistema GABAérgico	13
3.1.2 Obtención de los MESH Terms	13
3.1.3 Obtención de las listas de genes para las enfermedades del sistema GABAérgico.....	13
3.2 Obtención de las Encefalopatías Epilépticas del Desarrollo (DEE) y de sus genes asociados.....	14
3.3 Análisis de agrupamiento	14
3.4 Análisis de enriquecimiento	14
3.5 Diagrama de Venn para la visualización de intersecciones entre enfermedades.....	15
3.6 Redes de asociación entre genes comunes por cluster	15
3.7 Búsqueda de información sobre fármacos para las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.....	16
4. RESULTADOS	17
4.1 Obtención de datos.....	17
4.1.1 Enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.....	17
4.1.2 Genes implicados en las enfermedades del sistema GABAérgico	17
4.2 Análisis de agrupamiento	28
4.3 Análisis de enriquecimiento funcional.....	28
4.4 Diagrama de Venn para la visualización de intersecciones entre enfermedades.....	35
4.5 Redes de asociación entre genes comunes por cluster	37
4.6 Fármacos específicos para los biomarcadores comunes	39

5.	DISCUSIÓN	41
6.	CONCLUSIÓN	44
7.	BIBLIOGRAFÍA	45

ABSTRACT

The main function of the GABAergic system is synaptic inhibition. STXBP1 gene participates in this process by coupling the synaptic vesicles to the synaptic membrane, making it possible that neurotransmitters can be released in the synaptic cleft, including GABA. STXBP1 *de novo* mutations lead to the develop of the STXBP1 syndrome, which is characterized by a severe alteration of neurodevelopment. In this study it has been identified the diseases affected by an alteration in the GABAergic system, the common genes (biomarkers) that are altered among them and their target drugs, with the final aim of proposing possible new therapies to deal with the STXBP1 encephalopathy under a Systems Biology approach.

Key words: GABAergic system - STXBP1 encephalopathy – Biomarkers - Pharmacology - Biological networks - Systems Biology.

RESUMEN

El sistema GABAérgico es el encargado principal de la inhibición sináptica. El gen STXBP1 participa en este proceso mediante el acople de las vesículas sinápticas a la membrana sináptica para la liberación del GABA al espacio sináptico. Mutaciones *de novo* en el gen STXBP1 dan lugar a la denominada encefalopatía STXBP1, que se caracteriza por una alteración grave del desarrollo en la infancia. En este Trabajo de Fin de Grado se han detectado qué enfermedades afectan al sistema GABAérgico, los genes comunes (biomarcadores) que se ven alterados en las mismas y los fármacos diana que actúan sobre ellos, con el fin de proponer posibles terapias en la encefalopatía STXBP1 bajo la perspectiva de la Biología de Sistemas.

Palabras Clave: Sistema GABAérgico - Encefalopatía STXBP1 - Biomarcadores - Farmacología - Redes de asociación - Biología de Sistemas.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. El Sistema GABAérgico.

El ácido γ -aminobutírico, más conocido como GABA, es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (*Cedillo-Zabaleta et al., 2019*). La función principal del GABA es el control de la excitación sináptica; esto es, inhibir el impulso nervioso neuronal a través de la hiperpolarización de la propia neurona, además de intervenir en procesos de plasticidad y sincronización (*Sandoval-Salazar et al., 2013*). Las células productoras de GABA se localizan en diferentes estructuras del SNC, tanto en el cerebro (ganglios basales y otras áreas de la corteza espinal) como en el cerebelo y en la médula espinal (*Medel-Matus et al., 2011*).

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del L-glutamato por la acción de la glutamato-descarboxilasa (GAD) en las terminales presinápticas y se acumula después en vesículas sinápticas, listo para su liberación. Esta liberación se realiza cuando entra Ca^{2+} en la propia neurona, despolarizando la misma y haciendo que el GABA sea liberado al espacio sináptico (*Cedillo-Zabaleta et al., 2019*).

Una vez el GABA se encuentre en el espacio sináptico, podrá tomar diferentes rutas. Mediante un transporte sodio-GABA, puede ser recapturado por la propia neurona presináptica para volver a ser utilizado. Otro destino es entrar en el astrocito para su consecuente reciclaje, entrada que también se realiza a través de un transporte sodio-GABA. Una vez dentro del astrocito, la enzima GABA-aminotransferasa, o GABA-T, transferirá el grupo amino del GABA y generará dos productos: el α -cetoglutarato y el semialdehído succínico; este último será oxidado por la enzima mitocondrial semialdehído succínico deshidrogenasa, obteniéndose succinato, que entrará en el ciclo de Krebs y como resultado final se obtendrá glutamato. Pero, para evitar posibles alteraciones en la inhibición-excitación de la neurona, se producirá su transformación a glutamina, una molécula inerte (*Sandoval-Salazar et al., 2013*)

Por último, el GABA puede tomar una tercera ruta, la más importante en este caso. Para poder entrar en la neurona post-sináptica, el GABA deberá ser reconocido por uno de sus receptores específicos, que pueden ser $GABA_A$ o $GABA_B$. Estos receptores presentan una gran importancia debido a que su activación puede regular de forma directa o indirecta tanto funciones neuronales, como algunos desórdenes como los

trastornos de ansiedad, sueño, crisis de pánico o status epilépticos. Por ello, los tratamientos dedicados a este tipo de enfermedades tienen como blanco principal alguno de los receptores GABA (*Medel-Matus et al., 2011*).

1.1.1. Los receptores GABA.

El GABA activa a los receptores al unirse a su sitio de reconocimiento (*Medel-Matus et al., 2011*). Debido a ello, es importante destacar cómo son y qué procedimientos se lleva a cabo cuando se activan.

El receptor GABA_A es una estructura heteromérica conformada por 5 subunidades diferentes: α , β , γ , δ o ρ (*Medel-Matus et al., 2011*). La subunidad alfa es el sitio de unión al GABA, es un receptor de tipo ionotrópico, lo que quiere decir que es dependiente de un canal iónico (*Cedillo-Zabaleta et al., 2019*). Cuando el GABA se une al receptor GABA_A se produce la entrada a la neurona de Cl⁻ a través del canal iónico antes mencionado, esto genera la hiperpolarización de la neurona (*Bormann J, 2000*). Debido a que el contenido iónico negativo aumenta y se produce un desequilibrio de electrones en el interior neuronal.

El receptor GABA_B es un receptor metabotrópico; es decir, una proteína transmembrana que va acoplada a una proteína G y a segundos mensajeros (*Chua et al., 2017*). Este receptor es también un heterodímero formado por dos diferentes subunidades, GABA_{B1} y GABA_{B2}, siendo la subunidad GABA_{B1} la que presenta el sitio de unión para el GABA (*Cedillo-Zabaleta et al., 2019*). La subunidad GABA_{B2} es la que se une a la proteína G, y la activación del GABA_B resulta del cambio conformacional de las dos subunidades (*Cabardillo, 2018*). Este receptor se encuentra en la membrana neuronal tanto de manera presináptica como postsináptica. Los autoreceptores GABA_B presinápticos regulan la liberación del propio GABA, mientras que los heteroreceptores regulan la liberación de otros neurotransmisores. Este proceso se lleva a cabo reprimiendo la afluencia de Ca²⁺ mediante la inhibición de los propios canales de entrada de Ca²⁺, los cuales son dependientes de voltaje de alto umbral tipo N o tipo P/Q vía subunidades G $\beta\gamma$ (*Bettler et al., 2004*).

Los receptores GABA_B postsinápticos regulan la excitabilidad neuronal mediante la apertura de canales K⁻, vía subunidades G $\beta\gamma$, igual que los presinápticos. Esto

genera una hiperpolarización de la membrana. Además, el receptor GABA_{B2} unido a la subunidad G α también inhibe a la adenilato-ciclasa, que no regulará la transformación del AMP cíclico a ATP, lo que conseguirá la inhibición de diferentes procesos en el interior de la neurona (*Cabardillo, 2018*)

Cabe destacar que, debido a su diferente morfología, existen diferentes fármacos que regulan su acción para cada uno de estos receptores. Para el GABA_A son las benzodiazepinas, las cuales se unen a los sitios que modulan la apertura del propio canal de Cl⁻ (*Bormann, 2000*). En el caso del receptor GABA_B es el baclofén el que ejerce un efecto antagonista sobre los diferentes canales de entrada y salida de iones mencionados anteriormente y sin embargo no actúa sobre el receptor GABA_A (*Misgeld et al., 1995*).

1.2 Gen STXBP1.

El gen STXBP1, que codifica para la proteína STXBP1, está compuesto por 20 exones y se encuentra localizado en el cromosoma 9q34.11. Su producto génico, la proteína de unión a la sintaxina (*syntaxin binding-protein 1*) o STXBP1, pertenece a la familia de las proteínas SEC1, cuya función está basada en el tráfico de proteínas expresadas principalmente en el cerebro, jugando un papel importante en la fusión y unión de vesículas sinápticas (*Stamberger, 2016*).

La liberación de neurotransmisores al espacio sináptico está regulada por el complejo sináptico SNARE, el cual está formado por la sinaptobrevina, una proteína asociada a las vesículas sinápticas, la SNAP 25, que se encuentra asociado al sinaptosoma y la sintaxina 1a. Juntas, generan un complejo de cuatro hélices muy estable que permite la aproximación de la membrana vesicular a la membrana plasmática y que precede a la fusión de las mismas (*Al Mehdi et al, 2019*). La proteína STXBP1 interviene en este proceso de manera directa, ejerciendo un papel muy importante en la exocitosis de neurotransmisores al espacio sináptico. La sintaxina 1a presenta dos conformaciones: una cerrada y otra abierta. En la conformación cerrada, la sinaptobrevina impide la interacción con los dominios SNARE de la sinaptobrevina y la SNAP25, debido a su unión con la STXBP1. Una vez se produce el cambio a la conformación abierta, que se realiza gracias a la acción de la MUNC13. El proceso de

unión entre las vesículas sinápticas y la membrana presináptica resulta en la liberación al medio de los neurotransmisores inhibidores (*Lanoue et al., 2019; Stepien y Rizo, 2019.*)

STXBP1 se expresa en el cerebro durante el desarrollo y el periodo postnatal (*O'Brien et al., 2019*). Las mutaciones que afectan al gen STXBP1 generan en consecuencia una proteína que es incapaz de unirse a la sintaxina 1a, provocando que la sinaptobrevina y la SNAP25 tampoco lleguen a unirse, por lo que el complejo SNARE no se formará. Todo ello provocará que no se dé el acercamiento y fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y que la liberación de neurotransmisores inhibidores sea imposible, desencadenando una hiperexcitación de la neurona, que dará lugar a la generación de convulsiones (*Al Mehdi et al., 2019*).

1.2.1. Encefalopatía STXBP1.

El síndrome STXBP1 es una alteración genética que afecta de manera directa al neurodesarrollo (*Murillo, 2019*). Fue en 2008 cuando, por primera, vez se detectaron mutaciones *de novo* en el gen STXBP1 en 5 pacientes que presentaban síndrome de Ohtahara, también denominado encefalopatía epiléptica infantil temprana (*Saito et al., 2008*). Esta mutación pronto comenzó a relacionarse con un mayor rango de desórdenes y enfermedades de tipo epiléptico como el síndrome de West, los espasmos infantiles, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (*O'Brien et al., 2019*).

En los pacientes en los que se ha descrito una mutación de este gen se presenta epilepsia de forma muy temprana. La mediana de la edad está situada en las 6 semanas de vida, en un rango que va desde el primer día de vida hasta los 12 años. Además, las descripciones de los pacientes incluyen dificultades motoras y retraso psicomotor (*Murillo, 2019*). También se caracteriza por aparición de convulsiones intratables, con espasmos tónicos desde los primeros tres meses de edad, junto a un patrón interictal característico de supresión espasmódica en el electroencefalograma. El pronóstico es pobre y se presentan un severo retraso psicomotor. Los pacientes muestran una evolución que depende mucho de la edad, algunos de los cuales

desarrollan el síndrome de West después de los 3 o 4 meses de edad (*Deprez et al., 2010*).

También existe una población que desarrolla trastorno del espectro autista (TEA). Además, se pone de manifiesto que aunque la epilepsia sea una característica que define a este síndrome, se han detectado casos en los que los pacientes no la han desarrollado aun presentando la mutación del gen (*Murillo, 2019*). Por ello, al existir diferentes manifestaciones fenotípicas en esta encefalopatía, es habitual que se genere un infradiagnóstico de la misma que puede llevar a un tratamiento ineficaz, por lo que resulta de vital importancia obtener una mayor cantidad de información sobre el síndrome y la evaluación completa de los pacientes (*Murillo, 2019; Stamberger et al., 2016*).

1.3 Relación entre el sistema GABAérgico y el gen STXBP1.

Tanto el sistema GABAérgico como el gen STXBP1 presentan un papel primordial en la sinapsis neuronal por sí mismos, pero también forman parte de una maquinaria crucial de manera conjunta.

En un estudio desarrollado con ratones modificados, los ratones STXBP1 heterocigóticos presentaban una liberación de vesículas sinápticas que se veía más reducida en vesículas GABAérgicas que en vesículas glutámicas, lo que sugiere que exista relación entre las mutaciones en el gen STXBP1 y el sistema GABAérgico (*Toonen et al., 2006*). El rol del gen STXBP1 es indispensable en el desarrollo temprano del sistema nervioso central, lo que sugiere que mutaciones heterocigóticas en el gen STXBP1 pueden causar encefalopatía epiléptica temprana a través de una deficiencia presináptica adquirida durante el propio desarrollo temprano (*Kang et al., 2017*).

1.4 Biología de Sistemas.

Los grandes avances de la Biología Molecular en los últimos 20 años, han dado lugar a la generación de tal cantidad de datos que ha demandado una transición de la Biología de una ciencia más cualitativa a una auténtica ciencia de datos (*Djordjevic et al., 2019*). Mediante el análisis de los mismos, la Biología de Sistemas intenta encontrar el mecanismo explicativo más fidedigno dentro los candidatos que posee. Si los mecanismos son difíciles de resolver, la Biología de Sistemas usa el sistema celular escalar, que provee de predicciones probables, aplicándolo tanto a poblaciones de datos de tipo específico como a información mucho más generalizada (*Eddy et al., 2015*).

La evolución de la Biología de Sistemas ha conseguido implementar los modelos matemáticos y computacionales en el estudio de los sistemas biológicos. Se centra en utilizar métodos que ayuden a estudiar sistemas completos, en contraste a la Biología Molecular, que se centra en el estudio de diferentes subsistemas a través de experimentos *in vitro* (*Nielsen, 2017*). Hay que tener claro que ambas, la Biología Molecular y la Biología de Sistemas, se complementan. Es obvio que la implementación técnica de la Biología de Sistemas no podría darse sin el reconocimiento de las lecciones y herramientas que nos proporcionan la Biología Celular y Molecular, además de que el valor que posee un modelo computacional no puede ser real si no hay una caracterización experimental previa y una validación de las predicciones (*Eddy et al., 2015*).

La Biología de Sistemas se suele asociar a las tecnologías ómicas de gran escala, como la genómica, proteómica y genética funcional que se usan para conocer el estado de un sistema en investigación. Incluir un componente ómico en el análisis de datos nos ayuda en situaciones en las que un fenotipo es causado por una propiedad aún no conocida del propio sistema. Es por eso que las tecnologías ómicas deben ser cuantitativas y manejables en términos de rendimiento, visualización y enfoques estadísticos (*Mast et al., 2014*).

Por todo lo anterior establecido, se debe subrayar la importancia que presenta la Biología de Sistemas en el descubrimiento de nuevos biomarcadores o terapias complejas para diferentes enfermedades, lo que determina que estamos un paso más adelante en el desarrollo de terapias especializadas (*Díaz-Beltrán et al., 2013*).

2. OBJETIVOS.

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de grado es aplicar y conocer diferentes herramientas de la Biología de Sistemas en el estudio de la relación entre el gen STXBP1 y el sistema GABAérgico, con el fin de proponer tratamientos farmacológicos relacionados.

De este objetivo principal se desarrollan una serie de objetivos específicos:

- Conocer las enfermedades y/o desórdenes en los que está afectado el sistema GABAérgico, incluyendo los genes que se ven alterados en cada una de las mismas.
- Detectar los posibles genes comunes entre las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.
- Establecer la posible relación existente entre estos genes comunes y el gen STXBP1.
- Proponer posibles vías de tratamiento que pudiesen aplicarse a la encefalopatía STXBP1 a partir de fármacos que ya se aplican en las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1 Obtención de datos.

3.1.1 Búsqueda de enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.

Una vez establecidos los objetivos de este trabajo, se comenzó con la búsqueda de aquellas enfermedades en las que esté afectado el sistema GABAérgico. Para ello, se usó la plataforma *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). *PubMed* es una base de datos de acceso libre, que incluye más de 34 millones de citas sobre publicaciones biomédicas y más de 19 millones de referencias bibliográficas (*Trueba-Gómez et al., 2010*). En *Pubmed*, se introdujeron las palabras clave 'GABA' y 'disease'.

3.1.2 Obtención de los MESH Terms.

Los *MESH terms* son términos inequívocos que son utilizados por MEDLINE y otras bases de datos biomédicos, y que abarcan encabezados, títulos de materias, definiciones, referencias cruzadas, sinónimos y listas de términos relacionados estrechamente, todo ello ordenado y jerarquizado en estructuras denominadas 'árboles' (*Fernández-Altuna et al., 2016*). Para cada enfermedad detectada relacionada con el sistema GABAérgico se obtuvieron los *MESH terms* a partir de la plataforma <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>.

3.1.3 Obtención de las listas de genes para las enfermedades del sistema GABAérgico.

Tras haber encontrado las enfermedades que afectaban al sistema GABAérgico, el siguiente paso fue conocer los genes que se veían implicados en cada una de las enfermedades. Para ello, se utilizó la base de datos *Phenopedia* (<https://phgkb.cdc.gov/>), mediante la introducción del *MESH term* de cada enfermedad.

3.2 Obtención de las Encefalopatías Epilépticas del Desarrollo (DEE) y de sus genes asociados.

La encefalopatía STXBP1 se encuentra dentro del grupo de las Encefalopatías Epilépticas del Desarrollo (Cao *et al.*, 2020). El grupo DEE se obtuvo gracias a OMIM (<https://www.omim.org/>), una base de datos pública de información bibliográfica sobre genes humanos y desórdenes genéticos. Cada entrada presenta un resumen de un fenotipo genético y/o gen que se actualiza continuamente, así como un gran número de enlaces para otras fuentes de información como *Pubmed*, secuencias proteicas, de ADN y bases de datos de mutaciones (Hamosh *et al.*, 1999).

3.3 Análisis de agrupamiento.

Con el fin de conocer la relación existente entre la encefalopatía STXBP1 con los genes específicos que controlan el sistema GABAérgico y que se ven afectados en las diferentes enfermedades ya señaladas, se procedió a realizar un análisis de agrupamiento.

Para este fin primero se debía de obtener una matriz binaria y, a continuación, se obtuvo una matriz de distancia que nos permitió generar el dendrograma, donde se visualiza de manera gráfica la relación entre las enfermedades del sistema GABAérgico y la DEE. Se utilizaron para ello scripts personalizados lanzados en R (<https://www.r-project.org>).

3.4 Análisis de enriquecimiento funcional.

El análisis de enriquecimiento funcional de las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico, junto con la DEE, se llevó a cabo con la plataforma la computacional *g:profiler* (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>), la cual permite manipular listas de genes, uniendo aquellos a diferentes fuentes de información funcionales y detectando términos importantes desde un punto de vista estadístico (Reimand *et al.*, 2007).

En concreto, cada lista de genes asociados a cada enfermedad se introdujo en G:gost, una aplicación de G:profiler que nos permite obtener un diagrama de Manhattan, siendo el eje X los términos funcionales agrupados por fuentes de datos, y el eje Y son los p-valores de enriquecimiento determinados por la escala $-\log_{10}$.

El apartado de 'detailed results', g:profiler nos ofrece información mucho más detallada que relaciona los diferentes procesos celulares a genes específicos. En él se seleccionaron todos aquellos procesos en los que se incluía la palabra 'GABA'. Así pues, por cada enfermedad, se obtuvo la lista de genes asociados a cada proceso celular relacionado con el sistema GABAérgico de un modo más concreto. Todas estas listas se agruparon por enfermedad en tablas EXCEL.

3.5 Diagrama de Venn para la visualización de intersecciones entre enfermedades.

Una vez se obtuvieron las listas de genes que participan en los procesos GABAérgicos según la enfermedad, se procedió a establecer qué genes eran comunes entre enfermedades. Para ello, utilizamos la plataforma computacional *Venny 2.1.0* (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), la cual nos permite obtener los diagramas de Venn y con ello, detectar los diferentes conjuntos de genes y cuáles de ellos coincidían a través de las intersecciones que se establecen entre las enfermedades.

3.6 Redes de interacción.

Una vez visualizadas las intersecciones de genes entre las enfermedades, se procedió a la realización de redes moleculares que demostrasen la relación entre los biomarcadores comunes de las enfermedades del sistema GABAérgico y el gen STXBP1. Para realizar estas redes de interacción, se utilizó GeneMANIA (<https://genemania.org/>) lanzada sobre Cytoscape (<https://cytoscape.org/>), un software de código abierto que permite establecer redes de interacción biomolecular, siendo especialmente óptimo su uso cuando manejamos grandes bases de datos de proteína-proteína, proteína-ADN e interacciones genéticas (*Shannon et al., 2003*). GeneMANIA es una aplicación de Cytoscape, que genera de manera rápida y gráfica predicciones sobre las funciones de los genes (*Montejo et al., 2010*). Dada una lista de genes problema, se encarga de relacionar esta lista con otra generada a partir de bases de datos genómicos y proteómicos, estableciendo una puntuación sobre los

genes problema que indica su relevancia en la lista de genes obtenida a partir de las base de datos y generando la red de interacción (*Montejo et al., 2010; Warde-Farley et al., 2010*).

Las redes generadas se estudiarán en función a dos parámetros: '*Degree*' (grado de conectividad), que se representará en función del tamaño del nodo (a mayor tamaño, mayor cantidad de aristas confluentes y mayor relación sobre los demás genes) y '*Betweenness*' (grado de intermediación), que se representará en función del color (si el nodo presenta un color más oscuro, su valor será mayor).

Todos los datos que se generan a partir de la creación de la red se exportan a una tabla EXCEL para poder seleccionar de manera cuantitativa, y basada en los parámetros antes definidos, los biomarcadores de las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico. Los genes escogidos como posibles biomarcadores (candidatos) serán aquellos con valor de '*Degree*' y '*Betweenness*' superior a la media más la desviación típica. Posteriormente, para la creación de la red que establezca la relación entre los biomarcadores comunes con el gen STXBP1, se utilizó la plataforma computacional STRING (<https://string-db.org/>), que muestra las relaciones y asociaciones genéticas y proteína-proteína (*von Mering et al., 2003*).

3.7 Fármacos en enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.

Tras la obtención de los biomarcadores comunes a las enfermedades del sistema GABAérgico se procedió a la búsqueda de posibles tratamientos para este tipo de enfermedades mediante la plataforma farmacogenómica *The Drug Gene Interaction Database* (DGIdb; dgidb.org), que organiza y presenta interacciones fármaco-gen y la capacidad de algunas moléculas del propio gen a ser modificadas por un fármaco, obteniendo esta información a través de artículos, bases de datos y diferentes plataformas computacionales (*Cotto et al., 2018*).

4. RESULTADOS.

4.1 Obtención de datos.

4.1.1 Enfermedades que afectan al sistema GABAérgico.

Mediante el uso de las palabras clave 'GABA' y 'disease', *PubMed* mostró 15.714 resultados desde 1950 a 2022. Sin embargo el mayor número de publicaciones se centraba entre 1973 y 2022, así que se redujo a este rango de años y los resultados disminuyeron entonces a 15.678; de ellos que se seleccionaron 600 que incluyeran en el *abstract* las palabras 'GABA' y 'Disease'. Tras esto, se hizo una división entre casos clínicos y revisiones, que quedaron en 345 y 255 respectivamente. Se seleccionó el grupo de revisiones, puesto que se buscaba información que relacionase de manera más general las enfermedades con el sistema GABAérgico, justo lo contrario que ocurre en los casos clínicos, que son más específicos. De los 255 artículos de revisión, se seleccionaron 120 que incluyeran también nombres de enfermedades en su *abstract*. Se hizo una última reducción a 65 artículos, en donde se buscó minuciosamente que en el artículo en su totalidad hablasen de enfermedades determinadas y las relacionasen con el sistema GABAérgico.

Se obtuvieron las siguientes enfermedades: Esquizofrenia, Encefalopatía hepática, Enfermedad de Pick, Síndrome de Rett, Síndrome de Angelman, Epilepsia del Lóbulo temporal, Enfermedad de Huntington, Parkinson, Alzheimer, Ansiedad, Depresión, Demencia Senil, Disquinesia tardía, Encefalopatía epiléptica, Síndrome de Lennox-Gastaut, Encefalopatía epiléptica infantil temprana, Epilepsia y Autismo.

4.1.2 Genes implicados en las enfermedades del sistema GABAérgico.

Las listas de genes obtenidas para las enfermedades obtenidas a partir de *Phenopedia*, se indican en las siguientes tablas:

Tabla 4.1: Lista de genes implicados en la Epilepsia (545 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA EPILEPSIA									
A+F37:O82BAT	ATXN10	CLN8	EPHX1	GSS	KCNAB1	MTHFR	PDPK1	SEC24B	TAP1
ABCB1	ATXN2	CLOCK	EPM2A	GSTA3	KCNE1	MTOR	PDYN	SEPSSECS	TBC1D24
ABCB1A	ATXN3	CLU	ESR1	GSTA4	KCNH2	MTR	PER2	SETBP1	TBX21
ABCB1B	ATXN7	CNTNAP2	F2	GSTA5	KCNJ10	MTRR	PER3	SETDB1	TCN2
ABCB4	BAD	COL1A1	F5	GSTK1	KCNJ11	MVP	PEX10	SETDB2	TERT
ABCB6	BAG6	COMT	FA2H	GSTM1	KCNJ3	MYH1	PGP	SH3BGR2	TGFB1
ABCC1	BAI3	COX2	FABP2	GSTM3	KCNJ6	MYH11	PGP	SHANK2	TGFBR1
ABCC2	BDNF	CPS1	FAM19A2	GSTM4	KCNJ9	MYH6	PHOX2B	SHANK3	TIMP4
ABCC4	BIN1	CRTC1	FAM82B	GSTT1	KCNMB3	MYT1L	PIGA	SHMT1	TLR4
ABCC5	BRAF	CSTB	FAS	H19	KCNMB4	NADSYN1	PIK3CA	SLC16A1	TNF
ABCC6	BRD2	CTLA4	FDP5	HCN1	KCNQ1	NAGS	PLCB1	SLC16A1	TNFRSF21
ABCG2	C16ORF72	CUL4B	FGFR1	HCN2	KCNQ2	NBEA	PMM2	SLC16A7	TNFSF10
ABCG2	C3	CYFIP1	FLNA	HEPACAM	KCNQ3	ND5	PNPO	SLC17A8	TNR
ABHD12	CACNA1A	CYP1A1	FMR1	HIF1A	KCNT1	ND5	POLG	SLC1A1	TOMM40
ABL2	CACNA1C	CYP1A2	FOXP1	HIP1	KCNV2	NDE1	POLR3G	SLC1A2	TOR
ACAP3	CACNA1D	CYP1B1	FOX11	HLA-A	KCTD7	NDUFB3	POR	SLC1A6	TOR3A
ACCN2	CACNA1G	CYP24A1	FTSJ1	HLA-B	KDM5C	NEDD9	PPARG	SLC22A1	TPH1
ACHE	CACNA1G	CYP27A1	GAB2	HLA-C	KEAP1	NF1	PPDPF	SLC22A4	TPH2
ACP1	CACNA1H	CYP27B1	GABARAP	HLA-DQA1	KHDRBS3	NFE2L2	PPIG	SLC25A27	TPP1
ADAM10	CACNA1I	CYP2A6	GABBR1	HLA-DQB1	KIAA0415	NHLRC1	PRKAA1	SLC26A4	TRIM3
ADCY9	CACNB4	CYP2B6	GABBR2	HLA-DRB1	KIAA1267	NIPA1	PRKCB	SLC2A1	TRNK
ADORA1	CACNG3	CYP2C19	GABRA1	HMGA2	KIF3C	NIPA2	PRKCD	SLC2A3	TRNK
ADORA2A	CALHM1	CYP2C8	GABRA2	HNF4A	KRAS	NLRP1	PRL	SLC35A2	TRNL
AFF2	CAMSAP2	CYP2C9	GABRA3	HP	LARGE	NLRP3	PRNP	SLC6A1	TRNL1
AGER	CASP8	CYP2D6	GABRA4	HTR1A	LDB3	NMBR	PRRT2	SLC6A11	TRPC4
AGTR1	CAT	CYP2E1	GABRA5	HTR1B	LEPR	NNMT	PTEN	SLC6A3	TRPM2
AHR	CBS	CYP2R1	GABRA6	HTR1D	LG11	NOS2	PTGER3	SLC6A4	TRPM6
AKR1B1	CCCL2	CYP3A4	GABRB1	HTR2A	LG11	NOTCH3	PTGS2	SLC7A3	TSC1
AKT1	CD36	CYP3A5	GABRB2	HTR2C	LG14	NOTCH4	PTPRD	SLC9A6	TSC2
AKT3	CD40	CYP4F3	GABRB3	ICCA	LHON	NPRL2	RAF1	SLCO2B1	TUBGPC5
ALDH2	CD40LG	CYTB	GABRD	IDH1	LYSMD3	NPRL3	RALBP1	SMC1A	UBE2A
ALDH5A1	CDKL4	DBH	GABRE	IDH2	MACROD2	NR1I2	RASAL2	SMG6	UGT1A
ALDH7A1	CDKL5	DCX	GABRG2	IDO1	MAOA	NR1I3	RBFOX1	SMS	UGT1A1
ALG13	CDKN2A	DDHD2	GABRG3	IDS	MBD5	NR2F1	RELN	SNAP25	UGT1A3
ALLC	CDX2	DDR2	GABRR2	IDSP1	MBD6	NRG1	REST	SNORD94	UGT1A4
ANK2	CDYL	DEPDC5	GAD1	IFNG	MBLAC2	NRXN1	RG9MTD2	SOD1	UGT1A6
ANKK1	CETN3	DHCR7	GAD2	IGHE	MBOAT7	NRXN3	RHAG	SOD2	UGT1A8
AP1S2	CFH	DHFR	GBA	IL10	ME2	NTRK2	RHOA	SOX8	UGT1A9
AP3M2	CFHR4	DLG3	GC	IL1A	MECP2	OPHN1	RORA	SP1	UGT2B7
APEH	CHD2	DLG3	GJA8	IL1B	MED12	OPHN1	RORB	SPG11	UNC5D
APOE	CHRFAM7A	DRD2	GLI3	IL1RN	MEF2C	OPRM1	RPLP2	SPG21	UPF3B
APP	CHRM3	DRD4	GLO1	IL4	MELAS	OR2A2	RTN4R	SRPX2	USF1
AQP4	CHRNA2	DSC2	GLUD1	IL6	MEP1A	OR2Q1P	SCN1A	SRR	VAMP2
ARHGAP11B	CHRNA3	DSG2	GLUL	IL6R	MFSD8	OR3A1	SCN1B	STX1A	VDR
ARHGEF9	CHRNA4	DYNC1H1	GLYCTK	INH1A	MICA	OR5H8P	SCN2A	STX1B	VIPR2
ARSD	CHRNA5	ECT	GNL3	INS	MIR146	P2RX7	SCN2A1	STXBP1	VRK2
ARX	CHRNA7	EEF1A2	GOLGA8H	INSR	MIR1468	PAFAH1B1	SCN2A1	SUCLA2	WARS
ATP1A2	CHRN2	EFHC1	GPR98	IQSEC2	MIR146A	PAK3	SCN2B	SUCLG1	ZDHHC9
ATP1A3	CLCN1	EFHC2	GPX1	IRS1	MIR149	PARK2	SCN3A	SV2A	ZEB2
ATP6	CLCN2	EGFR	GRIA2	IRS2	MIR196A2	PAX6	SCN3B	SV2B	ZFYVE26
ATP6	CLCN3	EJM1	GRIK2	ITGB3	MIR499	PCDH19	SCN4B	SV2C	
ATP6V0C	CLCN4	EJM2	GRIN2A	ITIH4	MIRLET7B	PCDH7	SCN5A	SYN2	
ATP7B	CLCN5	ELOVL4	GRM1	KAT2B	MMP8	PDCD1	SCN7A	SYNGAP1	
ATRX	CLCN6	ELP4	GRM4	KCNA1	MMP9	PDE7B	SCN8A	SYT1	
ATXN1	CLCN7	EMP1	GSR	KCNA2	MTHFD1	PDK1	SCN9A	SYT11	

Tabla 4.2: Lista de genes implicados en el Autismo (40 genes).

GENES IMPLICADOS EN EL AUTISMO									
ADA	CYP2D6	FOXP2	GLO1	HFE	ITGB3	NLGN3	OXTR	SERPINE1	VDR
AVPR1A	DCX	GABRA5	GPX1	HLA-DRB1	MECP2	NLGN4X	PER1	SHANK3	VLDR
CLOCK	EN2	GABRB3	GRM8	HTR2A	MET	NPAS2	PHF8	SLC6A4	WNK3
CNTNAP2	FAM120C	GABRG3	GSTP1	HTR3C	MTHFR	OMG	RELN	TPH2	WNT2

Tabla 4.3: Lista de genes implicados en la Esquizofrenia (2.040 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA									
A2BP1	BABAM1	CNR1	EFCAB5	GNRHR2	IL10RA	MAPKAPK3	NOS3	PLCD1	SDCBP
AACS	BACE1	CNR2	EFEMP1	GOLPH3	IL10RB	MAPT	NOTCH1	PLCG2	SDCBP2
AANAT	BAG3	CNTF	EFNB2	GPC1	IL12A	MARCH1	NOTCH2	PLDN	SDCCAG8
ABAT	BAP1	CNTN1	EGF	GPC6	IL12B	MARCH8	NOTCH3	PLEKHA6	SDK1
ABCA1	BCAN	CNTN2	EGFR	GPHN	IL12RB1	MATK	NOTCH4	PLN	SELE
ABCA13	BCHE	CNTN3	EGR1	GPLD1	IL13	MAX	NOVA1	PLP1	SELENBP1
ABCA2	BCL11A	CNTN4	EGR2	GPM6A	IL15	MBD1	NOVA2	PLXNA2	SEMA3A
ABCA7	BCL11B	CNTN5	EGR3	GPM6B	IL15RA	MBD2	NPAS2	PLXNA3	SEMA3B
ABCB1	BCL9	CNTN6	EGR4	GPR125	IL17A	MBD3	NPAS3	PLXNA4	SEMA3D
ABCB4	BDNF	CNTNAP1	EHF	GPR137B	IL17F	MBL2	NPAS4	PLXNB1	SEMA5A
ABCB6	BDNF	CNTNAP2	EHMT1	GPR17	IL18	MBP	NPCC	PNOC	SEMA6A
ABCC1	BFAR	CNTNAP5	EHMT2	GPR50	IL18BP	MC2R	NPR3	PNPLA8	SEMA6B
ABCC2	BHLHE40	COG2	EIF2AK4	GPR78	IL18R1	MC3R	NPSR1	PNPO	SEMA6C
ABCC6	BHLHE41	COG7	EIF2B2	GPR85	IL18RAP	MC4R	NPTN	POLD4	SEPT5
ABCG1	BHMT	COL21A1	EIF2C1	GPR88	IL19	MC5R	NPTX1	POM121L2	SERPINA1
ABCG2	BICD2	COL25A1	EIF3D	GPR98	IL1A	MCC	NPY	POMC	SERPINA6
ACACA	BIK	COL4A4	EIF3H	GPRIN2	IL1B	MCHR1	NPY2R	PON1	SERPINE1
ACACB	BMP6	COL7A1	EIF4ENIF1	GPX1	IL1R1	MCHR2	NQO1	POU3F2	SERPINF2
ACAD10	BP1	COL8A1	EIF4G3	GPX3	IL1RAP	MCM7	NQO2	PPA2	SETD1A
ACADSB	BP2	COLEC12	ELAVL2	GRB10	IL1RAPL1	MCPH1	NR1D1	PPARA	SETD2
ACAN	BPIFA2	COMT	ELK3	GRB2	IL1RN	MCTP2	NR2E1	PPARD	SEZ6L
ACE	BRAP	CORO1A	ELOVL2	GRHL3	IL2	MDCR	NR2F6	PPARG	SFN
ACHE	BRD1	CORT	EML5	GRIA1	IL21	MDD1	NR3C1	PPARG	SGCE
ACLY	BRP44	COX18	EMX1	GRIA2	IL22	MDGA1	NR3C2	PPARGC1A	SGCZ
ACP1	BSN	COX8A	EMX2	GRIA3	IL28B	MDK	NR4A1	PPIG	SGIP1
ACSL4	BTBD9	CPLX1	EN1	GRIA3	IL2RB	MDM2	NR4A2	PPP1R1B	SGPL1
ACSL6	BTG2	CPLX2	ENC1	GRIA4	IL3	ME2	NR4A3	PPP2R2B	SH2B1
ACSM1	BTN3A1	CPS1	ENDOU	GRID1	IL3RA	MECP2	NRAP	PPP2R2C	SH3BP5
ACTN2	BTN3A2	CPVL	ENDOV	GRID2	IL4	MECR	NRAS	PPP2R4	SH3GL2
ACVR1	C10ORF32	CR1	ENO2	GRIK1	IL4R	MED12	NRCAM	PPP3CA	SH3PXD2A
ACVR1B	C14ORF21	CREB1	ENPP1	GRIK1	IL5	MED15	NRF1	PPP3CB	SHANK1
ADA	C16ORF72	CREBBP	ENTPD4	GRIK2	IL6	MEF2B	NRG1	PPP3CC	SHANK2
ADAM15	C10RF110	CREM	EP300	GRIK3	IL6R	MEF2C	NRG2	PPP3R1	SHANK3
ADAM22	C1QA	CRH	EPC2	GRIK4	IL8	MEGF10	NRG3	PPP3R2	SHANK3
ADAM28	C1QB	CRHBP	EPHA6	GRIK5	IL9	MEGF8	NRGN	PPT1	SHC1
ADAMTS1	C1QTNF3	CRHR1	EPHB1	GRIN1	IMMP2L	MEIS1	NRIP1	PRDM2	SHC3
ADAMTS12	C3	CRHR2	EPHX2	GRIN2A	IMPA2	MEIS2	NRN1	PRICKLE2	SHISA5
ADAMTS16	C4BPA	CRIPT	EPM2A	GRIN2B	IMPDH2	MET	NRP1	PRKAA1	SHMT1
ADAMTS20	C4BPB	CRP	EPO	GRIN2C	INADL	MFAP3	NRSN1	PRKAA2	SIGMAR1
ADAMTS4	C6ORF10	CRTC1	EPOR	GRIN2D	INPP4B	MGLL	NRXN1	PRKAB1	SIM1
ADAMTSL3	C6ORF105	CRY2	ERBB2IP	GRIN3A	INS	MIA3	NRXN2	PRKAB2	SIPA1L1
ADCY1	C6ORF204	CRYGD	ERBB3	GRIN3B	INSIG1	MIAT	NRXN3	PRKACG	SIRPA
ADCY2	C6ORF217	CRYGFP	ERBB4	GRIP1	INSIG2	MICB	NSF	PRKAG1	SIRPB1
ADCY3	C7ORF49	CSF2RA	ERI3	GRK6	INSR	MIF	NSRP1	PRKAG2	SIRT1
ADCY8	C9ORF5	CSF2RB	ERVK-18	GRM1	IPO5	MIR107	NT3	PRKAG3	SIRT5
ADCY9	C9ORF72	CSMD1	ESR1	GRM2	IPO8	MIR1178	NT5C2	PRKAR1A	SLAMF1
ADCYAP1	C9ORF89	CSMD2	ESR2	GRM3	IRAK1	MIR1288	NTAN1	PRKAR2A	SLC10A5
ADH1A	CA1	CSNK1D	ESYT2	GRM4	IRF3	MIR132	NTF3	PRKAR2B	SLC12A2
ADH1B	CA4	CSNK1E	EXOSC3	GRM5	IRS1	MIR137	NTNG1	PRKCA	SLC12A5
ADH1C	CABIN1	CSNK2A1	EXT1	GRM6	IRS3P	MIR137HG	NTRK1	PRKCE	SLC12A6
ADH4	CACNA1A	CSPG5	F8A1	GRM7	IRS4	MIR146A	NTRK2	PRKG1	SLC17A1
ADH5	CACNA1B	CST3	FAAH	GRM8	ISX	MIR146B	NTRK3	PRL	SLC17A3
ADH6	CACNA1C	CTCF	FABP2	GRN	ITGA3	MIR181B1	NTS	PRLR	SLC17A6
ADH7	CACNA1C	CTLA4	FABP3	GRPR	ITGA4	MIR181B2	NTSR1	PRNP	SLC17A7
ADIPOQ	CACNA1C	CTNNA1	FABP5	GSK3A	ITGA8	MIR185	NUBPL	PROC	SLC18A1
ADM	CACNA1D	CTNNA2	FABP7	GSK3B	ITGAV	MIR198	NUCKS1	PRODH	SLC18A2
ADORA1	CACNA1I	CTNNA3	FADS1	GSR	ITGB1	MIR198B1	NUDT6	PRPF31	SLC19A1
ADORA2A	CACNA2D3	CTNNB1	FADS2	GSS	ITGB3	MIR206	NUDT9P1	PRPF6	SLC1A1
ADORA3	CACNA2D4	CTNND1	FAH	GSTA1	ITGB4	MIR219-1	NUFIP2	PRSS16	SLC1A2
ADRA1A	CACNB2	CTNND2	FAM134A	GSTK1	ITGB8	MIR24-1	NUMB	PRSS35	SLC1A3
ADRA1D	CACNG2	CTSD	FAM46A	GSTM1	ITIH1	MIR24-2	NUMBL	PRTFDC1	SLC1A4
ADRA2A	CACNG4	CTXN3	FAM63B	GSTO1	ITIH3	MIR2682	NXP1	PSAP	SLC1A5
ADRA2B	CACNG5	CUEDC2	FAN1	GSTP1	ITIH3	MIR26B	NXP2	PSEN1	SLC1A6
ADRA2C	CACNG6	CUX1	FARS2	GSTT1	ITIH4	MIR30B	NXP3	PSEN2	SLC22A1
ADRB1	CACNG8	CX3CR1	FAS	GSTT2	ITPR1	MIR30E	NXP4	PSMA4	SLC22A23
ADRB2	CAD	CXCL16	FASN	GSTZ1	JAG2	MIR34A	ODZ4	PSMD9	SLC22A4
ADRB3	CADM1	CXCR4	FAT1	GTF2I	JARID2	MIR485	OFC1	PSORS1C1	SLC23A3

ADRBK2	CADM2	CYFIP1	FAT3	GUCY1B2	JUN	MIR499	OFCC1	PTCHD1	SLC24A5
ADSL	CADM3	CYFIP1	FBN1	GUCY2C	KALRN	MIR605	OGFOD2	PTEN	SLC25A12
ADSS	CADPS	CYP17A1	FBP1	GULP1	KANK1	MIR708	OGG1	PTGDS	SLC25A13
AFF2	CALCA	CYP1A1	FBXL21	GUSB	KCNA10	MIR92A1	OLIG2	PTGER4	SLC25A14
AGBL1	CALHM1	CYP1A2	FBXO40	GSY2	KCNAB1	MIR92A2	OLR1	PTGFRN	SLC25A27
AGER	CALM1	CYP24A1	FBXO45	HABP2	KCNB2	MITF	OMG	PTGS1	SLC25A38
AGRP	CALN1	CYP26A1	FCGR1A	HAGH	KCNE1	MIXL1	OPCML	PTGS2	SLC26A6
AGT	CAMK1D	CYP26B1	FCRL3	HAPLN1	KCNE2	MKL1	OPRM1	PTK2	SLC26A9
AGXT2	CAMK2A	CYP26C1	FDPS	HAPLN2	KCNG3	MLC1	OPRS1	PTN	SLC27A5
AHI1	CAMK2B	CYP2B6	FEZ1	HAPLN3	KCNH1	MLEC	OR10R1P	PTPN21	SLC2A3
AJAP1	CAMK2G	CYP2C19	FGA	HAPLN4	KCNH2	MLLT11	OR14L1P	PTPN5	SLC30A3
AKAP5	CAMKK2	CYP2C9	FGB	HARS	KCNH5	MMP16	OR2G2	PTPRA	SLC30A8
AKAP9	CAMKV	CYP2D6	FGF1	HGN1	KCNJ10	MMP3	OR2K2	PTPRD	SLC35B4
AKR1A1	CAMP	CYP2E1	FGF2	HCP5	KCNJ11	MMP9	OR2T2	PTPRF	SLC35G1
AKR1D1	CAMTA1	CYP3A4	FGF5	HCRT	KCNJ3	MOBP	OR7A1P	PTPRG	SLC38A7
AKT1	CAPN10	CYP3A5	FGF9	HCRTR1	KCNK9	MOG	OR7E2P	PTPRN2	SLC39A13
AKT1	CAPN14	CYP3A7	FGFR1	HCRTR2	KCNMA1	MPP2	OTX1	PTPRO	SLC39A8
AKT2	CAPRN1	CYTB	FGFR2	HDAC10	KCNMB1	MPP3	OTX2	PTPRZ1	SLC39A9
ALDH1A1	CARTPT	CYTB	FHOD3	HDAC11	KCNMB2	MPZ	OXT	PVALB	SLC4A4
ALDH1A2	CASK	CYTH4	FIGN	HDAC2	KCNN3	MPZL1	OXTR	PVR	SLC5A7
ALDH1A3	CASKIN1	DAB1	FKBP5	HDAC3	KCNQ1	MRAS	P2RX7	PVRL1	SLC6A11
ALDH2	CAT	DAB2	FLNB	HDAC4	KCNQ2	MSI2	PABPN1L	PVRL2	SLC6A12
ALDH3A1	CBS	DAG1	FMN1	HDAC9	KCNQ5	MSMB	PACSN3	PVRL3	SLC6A13
ALDH3B1	CCDC25	DAO	FMO3	HDC	KCTD13	MSRA	PADI2	PXDNL	SLC6A2
ALDH5A1	CCDC60	DAOA	FMR1	HFE	KDM3B	MST075	PADI4	QKI	SLC6A20
ALDH9A1	CCDC68	DAOA-AS1	FMR1	HHAT	KDM4C	MST1R	PAFAH1B1	QPCT	SLC6A3
ALDOA	CCDC88A	DARC	FN1	HINT1	KIAA0319	MTHFD1	PAG1	R3HDML	SLC6A4
ALG1	CKK	DBH	FNIP1	HIPK3	KIAA0746	MTHFR	PAH	RAC1	SLC6A5
ALK	CKKAR	DBI	FOLH1	HIST1H1B	KIDINS220	MTIF2	PAICS	RAF1P1	SLC6A9
ALOX12	CKKBR	DBP	FOS	HIST1H2AD	KIF2	MTMR12	PAK1	RANBP1	SLC7A10
ALS2CL	CCL11	DCC	FOXP3	HIST1H2AG	KIF2A	MTNR1A	PAK2	RANBP5	SLC7A14
AMACR	CCL2	DCDC2	FOXO6	HIST1H2BD	KIF3A	MTNR1B	PAK3	RANBP9	SLC7A4
AMBRA1	CCR2	DCLK1	FOXP1	HIST1H2BJ	KIF5C	MTOR	PAK7	RAPGEF6	SLC7A5
AMT	CCR3	DDC	FOXP2	HLA-A	KLF13	MTR	PALB2	RARA	SLCO1B3
ANK3	CCR5	DDR1	FOXQ1	HLA-B	KLF5	MTRR	PANX1	RARB	SLCO1B7
ANK3	CCT	DDR2	FSTL1	HLA-C	KLHL1AS	MTTP	PANX2	RARG	SLCO3A1
ANKK1	CD14	DDTL	FTO	HLA-DMB	KLHL2	MUT	PANX3	RASD2	SLCO6A1
ANKS1B	CD276	DDX21	FURIN	HLA-DOA	KLK8	MUTED	PARD3	RASGRF2	SLIT3
ANO2	CD40	DDX42	FXR1	HLA-DPA1	KMO	MYD88	PARK2	RBFOX1	SLITRK1
ANXA5	CD40LG	DDX6	FXR2	HLA-DPB1	KNG1	MYH11	PARL	RBFOX2	SLTM
ANXA7	CD46	DEGS2	FXYD6	HLA-DQA1	KPNA1	MYH13	PARP14	RBM20	SMAD3
AP3B1	CD48	DERL1	FYN	HLA-DQA2	KPNA3	MYH9	PAWR	RCAN1	SMAD4
AP3B2	CD74	DGCR14	FZD3	HLA-DQB1	KREMEN1	MYLIP	PBRM1	RDH8	SMARCA2
AP3D1	CDC25A	DGCR2	FZD9	HLA-DRB1	KTN1	MYO16	PCCB	RELA	SMARCC1
AP3M1	CDC25B	DGCR5	G6PD	HLA-DRB3	L1CAM	MYO18B	PCDH11X	RELL2	SMG6
AP3M2	CDC42SE2	DGCR6	GABARAP	HLA-DRB4	LAMB2	MYO5B	PCDH12	RELN	SMPD1
APBA1	CDH1	DGCR8	GABBR1	HLA-E	LAMP3	MYO9B	PCDH15	REN	SMS
APBA2	CDH10	DGKB	GABBR2	HLA-F-AS1	LAP3	MYT1L	PCDH7	RENBP	SNAP25
APH1A	CDH12	DGKH	GABRA1	HLA-G	LASP1	NALCN	PCDHA@	RERE	SNAP25
APOA5	CDH13	DGKI	GABRA2	HLA-J	LEP	NAPEPLD	PCDHA1	RET	SNAP29
APOB	CDH18	DGKZ	GABRA3	HMG20A	LEPR	NAPRT1	PCDHA3	RETN	SNAP91
APOC3	CDH2	DHFR	GABRA4	HMG2L1	LG11	NAT2	PCDHB11	RGS10	SNCA
APOD	CDH6	DICER1	GABRA5	HMG2	LHX1	NBEA	PCK1	RGS12	SNRNP70
APOE	CDH9	DISC1	GABRA6	HMX3	LIF	NBEAL2	PCLO	RGS16	SNRPN
APOL1	CDK4	DISC1	GABRB1	HNF1B	LIFR	NBN	PCM1	RGS2	SNX29
APOL2	CDKN2A	DISC2	GABRB2	HNF4A	LIN7A	NBPF1	PCNT	RGS4	SNX9
APOL4	CDNF	DKFZP761B107	GABRB3	HNMT	LIN7B	NCALD	PCQAP	RGS5	SOD1
APOL5	CEACAM21	DKK1	GABRD	HOMER1	LIN7C	NCAM1	PDE10A	RGS8	SOD2
APOL6	CEACAM6	DKK4	GABRG1	HOMER2	LIPF	NCAM2	PDE4A	RGS9	SORCS1
APP	CELF4	DLEU2	GABRG2	HOMER3	LMAN2L	NCAN	PDE4B	RHD	SORCS3
APPL1	CELSR1	DLG1	GABRG3	HOXA1	LMO1	NCAPG2	PDE4D	RHEBL1	SORL1
AQP1	CENPQ	DLG2	GABRP	HP	LMO7	NCDN	PDE7B	RHOA	SORT1
AQP4	CERKL	DLG3	GABRR1	HPRTP4	LMOD1	NCKAP5	PDGFB	RIMS1	SOX10
AR	CFB	DLG4	GABRR2	HPS4	LMOD2	NCL	PDGFRB	RIMS2	SOX2-OT
ARC	CFH	DLG5	GAD1	HRH1	LMOD3	NCOA7	PDLM5	RIPK2	SOX5
ARCN1	CFP	DLGAP1	GAD1	HRH2	LMX1A	ND2	PDYN	RIPK4	SP4
ARHGAP18	CGNL1	DLGAP2	GAD2	HRH3	LMX1B	ND2	PDZD2	RIT2	SP8
ARHGAP32	CHAT	DLGAP3	GADD45A	HRH4	LOC100505933	ND3	PDZK1	RLN3	SPA17
ARHGAP35	CHD7	DLGAP4	GAL	HS3ST2	LOC100507053	ND3	PEA15	RNF144A	SPAG16
ARHGAP4	CHGA	DLK1	GALC	HS3ST5	LOC388780	ND4L	PEMT	RNF213	SPARCL1

ARHGEF10	CHGB	DLK2	GALR1	HSD11B1	LOC644086	ND5	PEPD	RNF5	SPON1
ARHGEF11	CHI3L1	DLX1	GALR3	HSD11B2	LPL	ND6	PER1	RNLS	SPR
ARHGEF19	CHL1	DLX2	GAP43	HSD3B1	LRP1	ND6	PER1	RNR1	SPRY4
ARID4B	CHM	DMD	GAS2L1	HSPA1A	LRP2BP	NDE1	PER2	RNR2	SFTB
ARID5A	CHMP1B	DMPK	GATA2	HSPA1B	LRP8	NDEL1	PER3	ROBO1	SRD5A1
ARID5B	CHPT1	DMRT1	GATAD2A	HSPA1L	LRPAP1	NDRG4	PGBD1	ROBO2	SRD5A2
ARL5B	CHRFAM7A	DNAH9	GCLC	HSPA4	LRRC4C	NDST3	PGC	ROCK1	SREBF1
ARNTL	CHRM1	DNAJA2	GCLM	HSPA5	LRRC7	NDUFAB1	PGF	RORA	SREBF2
ARNTL2	CHRM2	DNAJB14	GCNT2	HSPA8	LRRK2	NDUFS1	PGP	RORB	SRR
ARRB2	CHRM3	DNAJC9	GDF2	HSPG2	LRRTM1	NDUFS2	PGP	RORC	SST
ARVCF	CHRM4	DNASE1L1	GDNF	HTF9C	LRRTM2	NDUFS7	PHF2	RP1	SSTR5
AS3MT	CHRM5	DNM1	GEMIN4	HTR1A	LRRTM3	NDUFV2	PHGDH	RPGRIP1L	ST18
ASAH1	CHRNA1	DNM3	GFPT2	HTR1B	LRRTM4	NEDD4	PHOX2B	RPH3A	ST3GAL1
ASCL1	CHRNA10	DNMT1	GFRA1	HTR1D	LSAMP	NEF3	PI4K2B	RPL23P8	ST6GAL2
ASPM	CHRNA2	DNMT3A	GFRA2	HTR1E	LSM1	NEFH	PI4KA	RPS29	ST6GALNAC3
ASTN1	CHRNA3	DNMT3B	GFRA3	HTR1F	LTA	NEFM	PIAS2	RPSA	ST7
ASTN2	CHRNA4	DNMT3L	GH1	HTR2A	LUZP2	NEGR1	PICK1	RREB1	ST8SIA2
ATAT1	CHRNA5	DNMT	GHR	HTR2B	LYRM4	NEK4	PIK3C2A	RSRC1	ST8SIA4
ATF2	CHRNA6	DOC2A	GHRL	HTR2C	LYVE1	NEO1	PIK3C2G	RTKN2	STAB1
ATF4	CHRNA7	DOCK1	GIPR	HTR3A	LZTS1	NET1	PIK3C3	RTN4	STAC
ATF5	CHRNA9	DOCK4	GJA1	HTR3B	MACF1	NETO1	PIK3CA	RTN4R	STAR09
ATF6B	CHRN2	DOCK8	GJA8	HTR3C	MACROD2	NETO2	PIK3CB	RUNX1	STAT3
ATF7IP2	CHRN3	DPP10	GJB6	HTR3D	MAD1L1	NEUROD2	PINK1	RXFP3	STH
ATM	CHRN4	DPP6	GJC1	HTR3E	MAF	NEUROG1	PIP4K2A	RXFP4	STMN1
ATP1A1	CHST1	DPYD	GLI2	HTR4	MAF1	NF1	PIP4K2C	RXRA	STON2
ATP1A2	CHST10	DPYSL2	GLO1	HTR5A	MAFD6	NFASC	PIP5K1B	RXRB	STT3A
ATP1A3	CHST2	DPYSL2	GLP1R	HTR6	MAFK	NFIA	PITPN1	RXRG	STUB1
ATP1B1	CHST8	DRD1	GLRA1	HTR7	MAG	NFIL3	PITPNM2	RYR2	STX1A
ATP2B1	CIDEA	DRD1IP	GLRX5	HTT	MAGEL2	NFKB1	PITX3	RYR3	STX7
ATP2B2	CIT	DRD2	GLS	ICAM1	MAG1	NFKBIL1	PIWIL2	S100B	STXBP1
ATP2B4	CLCN3	DRD2	GLS2	ICAM3	MAG2	NGF	PKDCC	S1PR1	STXBP5L
ATP6	CLDN1	DRD3	GLUD1	IDO1	MAN2A1	NHLRC2	PKIA	SAGE1	SULT2A1
ATP6	CLDN11	DRD4	GLUD2	IDO2	MAOA	NIACR1	PKNOX2	SAT1	SULT4A1
ATP6V0A2	CLDN5	DRD5	GLUL	IER5	MAOB	NIACR2	PKP4	SATB2	SULT6B1
ATP7B	CLEC19A	DROSHA	GLYCTK	IFI44L	MAP1A	NIPA1	PLA2G12A	SCAP	SUMO1P1
ATXN1	CLIC1	DRP2	GMPS	IFNG	MAP1B	NIPA2	PLA2G1B	SCGB1A1	SV2A
ATXN2	CLINT1	DSP	GNA11	IFNGR2	MAP2K5	NKAPL	PLA2G2A	SCN1A	SV2C
ATXN2L	CLOCK	DST	GNA12	IGBP1	MAP3K3	NLGN1	PLA2G4A	SCN2A	SYN1
ATXN7	CLPB	DTNBP1	GNA13	IGF1	MAP3K5	NLGN2	PLA2G4B	SCN5A	SYN2
ATXN8OS	CLSTN2	DTNBP1	GNAI2	IGF1R	MAP4	NLGN3	PLA2G4C	SCN7A	SYN3
AUTS2	CLU	DUSP1	GNAS	IGF2	MAP6	NLGN4X	PLA2G4D	SCN8A	SYNDIG1
AVPR1A	CMAS	DUSP6	GNB1L	IGF2BP2	MAPK1	NLGN4Y	PLA2G5	SCT	SYNE1
AXIN1	CMYA5	DYM	GNB2L1	IGF2R	MAPK14	NMBR	PLA2G6	SCZD10	SYNGAP1
B2M	CNBP	DYX1C1	GNB3	IGFBP3	MAPK3	NNMT	PLA2G7	SCZD5	
B3GAT1	CNNM2	E2F1	GNL3	IGFBP7	MAPK4	NOS1	PLAA	SDC1	
B3GAT2	CNP	EBF1	GNPAT	IGLL1	MAPK8IP1	NOS1AP	PLAT	SDC2	
B3GNT7	CNPPD1	EDDM3A	GNPDA2	IL10	MAPK8IP2	NOS2	PLCB4	SDC3	

Tabla 4.4: Lista de genes implicados en la Encefalopatía Hepática (11).

GENES IMPLICADOS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA									
ACE	AGT	CPT1A	F2	F5	GLS	MBOAT7	PNPLA3	REN	SLC22A5
									TM6SF2

Tabla 4.5: Lista de genes implicados en la Enfermedad de Pick (4 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE PICK			
APOE	BDNF	CHRFAM7A	MAPT

Tabla 4.6: Lista de genes implicados en el Síndrome de Rett (31 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA SINDROME DE RETT									
APOE	BDNF	CROCC	FRAXA	MBD5	MPZ	PCDH19	PTDSS1	SCN8A	STXBP1
AREG	CDKL4	DMPK	IQSEC2	MBD6	MTM1	PMM2	RYR1	SETDB1	TRPC6
ARSD	CDKL5	FOXP1	LAMA2	MEF2C	MUT	PPYR1	RYR2	SETDB2	TSHR
									MECP2

Tabla 4.7: Lista de genes implicados en la Epilepsia del Lóbulo Temporal (1 gen)

GENES IMPLICADOS EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL									
IL1B									

Tabla 4.8: Lista de genes implicados en el Síndrome de Angelman (12 genes).

GENES IMPLICADOS EN EL SINDROME DE ANGELMAN									
ATXN2	CHRNA7	FOXP2	IL1RAPL1	NIPA1	NRXN1	PRDM9	RYR3	SMN1	SMN2
								UBE2A	MECP2

Tabla 4.9: Lista de genes implicados en la enfermedad de Huntington (41 genes)

GENES IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD DE HUNGTINTONG									
ADORA2A	ATXN2	C9ORF72	CREBBP	FMR1	H2AFX	HTT	MTHFR	NPY5R	PPARGC1A
ATG7	ATXN3	CACNA1A	DMPK	FTL	HAP1	JPH3	NPY	NRF1	PRNP
ATN1	ATXN7	CNR1	ERDA1	GRIN2A	HD	KALRN	NPY1R	OGG1	TBP
ATXN1	BDNF	COX1	FEN1	GRIN2B	HDAC1	LRRK2	NPY2R	POU3F2	TFAM
									XPC

Tabla 4.10: Lista de genes implicados en el Parkinson (255 genes).

GENES IMPLICADOS EN EL PARKINSON									
AAK1	CALCA	DBH	GBA	HMOX2	LRRK2	NFE2L2	PON1	SLC6A4	TMEM59
ABCA1	CAST	DCTN1	GIGYF2	HNMT	LRRK2	NGLY1	PPM1K	SLCO3A1	TNF
ABCA7	CCDC62	DDC	GPM6B	HS1BP3	MAOA	NMD3	PSAP	SMPD1	TOR1A
ABCB1	CCK	DGCR8	GPNMB	HSPA9	MAOB	NOS1	PSEN1	SNCA	TP53
ACMSD	CKAR	DGKD	GRIN2B	HTRA2	MAP2K5	NOS2A	PSEN2	SOD1	TRAPP4
ADH1C	CCKBR	DGKQ	GRN	HTRA2	MAPT	NR4A2	PTPRD	SOD2	TREM2
ALDH2	CCL18	DNAJC13	GSK3B	HTRA1	MC1R	NSF	REXO2	SPP1	TRNL2
ANG	CCL3	DOCK5	GSTM1	HTRA2	MCCC1	NUCKS1	RNF41	SPR	TSC22D2
APOA1	CD2AP	DRD2	GSTM5	IDE	MCOLN1	NUDT1	RNR2	SREBF1	UCHL1
APOA2	CDCP2	DRD3	GSTO1	IL18	MEIS1	OGG1	RPL10	SRGAP3	UNC13B
APOB	CDNF	DYRK1A	GSTO2	IL1A	MIR4781	OPRM1	RXRA	STH	UQCRC1
APOE	CHCHD2	EIF4G1	GSTP1	IL1B	MME	PANK2	S100B	STK39	USP24
APP	CHM	ELAVL4	GSTT1	IL1RN	MMP2	PARK10	SCARB2	SV2C	USP32
ATP13A2	CLU	ESR2	HCRT	IL21R	MMP3	PARK11	SCN9A	SYN3	USP40
ATP6	COMT	FAAH	HEXA	IL4R	MMP9	PARK16	SELPLG	SYT11	VDR
ATP6V1A	COX1	FAM46A	HFE	IL6	MYOC	PARK2	SEMA5A	TARDBP	VEGFA
ATXN3	COX2	FAM50A	HIP1R	KANK1	NAT2	PARK7	SERPINA3	TBP	VPS35
ATXN8OS	CP	FBXO48	HIVEP3	KCNK3	ND1	PDXK	SKOR1	TCEANC2	VPS52
BDNF	CR1	FGF20	HLA-B	KIAA1267	ND1	PEO1	SLC11A2	TEF	WSCR17
BIN1	CRHR1	FMR1	HLA-C	KLHL1AS	ND2	PICALM	SLC17A6	TH	WNT3
BST1	CRY1	FOXO1	HLA-DQA1	KRT20	ND2	PINK1	SLC25A4	THAP1	XRCC1
BTBD9	CRY2	FTH1	HLA-DQB1	LAMP3	ND3	PITX3	SLC25A48	TIMP1	
C20ORF30	CST3	FTL	HLA-DRA	LDLRAD1	ND4	PLA2G6	SLC2A13	TIMP2	
C9ORF72	CYP2D6	FUS	HLA-DRB1	LINGO1	ND5	PLXNA3	SLC2A9	TMEM106B	
CACNA1A	CYP2E1	GAK	HLA-DRB5	LINGO2	ND5	PMVK	SLC39A8	TMEM163	
CACNA1C	CYP2J2	GATA2	HMOX1	LRRK1	NDUFV2	POLG	SLC6A3	TMEM175	

Tabla 4.10: Lista de genes implicados en la Depresión (646 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN									
A2M	AXIN2	COMT	EGFR	GRIN2A	IRS1	ND6	PDE4B	SELENBP1	TERT
ABCA13	BAG1	CREB1	EHD3	GRIN2B	ITIH1	ND6	PDE5A	SERPINE1	TGFA
ABCB1	BCL2	CREBBP	EIF2B2	GRIN3A	ITIH3	NDST3	PDE6A	SGCZ	TGFB1
ABCB6	BCL9	CREM	ELAVL1	GRK5	ITIH4	NDUF2	PDE6C	SGK223	TH
ABCC1	BCR	CRH	ELAVL2	GRM2	JARID2	NDUFV2	PDE9A	SHANK2	TIMELESS
ABCG1	BDNF	CRHBP	ELK3	GRM3	KALRN	NELL1	PDLIM5	SIGMAR1	TIPRL
ABI3BP	BHLHE40	CRHR1	EMP1	GRM4	KCNK2	NFATC2	PDS5B	SIRT1	TLR4
ACE	BICC1	CRHR2	EMX2	GRM7	KDR	NGF	PER1	SKA2	TMEM132D
ACSL4	BMP5	CRP	ENPEP	GRM8	KIAA1549	NGFR	PER2	SLC16A2	TMEM161B
ACSM1	BMP7	CRTC1	EPG5	GRN	KLHL2	NLGN1	PER3	SLC17A7	TMEM66
ACSS3	BNIP3	CRY1	ERBB4	GSK3B	KMO	NLRP12	PGC	SLC18A1	TNF
ADA	BP1	CRY2	ESR1	GSTK1	LAT	NOS1	PGF	SLC18A2	TNFRSF1A
ADAMTS16	BP2	CSF2RB	ESR2	GZMK	LEF1	NOS1AP	PIP4K2A	SLC1A2	TNFRSF1B
ADCY1	BRP44	CSGALNACT1	EXO4	HACE1	LEP	NOS2	PLA2G4A	SLC1A3	TNKS
ADCY2	C11orf41	CSMD1	FABP2	HCRT	LGSN	NOS3	PLEKHM1	SLC28A1	TNKS2

ADCY3	C15orf53	CSNK1D	FADS1	HCRTTR1	LHFPL3	NOVA2	PLXNC1	SLC28A2	TOMM40
ADCY4	C3orf15	CSNK1E	FADS2	HCRTTR2	LHPP	NPAS2	POMC	SLC29A1	TOX2
ADCY5	C5orf20	CTLA4	FAM110A	HDAC5	LIG1	NPY	PON1	SLC29A2	TP53
ADCY6	C7orf23	CTNNA3	FAM46A	HIST1H2BD	LIG3	NPY2R	POR	SLC29A3	TPH1
ADCY7	C7orf49	CTNND2	FAN1	HLA-A	LOC100506013	NQO1	POU1F1	SLC29A4	TPH2
ADCY8	CACNA1A	CUX1	FANCI	HLA-B	LRFN5	NR1D1	PPARGC1A	SLC2A9	TRPA1
ADCY9	CACNA1C	CYP11A1	FASLG	HLA-DPA1	LSAMP	NR1I2	PIIG	SLC35G1	TSC2
ADCYAP1	CACNA1D	CYP11B2	FAT4	HLA-DRB1	LTA	NR3C1	PPP1R1B	SLC4A10	TSNAX
ADK	CACNA1E	CYP17A1	FEN1	HOMER1	M6PR	NR3C2	PRDM1	SLC6A1	TSNAX-DISC1
ADM	CACNB2	CYP1A2	FGF14	HP	MACROD2	NR4A3	PREX1	SLC6A15	TSPAN5
ADORA1	CADM2	CYP2B6	FGF2	HPRTP4	MAG11	NRAS	PRICKLE2	SLC6A2	TSPO
ADORA2A	CADPS	CYP2C19	FGF20	HSD3B2	MAOA	NRG1	PRKCDBP	SLC6A3	TTC1
ADRA1A	CALCA	CYP2C9	FGFR2	HSPA1A	MAP2K1	NRG3	PRKCG	SLC6A4	TTC12
ADRA2A	CAMK1D	CYP2D6	FHIT	HSPA1L	MAP2K5	NRGN	PRKCH	SLC6A5	TTR
ADRA2C	CAMKK2	CYP3A4	FIGN	HTR1A	MAP2K7	NRXN1	PROK2	SLC7A4	UBE3C
ADRB1	CAT	CYP3A5	Fkbp4	HTR1B	MAPK1	NT5C1B	PROKR2	SLC6A1	UCN
ADRB3	CCBL2	CYP4F3	FKBP5	HTR1D	MAPK8IP2	NT5E	PROP1	SLIT3	UCN2
ADSL	CCK	CYTB	FOXP3	HTR2A	MAPT	NTF3	PRPF31	SMCHD1	UCN3
AFAP1L1	CCKAR	CYTB	FOXO1	HTR2B	MC1R	NTN1	PRTFDC1	SMPD1	UGT1A4
AGTR1	CCKBR	DAOA	FREM3	HTR2C	MC2R	NTRK2	PSEN1	SMUG1	UGT2B7
AHCY	CCL2	DAOA-AS1	FTO	HTR3A	MC3R	NTRK3	PSMA7	SNAP25	UNG
AKR1D1	CD14	DBH	FZD3	HTR3B	MCTP2	NTSR1	PSMB4	SNCA	USP46
AKT1	CD38	DBI	GABRA3	HTR3C	MDD1	NUAK1	PSMD13	SNTG2	VAMP2
AKTIP	CD3E	DCC	GABRA6	HTR3D	MDGA1	NUCKS1	PSMD9	SOD2	VCAN
ALDH2	CD40	DDC	GABRB3	HTR3E	MEF2C	OPRM1	PTGS2	SP4	VCP
ALX4	CD74	DDX21	GABRD	HTR5A	MIF	OR10R1P	PTK2B	SPR	VEGFA
ANGPT4	CDC25B	DEGS2	GABRE	HTR6	MIR1202	OR1D2	PTPRD	SRD5A1	VIT
ANK3	CDH10	DGKH	GABRG2	HTR7	MIR124-1	OR2G2	PTPRR	SRI	VPS33B
ANKK1	CDH12	DIO1	GABRP	HTT	MIR19A	OR4B1	PXDNL	SRR	VRK2
ANPEP	CDH13	DIO2	GABRQ	IDO1	MIR30E	OR7E26P	RBFOX1	Srsf5	VSTM5
AP1S2	CDH18	DIO3	GAD1	IDO2	MIR34B	ORM1	RBM4	ST3GAL6	WFS1
APAF1	CDH6	DISC1	GAL	IFNG	MIR34C	OXT	RERE	ST8SIA2	WNT7A
APEX1	CDH7	DLGAP1	GCH1	IGF1	MIR3664	OXTR	RFK	STAC	WWC1
APOE	CDH9	DLK1	GDNF	IGFBP3	MIR433	P2RX4	RFX3	STAT3	XBP1
APP	CELF4	DLK2	GMP	IKBKE	MLL5	P2RX7	RGMA	STIM1	XKR6
AQP4	CFH	DMTF1	GNAS	IL10	MMP8	PABPC4L	RG54	STIP1	XRCC1
AR	CHL1	DNAJC12	GNB1L	IL11	MOCOS	PAM	RHCG	SULT2A1	YEATS4
ARC	CHM	DNMT1	GNB3	IL13RA2	MSRA	PAPLN	RIT2	SV2B	YWHAE
ARFIP2	CHRFAM7A	DNMT3A	GPHN	IL19	MTHFR	PARP1	RNR1	SYNE1	ZBTB20
ARHGAP33	CHRM2	DNMT3B	GPR50	IL1A	MTNR1A	PARP14	ROBO2	TAAR6	ZBTB32
ARNTL	CHRNA3	DPP4	GPX1	IL1B	MTNR1B	PAWR	RORA	TARBP2	ZEB2
ARRB1	CHRNA4	DRD1	GRIA1	IL2	MTOR	PCDH17	RP1	TBC1D1	ZNF366
ASMT	CHRNA5	DRD2	GRIA2	IL20	MTRR	PCDH9	RPS6KA1	TBL1X	ZNF385D
ATF7IP	CHRNA7	DRD3	GRIA3	IL24	MYT1L	PCLO	RPS6KA2	TBX1	ZNF536
ATP6	CHRN4	DRD4	GRIA4	IL28B	NAALADL2	PCNT	S100A10	TBX21	ZNF80
ATP6V0A1	CLASP2	DTNBP1	GRID2	IL28RA	NCAM1	PDE10A	S100B	TCF4	ZNF804A
ATXN3	CLOCK	DVL2	GRIK1	IL4	NCAN	PDE11A	SAGE1	TCF7L2	
AVP	CMYA5	DVL3	GRIK2	IL6	ND2	PDE1A	SAMD12	TCTA	
AVPR1A	CNR1	EFEMP1	GRIK3	IL6R	ND2	PDE1C	SDPR	TEF	
AVPR1B	CNTNAP5	EGF	GRIK4	INS	ND4L	PDE2A	SEC23IP	TERC	

Tabla 4.11: Lista de genes implicados en el Alzheimer (839 genes)

GENES IMPLICADOS EN EL ALZHEIMER									
A2M	ATP6V1H	CETP	DNAJC12	GRN	KCNMA1	MS4A4A	PEBP4	RTKN2	TDRD1
A2MP	ATP8B4	CH25H	DNM2	GSK3B	KCTD2	MS4A4E	PFKFB3	RUFY1	TECTB
ABCA1	ATPAF2	CHAT	DNMBP	GSTK1	KIAA0196	MS4A6A	PFKP	RUFY2	TET1
ABCA2	ATRNL1	CHCHD10	DNMT3A	GSTM1	KIAA0913	MS4A6E	PGBD3	RYR3	TF
ABCA7	ATXN8OS	CHRNA4	DNMT3B	GSTM3	KIAA1033	MSRB2	PHYH	SAMD8	TFAM
ABCB1	AVP1	CHRN2B	DNMT	GSTO1	KIAA1128	MTHFD1L	PHYHIP1L	SAR1A	TGFB1
ABCC2	BACE1	CHST3	DOCK1	GSTO2	KIAA1267	MTHFR	PI4K2A	SCARB1	THBS4
ABCC9	BACE2	CHUK	DRD1	GSTP1	KIAA1279	MTPAP	PICALM	SCD	THNSL1
ABCG2	BAG3	CISD1	DRD2	GSTT1	KIAA1462	MTR	PIK3AP1	SDS	TLL2
ABI1	BCHE	CLDN17	DRD3	GTPBP4	KIAA1598	MTRR	PILRA	SEC23IP	TLR2
ABLIM1	BDNF	CLOCK	DROSHA	H2AFY2	KIF11	MX1	PILRB	SEC31B	TLR3
ACADSB	BECN1	CLRN3	DUSP13	HABP2	KIF20B	MXI1	PINK1	SEC61A2	TLR4
ACAT1	BEND7	CLU	DUSP5	HARS	KIF5B	MYO3A	PIP4K2A	SELENBP1	TM9SF3
ACAT2	BICC1	CNN2	DYDC1	HECTD2	KIN	MYOF	PITRM1	SELP	TMEM106B
ACBD5	BIN1	CNNM1	DYDC2	HERC4	KL	MYPN	PKD2L1	SEMA3A	TMEM26

ACE	BLNK	CNNM2	DYSF	HEXA	KLC1	MYST4	PLA2G4A	SEMA4G	TMEM63C
ACF	BLOC1S3	CNTN5	ECD	HFE	KLF6	NARS2	PLAU	SEPHS1	TNF
ACSL5	BMPR1A	CNTNAP5	ECE1	HGS	KLHL1AS	NAT2	PLCE1	SERPINA1	TNK
ACTA2	BRWD2	COBL	ECHDC3	HHEX	KNDC1	NCAPD2	PLD3	SERPINA3	TNK52
ADAM10	BTAF1	COBLL1	EGFR	HIF1AN	KNS2	NCOA4	PLTP	SFTPA1	TOM1L2
ADAM12	BTBD16	COG2	EIF2C1	HIP1R	LAMA1	NCSTN	PLXDC2	SFTPA2	TOMM40
ADAM17	BTRC	COL13A1	EIF2C2	HIST1H1C	LAMC2	ND1	PLXNA4	SFTPD	TP53
ADAM8	C10ORF10	COL17A1	EIF3A	HK1	LCAT	ND1	PNLIP	SFXN2	TP73
ADAMTS14	C10ORF107	COL25A1	EIF4EBP2	HKDC1	LDB1	ND5	PNLIPRP1	SFXN4	TRDMT1
ADARB2	C10ORF11	COMT	ENTPD1	HLA-A	LDB3	NDST2	PNLIPRP2	SGMS1	TREM1
ADD3	C10ORF119	COMTD1	EPC1	HLA-DRA	LDLR	NEBL	PNMT	SGPL1	TREM2
ADH1B	C10ORF125	COX2	EPC2	HLA-DRB1	LEP	NEDD9	POLE4	SIRT1	Trem2
ADH1C	C10ORF129	COX8A	EPHA1	HLA-DRB5	LEPR	NEFL	POLL	SIRT3	TREM2L
ADK	C10ORF2	CPEB3	ESR1	HMGCR	LG1I	NEGR1	PON1	SLC10A2	TRIM35
ADRA1A	C10ORF25	CPN1	EXOC3L2	HNRNPA1	LHFP	NET1	PON2	SLC16A12	TRIM8
ADRA2A	C10ORF26	CPXM2	EXOC4	HNRNPF	LHPP	NEURL	PON3	SLC16A9	TRUB1
AFAP1L2	C10ORF27	CR1	EXOC6	HNRNPH3	LIPA	NFATC4	PPARG	SLC18A3	TSPAN15
AGT	C10ORF28	CREM	EXOSC1	HPCAL1	LIPC	NFKB2	PPARGC1A	SLC24A3	TSPO
AIF1	C10ORF33	CRH	F2	HPS1	LIPF	NHLRC2	PPIF	SLC24A4	TTC18
AIFM1	C10ORF35	CRP	F5	HPS6	LIPG	NKX2-3	PPIG	SLC25A16	TTC3
AKAP9	C10ORF4	CRTAC1	FAM107B	HPSE2	LMAN1	NLRP1	PPP1R3C	SLC25A28	TTR
AKR1A1	C10ORF57	CRYAB	FAM13C	HS3ST1	LMNA	NOC3L	PPP2R2B	SLC27A2	TXNDC3
AKR1B1	C10ORF59	CSF2	FAM178A	HSPA14	LOC100129500	NODAL	PPRC1	SLC29A3	TXNL1
AKR1C1	C10ORF68	CSGALNACT2	FAS	HSPB2	LOXL4	NOLC1	PRDX3	SLC2A9	TYROBP
AKR1C4	C10ORF72	CSMD1	FBXO18	HTR2A	LPL	NOP56	PRF1	SLC32A1	TYSND1
AKR1CL2	C10ORF76	CST3	FCGR1A	HTR2C	LRAT	NOS1	PRG1	SLC39A12	UBE2D1
AKT1	C10ORF78	CSTF2T	FERMT2	HTR7	LRIT1	NOS1AP	PRKCQ	SLC6A3	UBE4A
ALDH18A1	C10ORF79	CTBP2	FGFR2	HTRA1	LRP1	NOS3	PRKDC	SLC6A4	UBQLN1
ALDH1B1	C10ORF84	CTNNA2	FLJ44653	IDE	LRPAP1	NOTCH1	PRKG1	SLIT1	UCP2
ALDH2	C10ORF92	CTNNA3	FOXG1	IDI2	LRRC2	NPC1	PRND	SLK	UCP3
ALOX5	C9ORF72	CTNND2	FOXO1	IFIT1	LRRC20	NPFFR1	PRNP	SMC3	UNC5B
ANK3	CA1	CTSD	FOXO3	IFIT2	LRRC37A	NPY	PRPF18	SMNDC1	UNC5C
ANKK1	CACNA1A	CTXN3	FRAP1	IFIT3	LRRC4C	NQO1	PRS	SMPD1	UPF2
ANKRD2	CACNA1C	CUBN	FRAT1	IFIT5	LRRK2	NR3C2	PSAP	SNCA	USP54
ANKRD22	CACNB2	CUEDC2	FRMD4A	IFNG	LRRTM3	NRAP	PSD	SNX1	VCAN
ANKRD30A	CALHM1	CUGBP2	FRMD6	IGF1	LTA	NRG1	PSD2	SNX3	VCL
ANUBL1	CALHM2	CUL2	FRMPD2	IGF1R	LUZP2	NRG3	PSEN1	SNX31	VDAC2
ANXA11	CALHM3	CWF19L1	FTL	IGFBP3	LZTS2	NRP1	PSEN2	SOD2	VDR
ANXA7	CALML3	CXCL10	FTO	IGHG3	MAGI2	NT3	PSRC1	SORBS1	VPS35
AP3M1	CALY	CXCL12	GAB2	IL10	MAOA	NT5C2	PTEN	SORCS1	VSNL1
APBB1IP	CAMK1D	CXCL9	GABRB2	IL12A	MAOB	NTM	PTGS2	SORCS2	VT1A
APBB2	CAMK2G	CYP17A1	GAD2	IL15RA	MAP3K8	NUDT13	Ptgs2	SORCS3	VWA2
APH1A	CASP7	CYP19A1	GALNAC4S-6ST	IL18	MAPK6PS1	OBFC1	PTK2B	SORL1	WAPAL
APOA1	CASR	CYP1A1	GALNT2	IL1A	MAPT	OGDHL	PTPLA	SORT1	WDFY4
APOA2	CASS4	CYP26A1	GAPDH	IL1B	MARCH8	OLAH	PTPRA	SPAG6	WNT8B
APOB	CBARA1	CYP26C1	GAPDHS	IL1R1	MARK4	OLR1	PTPRE	SPOCK2	XPNPEP1
APOC1	CBS	CYP2C18	GBA	IL1RN	MASTL	OPN4	PVRL2	SREBF1	XPO5
APOD	CC2D2B	CYP2C19	GBF1	IL2	MAT1A	OPRL1	PZP	SREBF2	YME1L1
APOE	CCAR1	CYP2C8	GCG	IL23A	MBL2	OPRS1	QTRT1	SSBP2	ZCCHC24
APP	CCDC134	CYP2C9	GCKR	IL2RA	MCM10	OPTN	RAB7A	STAM	ZCWPW1
AR	CCDC6	CYP2D6	GDF10	IL4	MCOLN1	OR8G5	RASSF4	STAMBPL1	ZDHHC16
ARHGAP12	CCDC62	CYP2E1	GDF2	IL4R	MCPH1	P4HA1	RBM17	STH	ZEB1
ARHGAP19	CCDC7	CYP3A5	GDI2	IL6	MEF2C	PANK1	RBP4	STX1B	ZFYVE27
ARHGAP21	CCL2	CYP46A1	GEMIN4	INA	METTL10	PAPSS2	REEP3	SUFU	ZMIZ1
ARHGAP22	CCNL1	DAD1	GFAP	ING1	MGC1	PARD3	RELN	SUPV3L1	ZMPSTE24
ARL3	CCNY	DBP	GFRA1	INPP5D	MGMT	PARK2	REN	SVIL	ZMYND17
ARL5B	CD2AP	DCLRE1A	GHITM	INPP5F	MINPP1	PAX2	RET	SYNJ1	ZNF239
ARMC3	CD33	DDX20	GLRX3	INS	MIR146A	PAXIP1	RGR	SYNPO2L	ZNF248
ARMC4	CD36	DDX21	GLUD1	IPMK	MKI67	PBLD	RGS10	SYT11	ZNF25
ARNTL	CD4	DGCR8	GOLM1	ITGA8	MLXIPL	PCBD1	RGS20	TACC2	ZNF33B
ARNTL2	CD68	DHTKD1	GPA1	ITGB1	MME	PCDH11X	RHOBTB1	TACR2	ZNF365
AS3MT	CDC123	DICER1	GPAM	ITIH2	MMS19	PCDH15	RIN3	TAPBPL	ZNF438
ASAH2	CDC2	DIO1	GPR123	ITIH5	MPO	PCDH21	RIT2	TARBP2	ZNF485
ASCC1	CDH23	DIO2	GPR158	ITPRIP	MPP7	PCGF5	RORA	TARDBP	ZNF488
ASPM	CDK5RAP2	DLG5	GPX1	JAKMIP3	MRC1	PCSK9	RP11-529110.4	TBK1	ZNF608
ATAD1	CDKN2A	DLL1	GRAMD3	JMJD1C	MRPL43	PDCD4	RPP30	TCERG1L	ZNF655
ATE1	CELSR2	DLST	GRIK4	KAZALD1	MRPS16	PDE6C	RPP38	TCF7L2	
ATP5C1	CENPJ	DMBT1	GRIN2B	KCNIP2	MS	PDLIM1	RRP12	TCIRG1	
ATP5H	CEP55	DNAJC1	GRK5	KCNK18	MS4A1	PDZD8	RSU1	TCTN3	

Tabla 4.12: Lista de genes implicados en el Ansiedad (766 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA ANSIEDAD									
AANAT	CALCA	CPT1B	FMR1	GRIA2	HTR6	NBEA	NTRK3	PRL	SNAP23
ABCB1	CALCB	CREB1	GABBR1	GRIA3	HTR7	NCAM1	NTS	PRLR	SNAP25
ACCN1	CALCOCO1	CREM	GABBR2	GRIA4	HTT	NCAM2	NTSR1	PSS	SNAP29
ACCN2	CAMK1	CRH	GABRA1	GRID2	IGKV2D-29	NEUROD1	NTSR2	PTK7	SNAP91
ACE	CAMKK2	CRHBP	GABRA2	GRIK1	IKBKE	NEUROD2	OFCC1	PTN	SNAPC2
ACHE	CARTPT	CRHR1	GABRA3	GRIK2	IL10	NEUROD4	OGG1	PTPRD	SOD2
ACTN2	CCK	CRHR2	GABRA5	GRIK3	IL19	NEUROD6	OLIG1	PVALB	SST
ADA	CCKAR	CRIPT	GABRA6	GRIK4	IL1B	NEUROG1	OLIG2	PYY	SSTR1
ADCYAP1	CCKBR	CTNND2	GABRB1	GRIK5	IMMP2L	NFKBIL1	OPRD1	RAPGEF4	SSTR2
ADCYAP1R1	CCL2	CYP2C19	GABRB2	GRIN2A	INHBA	NGF	OPRK1	RELN	SSTR3
ADH1B	CDH2	CYP2D6	GABRB3	GRIN2B	INPP1	NGFR	OPRM1	RGS2	SSTR4
ADORA1	CDH20	DAOA	GABRD	GRIN3A	KCNN3	NKX2-1	OSM	RGS7	SV2A
ADORA2A	CDH9	DBH	GABRE	GRIPI	KDM4C	NLGN1	OXT	RORA	SYN1
ADORA2B	CELSR3	DBI	GABRG1	GRILF1	KIT	NLGN2	OXTR	RSP04	TAC1
ADORA3	CHAT	DDC	GABRG2	GRM2	KNG1	NOS1	P2RX4	S100B	TAC3
ADRA1A	CHRM1	DEFA1	GABRG3	GRM3	L1CAM	NOS1AP	P2RX7	SDC2	TACR1
ADRA1B	CHRM2	DGKH	GABRP	GRM4	LBXCOR1	NOS2	P2RY11	SDK2	TACR2
ADRA1D	CHRM3	DISC1	GABRQ	GRM5	LDHA	NOS2P1	PAH	SERPINA6	TBCD
ADRA2A	CHRM5	DISP1	GABRR1	GRM6	LDHB	NOS3	PBX1	SETD3	TFPI11
ADRB1	CHRNA1	DLG1	GABRR2	GRM7	LDLRAD3	NPPA	PCDH10	SGCE	THAP1
ADRB2	CHRNA2	DLG2	GABRR3	GRP	LEP	NPPB	PDE4B	SHBG	TMEM132D
ADRBK2	CHRNA5	DLG3	GAD1	GRPR	LEPR	NPPC	PDE4D	SHMT1	TMEM132E
AGT	CHRNA6	DLGAP1	GAD2	HCN4	LHCGR	NPR1	PDXK	SHMT2	TMEM98
AGTR1	CHRNA7	DLGAP2	GAL	HCRT1	LIF	NPR2	PDYN	SLA	TNF
AKAP9	CHRN1	DLGAP3	GALR1	HCRT2	LMX1A	NPR3	PENK	SLC17A6	TOR1A
ALDH2	CHRN2	DLGAP4	GALR2	HLA-B	LOC100270680	NPS	PER2	SLC17A7	TPH1
ALDH5A1	CHRN3	DNM3	GALR3	HLA-DQB1	LOC727677	NPSR1	PER3	SLC18A1	TPH2
ANKK1	CHRN4	DNMT1	GCH1	HLA-DRB1	LRRCC8E	NPY	PGR	SLC1A1	TRA@
ANKS1B	CHRNA7	DNMT3A	GDF2	HLA-DRB4	LSAMP	NPY1R	PICALM	SLC1A2	TRH
ANO2	CHRNA8	DNMT3B	GDNF	HOMER1	LYN	NPY2R	PICK1	SLC1A3	TRHR
APEX1	CHRNA9	DRD1	GHRH	HOMER2	MAGI2	NPY5R	PIK3CG	SLC1A4	TRIM32
APOE	CLOCK	DRD2	GHRHR	HOXA1	MALAT1	NR3C1	PKP1	SLC1A6	TRPM7
ARNTL	CLU	DRD3	GHRL	HTR1A	MANEA	NR3C2	PLCB4	SLC1A7	TSC2
ASB13	CNR1	DRD4	GLO1	HTR1B	MAOA	NRCAM	PLCD1	SLC22A3	TSPO
ASTN1	CNTF	DRD5	GLRA1	HTR1D	MAOB	NRG1	PLCD4	SLC5A4	UBE3A
ASTN2	CNTFR	DTNBP1	GLRA2	HTR1E	MAP2K5	NRG2	PLCG1	SLC6A1	UCN
ATP10A	CNTN1	EFHC2	GLRA3	HTR1F	MAP2K7	NRG3	PLCG2	SLC6A11	UCP2
AUTS2	CNTN2	EFNA5	GLRB	HTR2A	MBL2	NRP1	PLD1	SLC6A12	UHRF1BP1
AVP	CNTN3	EGF	GMFB	HTR2B	MDD1	NRXN1	PLD2	SLC6A13	VIP
AVPR1A	CNTN5	EGFR	GNB3	HTR2C	MEIS1	NRXN2	PLEKHG1	SLC6A2	VIPR1
AVPR1B	CNTN6	ERCC2	GNRH1	HTR3A	MEIS2	NRXN3	PMCH	SLC6A3	VIPR2
AVPR2	CNTNAP1	ERCC5	GNRH2	HTR3B	MIR22	NSF	PNMT	SLC6A4	XRCC1
BDKRB1	CNTNAP2	ESR1	GNRHR	HTR3C	MIR4717	NSUN4	POMC	SLC6A5	XRCC3
BDKRB2	COMT	ESR2	GNRHR2	HTR3D	MIR491	NTF3	PON1	SLC6A9	
BDNF	COMT	FAAH	GPC6	HTR3E	MOG	NTF4	PPP1R1B	SLITRK1	
BTBD9	CORT	FAIM2	GPX1	HTR4	MTHFR	NTRK1	PREB	SLITRK5	
CACNA1C	CPE	FKBP5	GRIA1	HTR5A	NANOGP8	NTRK2	PRKCA	SLTM	

Tabla 4.13: Lista de genes implicados en el Demencia Senil (971 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA DEMENCIA SENIL									
A2M	AVP1	CHRN2	DNMT3B	GSTO1	KIAA1128	MTPAP	PILRA	SEC23IP	THNSL1
A2MP	BACE1	CHST3	DNTT	GSTO2	KIAA1267	MTR	PILRB	SEC31B	TIA1
ABCA1	BACE2	CHUK	DOCK1	GSTP1	KIAA1279	MTRR	PIN1	SEC61A2	TLL2
ABCA2	BAG1	CISD1	DDP6	GSTT1	KIAA1462	MX1	PINK1	SELENBP1	TLR2
ABCA7	BAG3	CLDN17	DRD1	GTPBP4	KIAA1598	MX1	PIP4K2A	SELP	TLR3
ABCB1	BCHE	CLOCK	DRD2	H2AFY2	KIF11	MYO3A	PITRM1	SEMA3A	TLR4
ABCC2	BDNF	CLRN3	DRD3	HABP2	KIF20B	MYOF	PKD2L1	SEMA4G	TM9SF3
ABCC9	BECN1	CLU	DROSHA	HARS	KIF24	MYPN	PLA2G4A	SEPHS1	TMEM106B
ABCG1	BEND7	CLU	DUSP13	HECTD2	KIF5B	MYST4	PLAU	SERPINA1	TMEM26
ABCG2	BICC1	CNN2	DUSP5	HERC4	KIN	NARS2	PLCE1	SERPINA3	TMEM63C
ABI1	BIN1	CNNM1	DYDC1	HEXA	KL	NAT2	PLCG2	SETX	TNF
ABI3	BLNK	CNNM2	DYDC2	HFE	KLC1	NCAPD2	PLCXD3	SFTPA1	TNIK
ABLIM1	BLOC1S3	CNTN5	DYSF	HGS	KLF6	NCOA4	PLD3	SFTPA2	TNKS2

ACADSB	BMPR1A	CNTNAP2	ECD	HHEX	KLHL1AS	NCSTN	PLTP	SFTPD	TOM1L2
ACAT1	BRWD2	CNTNAP5	ECE1	HIF1AN	KNDC1	ND1	PLXDC2	SFXN2	TOMM40
ACAT2	BTAF1	COBL	ECHDC3	HIP1R	KNS2	ND4	PLXNA4	SFXN4	TP53
ACBD5	BTBD16	COBLL1	EGFR	HIST1H1C	LAMA1	ND5	PNLIP	SGMS1	TP73
ACE	BTNL2	COG2	EIF2B2	HK1	LAMC2	NDST2	PNLIPRP1	SGPL1	TPPP
ACF	BTRC	COL13A1	EIF2C1	HKDC1	LCAT	NEBL	PNLIPRP2	SIGMAR1	TRDMT1
ACSL5	C10ORF10	COL17A1	EIF2C2	HLA-A	LDB1	NEDD9	PNMT	SIRT1	TREM1
ACTA2	C10ORF107	COL25A1	EIF3A	HLA-DQA2	LDB3	NEFL	POLE4	SIRT3	TREM2
ADAM10	C10ORF11	COMT	EIF4EBP2	HLA-DRA	LDLR	NEGR1	POLG	SLC10A2	TREML2
ADAM12	C10ORF119	COMTD1	ENTPD1	HLA-DRB1	LEP	NEK1	POLL	SLC16A12	TREX1
ADAM17	C10ORF125	COX2	EPC1	HLA-DRB5	LEPR	NET1	POLR3A	SLC16A9	TRIM21
ADAM8	C10ORF129	COX8A	EPC2	HMGR	LG11	NEURL	PON1	SLC18A2	TRIM35
ADAMTS14	C10ORF2	CPEB3	EPHA1	HNRNPA1	LHFP	NFATC4	PON2	SLC18A3	TRIM8
ADARB2	C10ORF25	CPN1	ESR1	HNRNPA2B1	LHPP	NFKB2	PON3	SLC24A3	TRNK
ADD3	C10ORF26	CPXM2	EXOC3L2	HNRNPA3	LIPA	NHLRC2	PPARG	SLC24A4	TRUB1
ADH1B	C10ORF27	CR1	EXOC4	HNRNPF	LIPC	NIPA1	PPARGC1A	SLC25A16	TSHZ1
ADH1C	C10ORF28	CREM	EXOC6	HNRNPH3	LIPF	NKX2-3	PPIF	SLC25A28	TSPAN15
ADK	C10ORF33	CRH	EXOSC1	HPCAL1	LIPG	NLRP1	PPIG	SLC25A4	TSPO
ADRA1A	C10ORF35	CRP	F2	HPS1	LMAN1	NOC3L	PPP1R3C	SLC27A2	TTC18
ADRA2A	C10ORF4	CRTAC1	F5	HPS6	LMNA	NODAL	PPP2R2B	SLC29A3	TTC3
AFAP1L2	C10ORF57	CRYAB	FAM107B	HPSE2	LOC100129500	NOLC1	PPRC1	SLC2A9	TTR
AGT	C10ORF59	CSF1R	FAM13C	HS3ST1	LOXL4	NOP56	PRDX3	SLC32A1	TUBA4A
AIF1	C10ORF68	CSF2	FAM171A2	HSPA14	LPL	NOS1	PRF1	SLC39A12	TXNDC3
AIFM1	C10ORF72	CSGALNACT2	FAM178A	HSPB2	LRAT	NOS1AP	PRG1	SLC6A3	TXNL1
AKAP9	C10ORF76	CSMD1	FAS	HTR2A	LRIT1	NOS3	PRKQC	SLC6A4	TYMS
AKR1A1	C10ORF78	CST3	FBXO18	HTR2C	LRP1	NOTCH1	PRKDC	SLIT1	TYROBP
AKR1B1	C10ORF79	CSTF2T	FCGR1A	HTR7	LRPAP1	NOTCH3	PRKG1	SLK	TYSD1
AKR1C1	C10ORF84	CTBP2	FERMT2	HTRA1	LRRC2	NOTCH3	PRMT1	SMC3	UBAP1
AKR1C4	C10ORF92	CTNNA2	FGFR2	HTT	LRRC20	NPAS2	PRMT3	SMN1	UBAP2
AKR1CL2	C6ORF10	CTNNA3	FLJ44653	IDE	LRRC37A	NPC1	PRMT8	SMN2	UBE2D1
AKT1	C7ORF49	CTNND2	FLNC	IDI2	LRRC4C	NPC2	PRND	SMNDC1	UBE2E1
AKT1S1	C9ORF72	CTSC	FMR1	IFIT1	LRRK2	NPFFR1	PRNP	SMPD1	UBE2I
ALAD	CA1	CTSD	FOXG1	IFIT2	LRRTM3	NPY	PRNT	SMUG1	UBE2N
ALDH18A1	CACNA1A	CTSD	FOXO1	IFIT3	LTA	NQO1	PRPF18	SNCA	UBE2Q1
ALDH1B1	CACNA1C	CTSF	FOXO3	IFIT5	LUZP2	NR3C2	PRS	SNX1	UBE2Z
ALDH2	CACNB2	CTXN3	FOXP2	IFNG	LZTS2	NR4A2	PSAP	SNX3	UBE4A
ALOX5	CALHM1	CUBN	FRAP1	IFNK	MAD2L1BP	NRAP	PSD	SNX31	UBQLN1
ANG	CALHM2	CUEDC2	FRAT1	IGF1	MAGI2	NRG1	PSD2	SOD1	UBQLN2
ANK3	CALHM3	CUGBP2	FRMD4A	IGF1R	MAOA	NRG3	PSEN1	SOD2	UCP2
ANKK1	CALML3	CUL2	FRMD6	IGFALS	MAOB	NRP1	PSEN2	SORBS1	UCP3
ANKRD2	CALY	CWF19L1	FRMPD2	IGFBP3	MAP3K8	NSF	PSRC1	SORCS1	UNC13A
ANKRD22	CAMK1D	CXCL10	FTL	IGHG3	MAPK6PS1	NT3	PTEN	SORCS2	UNC13C
ANKRD30A	CAMK2G	CXCL12	FTO	IL10	MAPT	NT5C2	PTGS2	SORCS3	UNC5B
ANUBL1	CASP7	CXCL9	FUS	IL12A	MAPT	NTM	PTK2B	SORL1	UNC5C
ANXA11	CASR	CXCR4	GAB2	IL12B	MARCH4	NUDT13	PTPLA	SORT1	UPF2
ANXA7	CASS4	CYP17A1	GABRB2	IL15RA	MARCH8	OBFC1	PTPRA	SP4	USP54
AP3M1	CBARA1	CYP19A1	GAD2	IL18	MARK4	OGDHL	PTPRE	SPAG6	VCAN
APBB1IP	CBS	CYP1A1	GALNAC4S-6ST	IL1A	MASP2	OLAH	PVRL2	SPAST	VCL
APBB2	CC2D2B	CYP26A1	GALNT2	IL1B	MASTL	OLR1	PZP	SPOCK2	VCP
APH1A	CCAR1	CYP26C1	GALNT7	IL1R1	MAT1A	OPN4	QTRT1	SPP1	VDAC2
APOA1	CCDC134	CYP27A1	GAPDH	IL1RN	MATR3	OPRL1	RAB38	SPRN	VDR
APOA2	CCDC6	CYP2C18	GAPDHS	IL2	MBL2	OPRS1	RAB7A	SQSTM1	VEGFA
APOB	CCDC62	CYP2C19	GBA	IL23A	MCM10	OPTN	RARB	SREBF1	VPS13C
APOC1	CCDC7	CYP2C8	GBF1	IL2RA	MCOLN1	OR8G5	RASA2	SREBF2	VPS35
APOD	CCL2	CYP2C9	GCG	IL4	MCPH1	P4HA1	RASSF4	SSBP2	VSIG2
APOE	CCL8	CYP2D6	GCKR	IL4R	MEF2C	PANK1	RBM17	STAM	VSNL1
APP	CCNF	CYP2E1	GDF10	IL6	MEFV	PAPSS2	RBP4	STAMBPL1	VTI1A
AR	CCNL1	CYP3A5	GDF2	IL6	METTL10	PARD3	REEP3	STH	VWA2
ARHGAP12	CCNY	CYP46A1	GD12	INA	MFSD8	PARK2	RELN	STMN2	WAPAL
ARHGAP19	CD2AP	CYP4X1	GEMIN4	ING1	MGC1	PARK7	REN	STX1B	WDFY4
ARHGAP21	CD33	DAD1	GFAP	INPP5D	MGMT	PAX2	RET	SUFU	WNT8B
ARHGAP22	CD36	DAPK1	GFRA1	INPP5F	MINPP1	PAXIP1	RGR	SUPV3L1	XPNPEP1
ARHGAP35	CD4	DBP	GFRA2	INS	MIR146A	PBLD	RGS10	SVIL	XPO5
ARL3	CD68	DCDC2	GHITM	IPMK	MK167	PCBD1	RGS14	SYNJ1	YME1L1
ARL5B	CD70	DCLRE1A	GLA	IRF7	MLXIPL	PCDH11X	RGS20	SYNPO2L	YWHAB
ARMC3	CDC123	DCTN1	GLDC	ITGA8	MME	PCDH15	RHOBTB1	SYT11	YWHAH
ARMC4	CDC2	DCUN1D1	GLRX3	ITGB1	MMS19	PCDH21	RIN3	TACC2	ZBTB38
ARNTL	CDH23	DDX20	GLUD1	ITIH2	MOBK2B	PCGF5	RIT2	TACR2	ZCCHC24
ARNTL2	CDK5RAP2	DDX21	GOLM1	ITIH5	MOBP	PCSK9	RNF213	TAPBPL	ZCWPW1
AS3MT	CDKN2A	DGCR8	GPAA1	ITPRIP	MPO	PDCD4	RORA	TARB2	ZDHHC16

ASAH2	CELSR2	DHTKD1	GPAM	JAG1	MPP7	PDE6C	RP11-529I10.4	TARDBP	ZEB1
ASCC1	CENPJ	DHX58	GPR123	JAKMIP3	MRC1	PDLIM1	RPP30	TBK1	ZFYVE27
ASL	CEP55	DICER1	GPR158	JMJD1C	MRPL43	PDZD8	RPP38	TCERG1L	ZMIZ1
ASPM	CETP	DIO1	GPX1	KAZALD1	MRPS16	PEBP4	RRP12	TCF7L2	ZMPSTE24
ATAD1	CH25H	DIO2	GRAMD3	KCNIP2	MS	PFKFB3	RSU1	TCIRG1	ZMYND17
ATE1	CHAT	DLG5	GRIK4	KCNK18	MS4A1	PFKP	RTKN2	TCTN3	ZNF239
ATP5C1	CHCHD10	DLL1	GRIN2B	KCNK3	MS4A4A	PFN1	RUFY1	TDRD1	ZNF248
ATP5H	CHCHD2	DLST	GRK5	KCNMA1	MS4A4E	PGBD3	RUFY2	TECTB	ZNF25
ATP6V1H	CHD2	DMBT1	GRM8	KCNMB2	MS4A6A	PHYH	RYR3	TET1	ZNF33B
ATP8B4	CHI3L1	DNAJC1	GRN	KCTD2	MS4A6E	PHYHIPL	SAMD8	TET2	ZNF365
ATPAF2	CHMP2B	DNAJC12	GSK3B	KIAA0196	MSRB2	PI4K2A	SAR1A	TF	ZNF438
ATRNL1	CHMP5	DNM2	GSTK1	KIAA0319	MTHFD1L	PICALM	SCARB1	TFAM	ZNF485
ATXN2	CHN2	DNMBP	GSTM1	KIAA0913	MTHFR	PICK1	SCD	TGFB1	ZNF488
ATXN8OS	CHRNA4	DNMT3A	GSTM3	KIAA1033	MTMR7	PIK3AP1	SDS	THBS4	ZNF608
									ZNF655

Tabla 4.14: Lista de genes implicados en a Diskinesia Tardía (29 genes)

GENES IMPLICADOS EN LA DISKINESIA TARDÍA									
ATP13A2	CLCN1	DRD3	GRIN2B	HTR2C	MAOA	MR1	PINK1	SLC2A1	
BDNF	COMT	GBA	GSTP1	ICCA	MAOB	MTHFR	PNKD	SLC6A3	
BDNF	DRD2	GPX1	HTR2A	LRRK2	MET	OPRM1	PRRT2	SLC6A4	
								SOD2	

Tabla 4.15: Lista de genes implicados en la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo (141 genes).

GENES IMPLICADOS EN LA ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA DEL DESARROLLO									
AARS1	BFNS1	CPLX1	FGF12	GNAO1	KCNT1	NEUROD2	PNKP	SLC1A2	UBA5
ACCIID	CACNA1A	CSNK1G1	FGF13	GOT2	KCNT2	NHS	PPP3CA	SLC25A12	UGDH
ACTL6B	CACNA1E	CUX2	FIME	GRIN1	KPNA7	NHS	PTPN23	SLC25A22	UGP2
ADAM22	CAD	CYFIP2	FRRS1L	GRIN2B	LISX2	NSF	RHOBTB2	SLC35A2	WVVOX
ALG13	CAMK2G	DALRD3	GABBR2	GRIN2D	MCAHS2	NTRK2	RNF13	SMC1A	YOBELN
AP2M1	CASGID	DENND5A	GABRA1	GUF1	MCAHS4	OGDHL	RTT	SORCS3	YWHAG
AP3B2	CBL	DMXL2	GABRA2	HCN1	MCSZ	PACS2	SCAR12	SPTAN1	
ARHGEF9	CDG1A	DNM1	GABRA5	HKPX1	MDH1	PARS2	SCN1A	SRTD21	
ARV1	CDG2M	DOCK7	GABRB1	HNRNPU	MDH2	PCDH19	SCN1B	ST3GAL3	
ARX	CDK19	DRV1	GABRB2	IDDSSAD	MRD38	PHACTR1	SCN2A	STXBP1	
ATP1A2	CDKL5	EA9	GABRB3	IDH3A	MRD60	PIGA	SCN3A	SYNJ1	
ATP1A3	CDLS2	EEF1A2	GABRG2	ITPA	NAPB	PIGB	SCN8A	SZT2	
ATP6V1A	CELF2	ELFN1	GAD1	KCNA2	NECAP1	PIGP	SIK1	TBC1D24	
BFIS3	CHD2	FBXO28	GEFSP10	KCNB1	NEDBASS	PIGS	SLC12A5	TRAK1	
BFIS5	CNPY3	FFEVF4	GLS	KCNQ2	NEDIM	PLCB1	SLC13A5	TRPM3	

4.2 Análisis de agrupamiento.

Para poder establecer la relación entre las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico con la Encefalopatía Epiléptica Infantil, que incluye al gen STXBP1, se llevó a cabo un análisis de agrupamiento con el que se obtuvo un dendrograma de enfermedades basado en genes (Figura 4.1). Se pueden observar 3 grandes grupos principales y se muestran la Epilepsia del lóbulo temporal y el Síndrome de Angelman como enfermedades con menor relación.

Además, observamos que la Encefalopatía Epiléptica Infantil se muestra dentro de uno de los grupos, junto a la Encefalopatía Hepática.

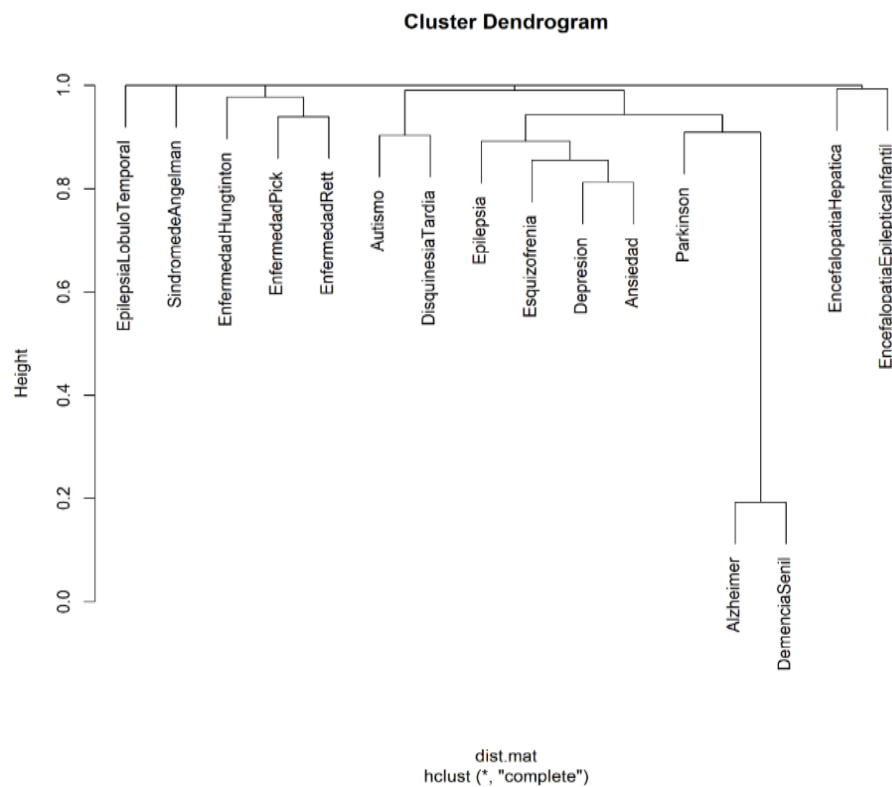


Figura 4.1: Dendrograma basado en los genes presentes en las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico, además de la Encefalopatía Epiléptica Infantil.

4.3 Análisis de enriquecimiento funcional.

De las 12 enfermedades obtenidas para la realización del dendrograma, sólo 8 generaron resultados en g:profiler, con el uso de la herramienta g:GOST: Epilepsia, Autismo, Esquizofrenia, Depresión, Alzheimer, Ansiedad, Enfermedad de Huntington y la DEE. Los resultados obtenidos para los genes implicados en todas estas enfermedades se representaron en un diagrama de Manhattan, con el que podemos observar de manera gráfica la distribución de los procesos funcionales y la influencia de los genes sobre ellos. Además de los diagramas, también pueden obtenerse tablas con los resultados detallados de cada una de las funciones en las que participan los genes implicados sobre aquellos procesos en los que participa el GABA, tal y como se indica a continuación.

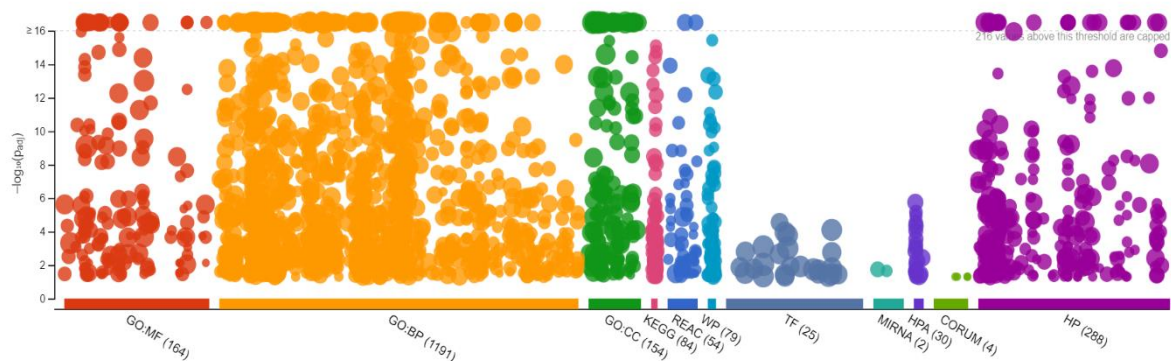


Figura 4.2: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la Epilepsia obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.16: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la Epilepsia clasificadas en función de los grandes grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la Epilepsia	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
	Actividad del canal de iones cloruro dependiente de GABA
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
KEGG	Sinapsis GABAérgica
REAC	Activación del receptor GABA
	Síntesis, liberación, reciclaje y degradación del GABA
WP	Señalización del receptor GABA
	Regulación del proBDNF y mBDNF en la neurotransmisión GABA
CORUM	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRD)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)

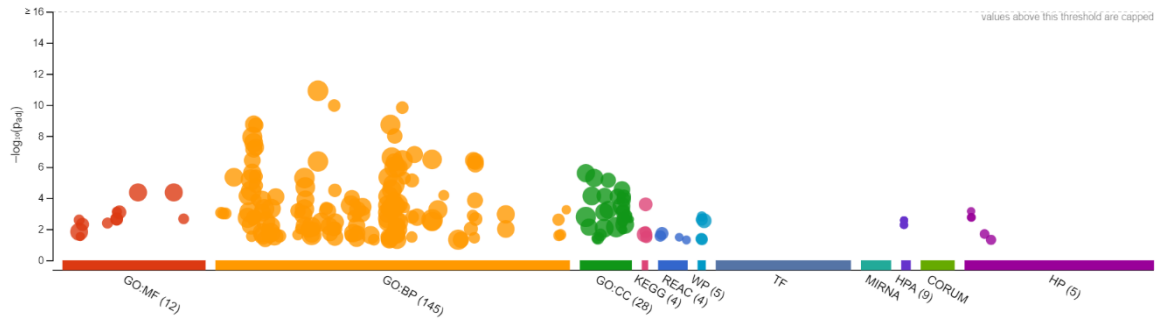


Figura 4.3: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los afectados en el Autismo, obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.17: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en el Autismo clasificadas en función de los grandes grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en el Autismo	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
	Actividad del canal de iones cloruro dependiente de GABA
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
	Sinapsis simétrica, GABAérgica e inhibitoria
WP	Señalización del receptor GABA

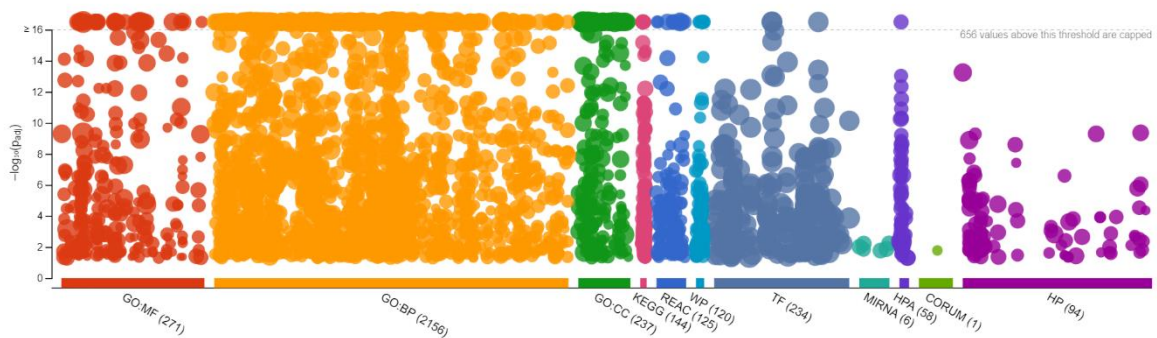


Figura 4.4: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la Esquizofrenia, obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.18: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la Esquizofrenia clasificadas en función de los grandes grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la Esquizofrenia	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
	Actividad del canal de iones cloruro dependiente de GABA
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
KEGG	Sinapsis GABAérgica
REAC	Activación del receptor GABA
	Síntesis, liberación, recogida y degradación del GABA
WP	Señalización del receptor GABA
	Regulación del proBDNF y mBDNF en la neurotransmisión GABA

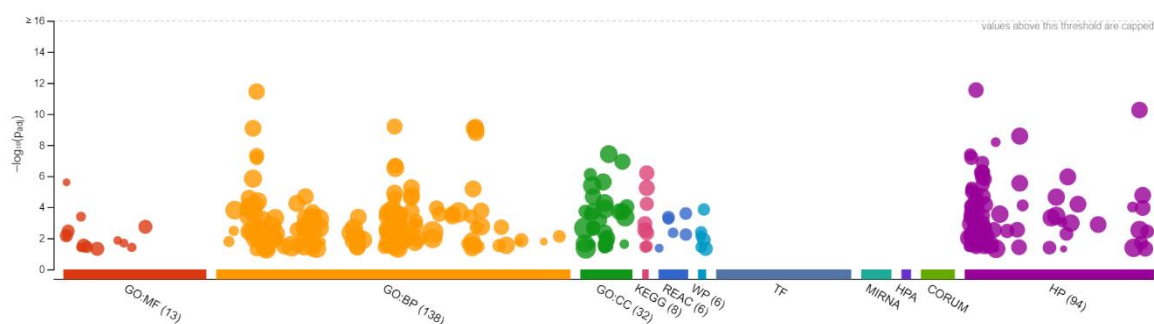


Figura 4.5: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la Enfermedad de Huntington, obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.19: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la Enfermedad de Huntington clasificadas en función de los grandes grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la Enfermedad de Huntington	
GO:BP	Regulación de la transmisión sináptica GABAérgica
	Transmisión sináptica GABAérgica

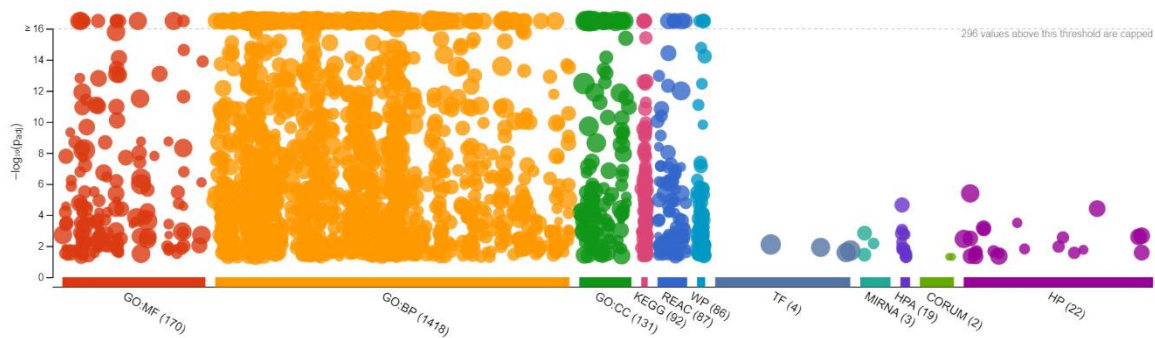


Figura 4.6: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la Depresión, obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.20: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la Depresión clasificadas en función de los grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la Depresión	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
KEGG	Sinapsis GABAérgica
REAC	Activación del receptor GABA
	Activación del receptor GABA B
	Activación de los receptores GABA B
WP	Señalización del receptor GABA
	Regulación del proBDNF y mBDNF en la neurotransmisión GABA

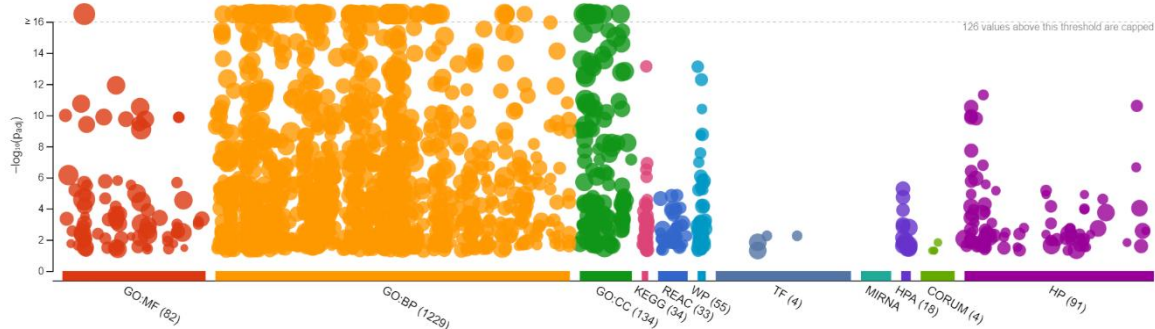


Figura 4.7: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en el Alzheimer obtenido mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.21: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en el Alzheimer clasificadas en función de los grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en el Alzheimer	
HP	Concentración del GABA circulante disminuida
	Concentración de GABA circulante anormal

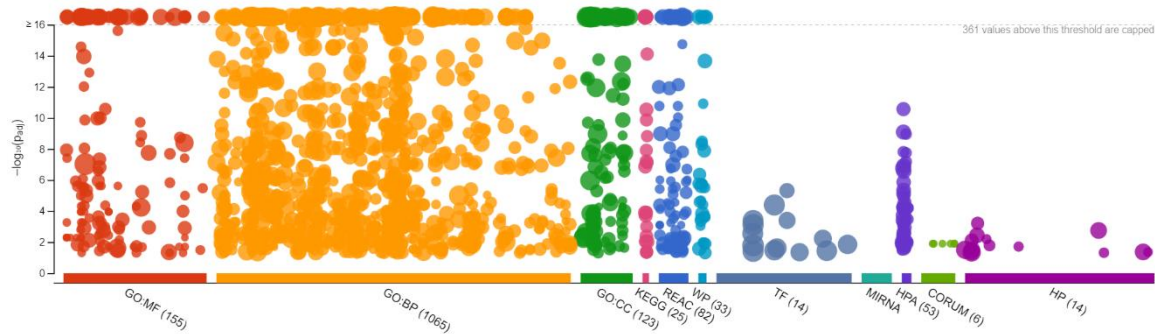


Figura 4.8: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la Ansiedad obtenidos mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.22: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la Ansiedad clasificadas en función de los grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la Ansiedad	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
	Actividad del canal de iones cloruro dependiente de GABA
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
KEGG	Sinapsis GABAérgica
REAC	Activación del receptor GABA
	Síntesis, liberación, reciclaje y degradación del GABA
WP	Señalización del receptor GABA
	Regulación del proBDNF y mBDNF en la neurotransmisión GABA
CORUM	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRD)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)

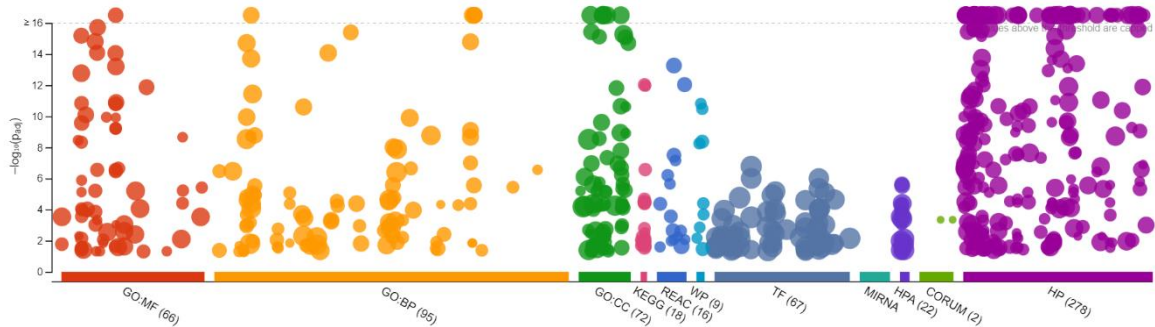


Figura 4.9: Diagrama de Manhattan del análisis de enriquecimiento funcional para los genes afectados en la DEE obtenidos mediante la plataforma computacional g:Profiler. Código de color: GO:MF (Función molecular, en rojo), GO:BP (Proceso biológico, en naranja), GO: CC (Componente celular, en verde), KEGG (En rosa), REAC (Reactoma, en azul oscuro), WP (WikiPathways, en azul claro), TF (Transfac, en azul grisáceo), MIRNA (MirTarBase, en azul celeste), HPA (En morado), CORUM (En verde claro) y HP (Ontología del fenotipo humano, en lila).

Tabla 4.23: Funciones que se ven afectadas por los genes incluidos en la DEE clasificadas en función de los grupos generales.

Funciones del sistema GABAérgico afectadas en la DEE	
GO:MF	Actividad del receptor GABA
	Actividad del receptor GABA-A
	Actividad del canal de iones cloruro dependiente de GABA
GO:BP	Transmisión sináptica GABAérgica
GO:CC	Complejo del receptor GABA
	Complejo del receptor GABA-A
	Sinapsis GABAérgica
KEGG	Sinapsis GABAérgica
REAC	Activación del receptor GABA
WP	Señalización del receptor GABA
	Regulación del proBDNF y mBDNF en la neurotransmisión GABA
CORUM	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRD)
	Receptor GABA-A (GABRA1, GABRB2, GABRG2)

4.4 Diagrama de Venn para la visualización de las intersecciones entre enfermedades.

Tras la obtención de las listas de genes de cada una de las enfermedades, se procedió a la visualización de las posibles intersecciones de las mismas a través de un diagrama de Venn, para ello se utilizó la herramienta Venny 2.1.0 (<https://bioinfoqp.cnb.csic.es/tools/venny/>).

Debido a que en algunas listas el número de genes era reducido, se mezclaron algunas para que de esta manera se obtuviera mejor resultado, esto sucedió con el Autismo, la enfermedad de Huntington y el Alzheimer.

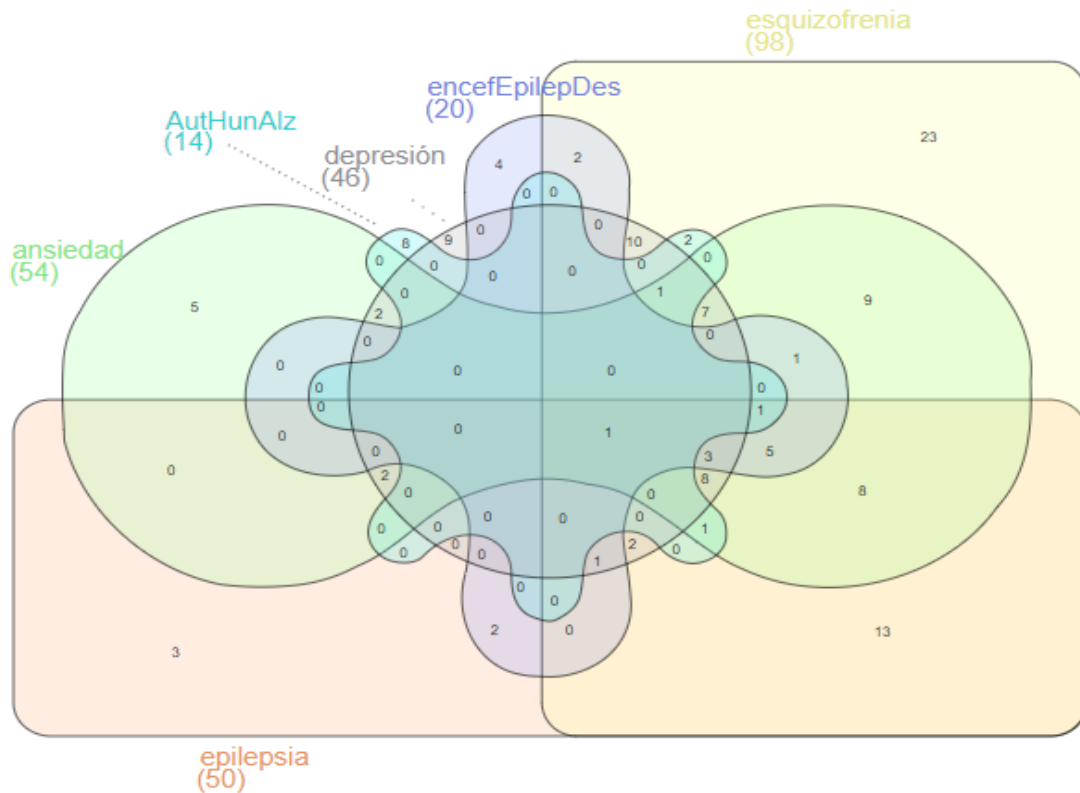


Figura 4.10: Diagrama de Venn para la visualización de las intersecciones genéticas entre enfermedades.

Tabla 4.24: Listas de genes coincidentes entre enfermedades obtenidas a partir del diagrama de Venn.

Intersecciones entre enfermedades	
Enfermedades	Listas de genes coincidentes
Epilepsia	KCNJ6,KCNJ9,PRKCB
Esquizofrenia	ACAN,ALDH9A1,ATP2B1,ATP2B2,BSN,CACNA1B,CP LX1,CSPG5,DAG1,GAP43,GLS2,GNAI2,HSPA8,LRRT M1,LRRTM2,NLGN4Y,NPTN,PIK3CB,PRKACG,PTPR O,RIMS1,ROCK1,SHC1
Depresión	ADCY4,ADCY5,ADCY6,ADCY7,DRD1,GABRA3,LRFN 5,PCDH17,PRKCG
Ansiedad	EFNA5,GABRR3,GLRB,PIK3CG,PLCG1
Autismo + Enfermedad de Huntington + Alzheimer [AutHunAlz]	ADORA2A,HAP1,NPY5R,APP,HFE,MPO,NOS3,PLAU
Encefalopatía epiléptica del desarrollo	STXBP1,TRAK1,GNAO1,AP2M1
Esquizofrenia y AutHunAlz	NLGN3,NLGN4X
Esquizofrenia y Ansiedad	CNTN5,DRD1,GABRG1,GABRR1,NLGN2,PRKCA,SL C6A12,SLC6A13,SLITRK1
Epilepsia y Esquizofrenia	ABAT,CLCN3,GABARAP,GABRA4,GLUL,KCNJ10,KC NJ3,PIK3CA,PTEN,RHOA,STX1A,SYT1,VAMP2

Esquizofrenia y Depresión	ADCY1,ADCY2,ADCY3,ADCY8,CDH10,ERBB4,GPHN,MDGA1,PCLO,STAT3
Depresión y Ansiedad	GABRQ,NGFR
Epilepsia y Esquizofrenia y Ansiedad	ALDH5A1,GABBR1,GABRR2,GAD2,NRXN3,SLC6A11,SNAP25,SV2A
Epilepsia y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	ARHGEF9,PLCB1
Epilepsia y Esquizofrenia y Depresión y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	CACNA1A
Epilepsia y Esquizofrenia y Ansiedad y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	GABBR2,GABRA1,GABRA2,GABRB1,GABRB2
Esquizofrenia y Ansiedad y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	NSF
Epilepsia y Esquizofrenia y Depresión y Ansiedad y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	GABRG2,GAD1,NTRK2
Epilepsia y Esquizofrenia y Ansiedad y AuthunAlz	GABRG3
Epilepsia y Esquizofrenia y Depresión y Ansiedad y Encefalopatía epiléptica del desarrollo y AunHunAlz	GABRB3
Epilepsia y Esquizofrenia y Ansiedad y Encefalopatía epiléptica del desarrollo y AuTHunAlz	GABRA5
Esquizofrenia y Depresión y Ansiedad y AuthunAlz	CNR1
Esquizofrenia y Encefalopatía epiléptica del desarrollo	GLS,SLC12A5
Epilepsia y Depresión y Ansiedad	GABRE,SLC6A1
Esquizofrenia y Depresión y Ansiedad	ADRA1A,ADRA2A,CREB1,CREM,DRD3,GABRP,GNB3
Esquizofrenia y Epilepsia y Depresión y Ansiedad	BDNF,CACNA1C,DRD2,GABRA3,GABRA6,GABRD,NRG1,NRXN1
Epilepsia y Esquizofrenia y Depresión	ADCY9,CACNA1D

4.5 Redes de asociación entre genes comunes por cluster.

Para la realización de las redes de asociación, se escogieron sólo aquellas listas de genes coincidentes obtenidas a partir del diagrama de Venn en las que aparecieran tres o más enfermedades coincidentes. Las redes obtenidas se analizaron en función de los parámetros '*Betweenness*' y '*Degree*', es decir, a partir del grado de intermediación y de conectividad respectivamente.

Con Cytoscape se generaron nuevos análisis a partir de las redes obtenidas. Centrándonos en las columnas de *betweenness* y *degree*, se obtuvieron aquellos genes que más se presentaban entre las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico; esto es, los biomarcadores generales a estas enfermedades.

Para ello, se exportaron los datos desde Cytoscape a una tabla Excel. De la columna de *Betweenness* se obtuvo la media y la desviación típica y se sumó. Por otro lado, de la columna de *Degree* también se obtuvo la media y la desviación típica. A partir de los resultados se escogieron aquellos genes de la columna 'Gene name' que se encontraban tanto por encima de la media más la desviación típica de la columna *Betweenness* y que se encontraban por encima de la media más la desviación típica de la columna *Degree*, de manera simultánea. Estos valores son para *Degree*, por encima de 55 y para *Betweenness* por encima de 0,02. Aquellos biomarcadores comunes obtenidos se observan en la Tabla 4.25.

Tabla 4.25: Biomarcadores obtenidos junto con los datos de Degree y Betweenness.

Degree	Betweenness	Biomarcadores obtenidos
83	0,0415	GABRA1
74	0,0242	GABRB3
81	0,0212	GABRG2
63	0,0230	SNAP25
18	0,0191	NRXN1

Tras la obtención de los biomarcadores, se exportó la lista a STRING para poder realizar la integración del gen STXBP1 en la misma y cuestionar si se establecía algún tipo de red entre ellos, como resultado se obtuvo:

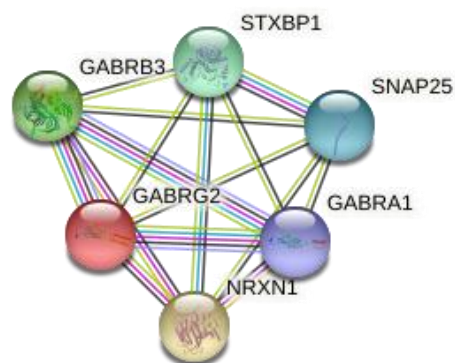


Figura 4.13: Red de asociación entre los biomarcadores comunes a las enfermedades afectadas en el sistema GABAérgico y el gen STXBP1.

4.6 Fármacos específicos para los biomarcadores comunes.

A través de la plataforma *The Drug Gene Interaction Database* (DGIdb) se obtuvieron los fármacos diana para los genes catalogados como biomarcadores comunes.

Tabla 4.26. Lista de fármacos diana para los biomarcadores GABRA1 y NRXN1.

Gen	Fármaco	Tipos de Interacción	Fuentes	Fármaco	Tipos de Interacción	Fuentes
GABRA1	THIAMY+B2:B24LAL	Na	Positivo	CHLORDIAZEPOXIDE	HCl	Positivo
	METHOHEXITAL	Antagonista	En estudio	PICROTOXIN	Bloqueador	Antagonista
	ALPRAZOLAM	Positivo	Modulador	PHENOBARBITAL	Potenciador	En estudio
	TOPIRAMATE	Agonista	Positivo	ETHCHLORVYNOL	Positivo	Modulador
	TRIAZOLAM	Potenciador	Positivo	GLUTETHIMIDE	Agonista	Positivo
	CINLAZEPAM	Potenciador	Ligando	PF-06372865	Agonista	ChEMBLInteractions
	FLUMAZENIL	Antagonista	Alostérico	THIOPENTAL	Potenciador	En estudio
	ADINAZOLAM	Potenciador	Ligando	GABOXADOL	Agonista	En estudio
	HALAZEPAM	Positivo	Modulador	BARBITAL	Potenciador	Invalidez Total Temporal
	ENFLURANE	Positivo	Modulador	SECOBARBITAL	Potenciador	En estudio
	MIDAZOLAM	HCl	Positivo	LORAZEPAM	Positivo	Modulador
	ESZOPICLONE	Potenciador	Positivo	HEXOBARBITAL	Potenciador	En estudio
	PRAZEPAM	Potenciador	Positivo	SECOBARBITAL	Na	Positivo
	TALBUTAL	Positivo	Modulador	ETOMIDATE	Agonista	Positivo
	QUAZEPAM	Positivo	Modulador	CLORAZEPIC	Ácido	Positivo
	MEPROBAMATE	Agonista	Positivo	BUTABARBITAL	Na	Positivo
	FLUDIAZEPAM	Potenciador	En estudio	PENTOBARBITAL	Na	Positivo
	SEVOFLURANE	Positivo	Modulador	RESEQUINIL	Inverso	Agonista
	BICUCULLINE	Antagonista	Doppler Transcraneal	METHOHEXITAL	Na	Positivo
	INDIPLON	Positivo	Modulador	CLORAZEPATE	K 2+	Positivo
	ISOFLURANE	Agonista	Positivo	PROPOFOL	Positivo	Modulador
	DIAZEPAM	alostérico	Modulador	NITRAZEPAM	Potenciador	Ligando
	PENTOBARBITAL	Positivo	Modulador	BROMAZEPAM	Potenciador	Ligando
	BUTABARBITAL	Positivo	Modulador	THIOPENTAL	Na	Positivo
	MEPHOBARBITAL	Potenciador	En estudio	CLOTIAZEPAM	Potenciador	Ligando
	METHYPRYLON	Agonista	Positivo	THIOLCHOLCHICOSIDE	AntAgonistaa	Invalidez Total Temporal
	PROGABIDE	Agonista	En estudio	ALCOHOL	Agonista	Invalidez Total Temporal
	ADIPIPLON	Parcial	Agonista	THIAMYLAL	Agonista	En estudio
	ZOPICLONE	Potenciador	En estudio	OCINAPLON	alostérico	Modulador
	METHARBITAL	Potenciador	Positivo	MIDAZOLAM	Potenciador	Ligando
	METHOXYFLURANE	Agonista	Positivo	BUTETHAL	Potenciador	En estudio
	ZALEPLON	Positivo	Modulador	AMOBARBITAL	Potenciador	Invalidez Total Temporal
	DESFLURANE	Positivo	Modulador	BREXANOLONE	Positivo	Modulador
	ESTAZOLAM	Positivo	Modulador	SANDARACOPIMARIC	Ácido	
	TEMAZEPAM	Potenciador	Positivo	CHEMBL1518572		Invalidez Total Temporal
	PRIMIDONE	Positivo	Modulador	ISOPIMARIC	Ácido	
	OXAZEPAM	Positivo	Modulador	ISONIPECOTIC	Ácido	
	BUTALBITAL	Positivo	Modulador	PHENYTOIN		PharmGKB
	ZOLPIDEM	Alostérico	Modulador	AZIETOMIDATE		Doppler Transcraneal
	CLOBAZAM	Positivo	Modulador	CHEMBL2170369		Doppler Transcraneal
	LOREDIPLON	Positivo	Modulador	ACAMPROSATE	Ca	
	HALOTHANE	Positivo	Modulador	TRICLOFOS	Na	
ZOLPIDEM	TARTRATE	Positivo	CARBAMAZEPINE		PharmGKB	
FLURAZEPAM	Potenciador	Ligando	REMIMAZOLAM		En estudio	
CLONAZEPAM	alostérico	Modulador	GANAXOLONE		En estudio	
NRXN1	DULOXETINE		PharmGKB			

Tabla 4.27. Lista de fármacos diana para los biomarcadores GABRG2, GABRB3 y SNAP25.

Gen	Fármaco	Tipos de Interacción	Fuentes	Gen	Fármaco	Tipos de Interacción	Fuentes
GABRG2	ZALEPLON	Positivo	Modulador	GABRB3	CLORAZEPATE	K 2+	Positivo
	PROPOFOL	Positivo	Modulador		MIDAZOLAM	Potenciador	En Estudio
	SECOBARBITAL	Na	Positivo		METHARBITAL	Positivo	Modulador
	THIOPENTAL	Na	Positivo		QUAZEPAM	Positivo	Modulador
	DESFLURANE	Positivo	Modulador		ESTAZOLAM	Potenciador	Positivo
	ALPRAZOLAM	Positivo	Modulador		OXAZEPAM	Potenciador	Positivo
	PENTOBARBITAL	Na	Positivo		CHLORDIAZEPOXIDE	Positivo	Modulador
	ZOLPIDEM	TARTRATE	Positivo		TEMAZEPAM	Positivo	Modulador
	SEVOFLURANE	Positivo	Modulador		HALAZEPAM	Positivo	Modulador
	FLUMAZENIL	antagonista	ChemblInteractions		BUTALBITAL	Positivo	Modulador
	PENTOBARBITAL	Positivo	Modulador		PRAZEPAM	Potenciador	Positivo
	METHARBITAL	Positivo	Modulador		THIOPENTAL	SODIUM	Positivo
	METHYPRYLON	Positivo	Modulador		HALOTHANE	Positivo	Modulador
	HALOTHANE	Positivo	Modulador		CLOTIAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	NITRAZEPAM	Potenciador	TEND		CHLORDIAZEPOXIDE	HYDROCHLORIDE	Positivo
	QUAZEPAM	Positivo	Modulador		SEVOFLURANE	Positivo	Modulador
	PRAZEPAM	Potenciador	Positivo		FLUDIAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	CLORAZEPATE	K 2+	Positivo		PENTOBARBITAL	SODIUM	Positivo
	OXAZEPAM	Positivo	Modulador		PROPOFOL	Potenciador	Positivo
	ESTAZOLAM	Positivo	Modulador		BUTABARBITAL	SODIUM	Positivo
	TALBUTAL	Positivo	Modulador		NITRAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	BROMAZEPAM	Potenciador	TEND		THIAMYLAL	SODIUM	Positivo
	FLURAZEPAM	Potenciador	TEND		DESFLURANE	Positivo	Modulador
	FLUDIAZEPAM	Potenciador	TEND		ADINAZOLAM	Potenciador	En Estudio
	BUTALBITAL	Positivo	Modulador		DIAZEPAM	Potenciador	Positivo
	ESZOPICLONE	Positivo	Modulador		ALPRAZOLAM	Positivo	Modulador
	MEPROBAMATE	Agonista	ChemblInteractions		MIDAZOLAM	HYDROCHLORIDE	Positivo
	LOREDIPLON	Positivo	Modulador		CLONAZEPAM	Positivo	Modulador
	RESEQUINIL	inverse	Agonista		SECOBARBITAL	Na	Positivo
	PF-06372865	Agonista	ChemblInteractions		FLURAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	TRIAZOLAM	Potenciador	Positivo		FOSPROPOFOL	Potenciador	En Estudio
	BUTABARBITAL	Na	Positivo		METHYPRYLON	Positivo	Modulador
	HALAZEPAM	Potenciador	Positivo		PENTOBARBITAL	Positivo	Modulador
	DIAZEPAM	Potenciador	Positivo		MEPROBAMATE	Agonista	ChemblInteractions
	THIAMYLAL	Na	Positivo		ISOFLURANE	Positivo	Modulador
	CINOLAZEPAM	Potenciador	TEND		ETAZOLATE	Positivo	Modulador
	PRIMIDONE	Positivo	Modulador		TALBUTAL	Positivo	Modulador
	ISOFLURANE	Positivo	Modulador		CINOLAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	LORAZEPAM	Positivo	Modulador		TRIAZOLAM	Positivo	Modulador
	TEMAZEPAM	Potenciador	Positivo		CLOBAZAM	Positivo	Modulador
	CLOBAZAM	Positivo	Modulador		LORAZEPAM	Positivo	Modulador
	METHOHEXITAL	SODIUM	Positivo		ESZOPICLONE	Positivo	Modulador
	ADIPIPLON	Parcial	Agonista		GABOXADOL	Agonista	En Estudio
	CHLORDIAZEPOXIDE	HYDROCHLORIDE	Positivo		METHOHEXITAL	Na	Positivo
	CLOTIAZEPAM	Potenciador	TEND		PRIMIDONE	Positivo	Modulador
	MIDAZOLAM	HYDROCHLORIDE	Positivo		BROMAZEPAM	Potenciador	En Estudio
	ADINAZOLAM	Potenciador	TEND		ENFLURANE		ChemblInteractions
	MIDAZOLAM	Potenciador	TEND		AZIETOMIDATE		Doppler Transcraneal
	CLONAZEPAM	Positivo	Modulador		ACAMPROSATE	CALCIUM	
	CHLORDIAZEPOXIDE	Positivo	Modulador		CLORAZEPIC	Ácido	
	ENFLURANE		ChemblInteractions		ADIPIPLON		En Estudio
	ETOMIDATE		Doppler Transcraneal		ETOMIDATE		Doppler Transcraneal
AZIETOMIDATE		Doppler Transcraneal	TOPIRAMATE		ChemblInteractions		
ETHCHLORVYNOL		ChemblInteractions	FLUMAZENIL		ChemblInteractions		
THIOCOLCHICOSIDE		Invalidez Total Temporal	METHOXYFLURANE		ChemblInteractions		
TOPIRAMATE		ChemblInteractions	GLUTETHIMIDE		ChemblInteractions		
ISONIPECOTIC	Ácido		OCINAPLON		En Estudio		
GLUTETHIMIDE			TRICLOFOS	SODIUM			
METHOXYFLURANE		Invalidez Total Temporal	ETHCHLORVYNOL		ChemblInteractions		
CLORAZEPIC	Ácido	ChemblInteractions	REMIMAZOLAM		En Estudio		
ACAMPROSATE	Ca		INCOBOTULINUMTOXINA	inhibitor	ChemblInteractions		
BREXANOLONE			ONABOTULINUMTOXINA	inhibitor	ChemblInteractions		
			ABOBOTULINUMTOXINA	inhibitor	ChemblInteractions		
			DIAZOXIDE		NCI		

5. DISCUSIÓN.

El objetivo principal de este TFG es la obtención de la relación existente entre el gen STXBP1 y el sistema GABAérgico, además de la posible aplicación de diferentes tratamientos de las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico a la mutación causante de la encefalopatía STXBP1. Para llegar a este fin, se utilizaron herramientas propias de la Biología de Sistemas.

Primero se obtuvo una matriz binaria a partir de la cual se generó un dendrograma con todas las enfermedades que afectaban al sistema GABAérgico (Figura 4.1). Dentro del mismo, se obtuvieron tres grandes grupos de enfermedades entre los que se encontraba la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo, en donde se incluía el gen STXBP1. Cabe destacar que aunque la Epilepsia incluye el gen STXBP1 en su lista, se muestra bastante alejada en el cluster (Figura 4.1) de la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo en este caso.

De las 12 enfermedades a partir de las cuales se completó el dendrograma y se obtuvieron los análisis de enriquecimiento, solo 8 (Epilepsia, Autismo, Esquizofrenia, Depresión, Alzheimer, Ansiedad, Enfermedad de Huntington y la DEE) permitieron obtener resultados sobre su influencia en los procesos.

De todos los genes coincidentes se escogieron aquellos implicados en tres o más enfermedades, y fueron a partir de estas listas de genes coincidentes de las que se obtuvieron las redes de asociación (Figuras 4.11 y 4.12). Debido a que el gen STXBP1 no apareció dentro de esas listas, se decidió realizar una red sin incluir el gen y otra incluyéndolo, para detectar su relación. Se aprecia que de una red a otra existen pequeñas variaciones: la inclusión del gen STXBP1 no produce alteraciones, integrándose perfectamente en la red. Sí que cabe destacar que aparecen genes que aumentan el *Degree* y *Betweenness*, que determinan el grado de conectividad y de intermediación entre genes, respectivamente. Por ello, al introducir el gen STXBP1 dentro de la red, los genes CPLX1 y STX1A aparecen con un mayor tamaño de nodo y un color más intenso. El gen CPLX1 codifica para la formación de complexinas, unas proteínas hidrofílicas que se colocalizan con la sintaxina y la SNAP-25, ambas proteínas pertenecientes al complejo SNARE (McMahon et al., 1995). El gen STX1A codifica para la proteína sintaxina 1A, una subunidad de la sintaxina A que ayuda a la liberación de calcio de manera regulada por las células neuroendocrinas PC12

(*Bennett et al., 1993*). Ambos genes forman parte de complejos presinápticos proteicos que se encuentran relacionados con el gen STXBP1, por lo que es normal que en la red se vean modificados al incluirlo.

De la red de asociación en la que se incluía el gen STXBP1, se obtuvieron los genes comunes a todas las enfermedades incluidas en las listas y se les denominó 'biomarcadores comunes', que son: el gen GABRA1, el cual codifica para la proteína que forma la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA_A (*Brito et al., 2006*), el gen GABRB3, que codifica para la proteína que da lugar a la subunidad $\beta 3$ del receptor GABA_B (*Wagstaff et al., 1991*), el gen GABRG2, que codifica para la proteína que forma la subunidad $\gamma 2$ del receptor GABA_A (*Baulac et al., 2001*), el gen NRXN1 codifica para la neuroxina, una proteína que participa en la sinaptogénesis y la guía axonal (*Bittner, 2000*) y por último el gen SNAP25, el gen que codifica para la asociación proteica del sinaptosoma (*Hess et al., 1995*). Todos establecen alguna relación con el sistema GABAérgico o incluso forman parte del mismo; además, en las redes de asociación (Figura 4.11 y 4.12) podemos observar que son estos genes, salvo el NRXN1, los que presentan un mayor tamaño y color más oscuro, por lo que son los que mayor relación establecen con los demás genes y los que más intermedian entre funciones que incluyen a más de un gen como tal.

Tras introducir estos genes junto al gen STXBP1 en la plataforma STRING, se obtuvo otra red de asociación (Figura 4.13) en la que observamos que el propio gen STXBP1 establece relación con todos ellos, lo que nos lleva a determinar la relación entre el sistema GABAérgico y el gen STXBP1 y que la influencia de estos genes sobre el gen STXBP1 podría llevar a la adaptación e inclusión de tratamientos propios de las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico a la encefalopatía STXBP1.

La mayoría de los biomarcadores generales que se han obtenido controlan la formación de los receptores GABA, de los que se habló al principio de este TFG, por lo que muchos de los tratamientos irán enfocados a regular la actuación de estos receptores.

Tal y como se presenta en las tablas de fármacos obtenidas, las benzodiazepinas como el lorazepam, diazepam, midazolam, alprazolam o clordiazepóxido entre otros son los utilizados como anticonvulsivos. Este principio activo se une a los sitios alostéricos de las subunidades del receptor GABA_A, por ello podemos encontrarlo en

las tablas 4.26 y 4.27 de los genes GABRA1 y GABRG2. Además, en pacientes con epilepsia se utilizan fármacos como el valproato, que inhiben la síntesis de calcio, aumentando la síntesis de GABA y actuando como antiepiléptico, antimaniacal y estabilizador del ánimo (*Vega Alanis et al., 2020; López-González, 2016*).

Otros fármacos usados son los barbitúricos, los cuales también se unen al receptor GABA_A y actúan como agonistas, ayudando al proceso sináptico. Ejemplos de estos son el pentobarbital, butabarbital o amobarbital que aparecen en las tablas 4.26 y 4.27 de fármacos (*Muroi et al., 2009*).

El baclofen genera determinados procesos dependiendo de la neurona en la que se encuentre dicho receptor. En las neuronas presinápticas, la activación del receptor GABA_B disminuye la conductancia del calcio, generando una reducción en la liberación de los aminoácidos activadores. Por el contrario, en las neuronas postsinápticas, el baclofen genera un aumento de la conductancia del potasio, produciendo potenciales postsinápticos de inhibición de manera más lenta (*Fromm, 1994*).

Por lo tanto, la relación existente entre el gen STXBP1 y el sistema GABAérgico, y la obtención a través de la Biología de sistemas de los biomarcadores comunes de las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico, hace posible proponer nuevas vías de tratamiento que puedan aplicarse a la encefalopatía STXBP1.

6. CONCLUSIONES.

- Se ha comprobado la relación que existe entre el gen STXBP1 y el sistema GABAérgico.
- Se han obtenido las enfermedades que afectan al sistema GABAérgico, las listas de los genes que se ven afectados en las mismas y a partir de estas, los biomarcadores comunes a todas ellas.
- Se han estudiado diferentes vías de tratamientos que se les aplican a las enfermedades del sistema GABAérgico para poder establecerlas como nuevas vías de tratamiento para la encefalopatía STXBP1.
- Todo lo anterior se ha podido conseguir gracias a la Biología de sistemas, la cual ha permitido obtener tanto la información necesaria, la relación entre los genes y el análisis de los mismos para determinar qué genes se veían implicados dentro los procesos GABAérgicos.
- Mediante la realización de este TFG, se han podido incorporar diferentes aplicaciones de la Biología aprendidas durante el desarrollo del grado.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- Al Mehdi, K., Fouad, B., Zouhair, E., Boutaina, B., Yassine, N., Chaimaa, A., Najat, S., Hassan, R., Rachida, R., Abdelhamid, B., & Halima, N. (2019). Molecular Modelling and Dynamics Study of nsSNP in STXBP1 Gene in Early Infantile Epileptic Encephalopathy Disease. *BioMed research international*, 2019, 1-4.
- Baulac, S., Huberfeld, G., Gourfinkel-An, I., Mitropoulou, G., Beranger, A., Prud'homme, J. F., Baulac, M., Brice, A., Bruzzone, R., & LeGuern, E. (2001). First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nature genetics*, 28(1), 46–48.
- Bennett, M. K., García-Arrarás, J. E., Elferink, L. A., Peterson, K., Fleming, A. M., Hazuka, C. D., & Scheller, R. H. (1993). The syntaxin family of vesicular transport receptors. *Cell*, 74(5), 863–873.
- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., & Gassmann, M. (2004). Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiological Reviews*, 84(3), 835–867.
- Bittner M. A. (2000). Alpha-latrotoxin and its receptors CIRL (latrophilin) and neurexin 1 alpha mediate effects on secretion through multiple mechanisms. *Biochimie*, 82(5), 447–452.
- Bormann J. (2000). The 'ABC' of GABA receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 21(1), 16–19
- Brito, V. N., Mendonca, B. B., Guilhoto, L. M., Freitas, K. C., Arnhold, I. J., & Latronico, A. C. (2006). Allelic variants of the gamma-aminobutyric acid-A receptor alpha1-subunit gene (GABRA1) are not associated with idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty in girls with and without electroencephalographic abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(6), 2432–2436.
- Cabardillo, G.A., (2018). *Función de los receptores GABAA y GABAB en la modulación de la excitabilidad de las fibras aferentes primarias de ratas*

neuropáticas. Tesis de Maestría. Centro de investigación y de estudios avanzados del Instituto politécnico nacional, Unidad Zacatenco, Departamento de fisiología, biofísica y neurociencias.

- Cedillo-Zavaleta LN, Ruíz-García I, Jiménez-Mejía JC, et al. Relevancia clínica de los receptores GABAB en el tratamiento de la adicción a las drogas. *Rev Mex Neurociencia* 2018;19(6):32-42.
- Chua, H. C., & Chebib, M. (2017). GABA_A Receptors and the Diversity in their Structure and Pharmacology. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 79, 1–34.
- Cotto, K. C., Wagner, A. H., Feng, Y. Y., Kiwala, S., Coffman, A. C., Spies, G., Wollam, A., Spies, N. C., Griffith, O. L., & Griffith, M. (2018). DGIdb 3.0: a redesign and expansion of the drug-gene interaction database. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1068–D1073.
- Deprez, L., Weckhuysen, S., Holmgren, P., Suls, A., Van Dyck, T., Goossens, D., Del-Favero, J., Jansen, A., Verhaert, K., Lagae, L., Jordanova, A., Van Coster, R., Yendle, S., Berkovic, S. F., Scheffer, I., Ceulemans, B., & De Jonghe, P. (2010). Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*, 75(13), 1159–1165.
- Diaz-Beltran, L., Cano, C., Wall, D. P., & Esteban, F. J. (2013). Systems biology as a comparative approach to understand complex gene expression in neurological diseases. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 3(2), 253–272.
- Djordjevic, M., Rodic, A., & Graovac, S. (2019). From biophysics to 'omics and systems biology. *European biophysics journal : EBJ*, 48(5), 413–424
- Eddy, J. A., Funk, C. C., & Price, N. D. (2015). Fostering synergy between cell biology and systems biology. *Trends in cell biology*, 25(8), 440–445.
- Fernández-Altuna, M. de los Á., Martínez del Prado, A., Arriarán Rodríguez, E., Gutiérrez Rayón, D., Toriz Castillo, H. A., & Lifshitz Guinzberg, A. (2016). Uso de los MeSH: una guía práctica. *Investigación En Educación Médica*, 5(20), 220–229.

- Fromm G. H. (1994). Baclofen as an adjuvant analgesic. *Journal of pain and symptom management*, 9(8), 500–509.
- Hess, E. J., Jinnah, H. A., Kozak, C. A., & Wilson, M. C. (1992). Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 12(7), 2865–2874.
- Kang J. Q. (2017). Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. *Epilepsy research*, 137, 9–18.
- Lanoue, V., Chai, Y. J., Brouillet, J. Z., Weckhuysen, S., Palmer, E. E., Collins, B. M., & Meunier, F. A. (2019). *STXBP1* encephalopathy: Connecting neurodevelopmental disorders with α -synucleinopathies?. *Neurology*, 93(3), 114–123.
- López-González, R., & Bibliográfica, R. (2016). Epilepsia, Tratamiento Farmacológico y su monitoreo. *Epilepsy, Pharmacological Treatment and Monitoring. Revista Cúpula*, 30(2), 44–53.
- Mast, F. D., Ratushny, A. V., & Aitchison, J. D. (2014). Systems cell biology. *The Journal of cell biology*, 206(6), 695–706.
- McMahon, H. T., Missler, M., Li, C., & Südhof, T. C. (1995). Complexins: cytosolic proteins that regulate SNAP receptor function. *Cell*, 83(1), 111–119.
- Medel-Matus, J.C., Cortijo-Palacios, L.X., Gasca-Pérez, E., Susan-Tepetlan, P.V., Pérez-Palacios, A., Ramos-Morales, F.R. (2011). Receptor GABA_A: implicaciones farmacológicas a nivel central. *Revista de Neurociencia*. Vol 16 (1), 40-45.
- Misgeld, U., Bijak, M., & Jarolimek, W. (1995). A physiological role for GABA_B receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Progress in neurobiology*, 46(4), 423–462
- Montejo, J., Zuberi, K., Rodriguez, H., Kazi, F., Wright, G., Donaldson, S. L., Morris, Q., & Bader, G. D. (2010). GeneMANIA Cytoscape plugin: fast gene function predictions on the desktop. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 26(22), 2927–2928.

- Murillo E. (2020). Características de las personas con el síndrome STXBP1 en España: implicaciones para el diagnóstico Characteristics of people with the STXBP1 syndrome in Spain: Implications for diagnosis. *Anales de pediatria*, 92(2), 71–78.
- Muroi, Y., Theusch, C. M., Czajkowski, C., & Jackson, M. B. (2009). Distinct structural changes in the GABAA receptor elicited by pentobarbital and GABA. *Biophysical journal*, 96(2), 499–509.
- NIELSEN J. (2017): "Systems Biology of Metabolism", Annual Review of Biochemistry, 86, pp. 245-275.
- O'Brien, S., Ng-Cordell, E., DDD Study, Astle, D. E., Scerif, G., & Baker, K. (2019). STXBP1-associated neurodevelopmental disorder: a comparative study of behavioural characteristics. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 11(1), 17.
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and treatment options. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 39(9), 638–645.
- Reimand, J., Kull, M., Peterson, H., Hansen, J., & Vilo, J. (2007). g:Profiler--a web-based toolset for functional profiling of gene lists from large-scale experiments. *Nucleic acids research*, 35(Web Server issue), W193–W200.
- Saitou, H., Kato, M., Mizuguchi, T., Hamada, K., Osaka, H., Tohyama, J., Uruno, K., Kumada, S., Nishiyama, K., Nishimura, A., Okada, I., Yoshimura, Y., Hirai, S., Kumada, T., Hayasaka, K., Fukuda, A., Ogata, K., & Matsumoto, N. (2008). De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature genetics*, 40(6), 782–788.
- Sandoval-Salazar C, Ramírez-Emiliano J, Solís-Ortiz S. El sistema de inhibición GABAérgico implicado en la regulación de la ingesta alimentaria y obesidad. *Rev Mex Neuroci*. 2013;14(5):262-271.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome research*, 13(11), 2498–2504.

- Toonen, R. F., Wierda, K., Sons, M. S., de Wit, H., Cornelisse, L. N., Brussaard, A., Plomp, J. J., & Verhage, M. (2006). Munc18-1 expression levels control synapse recovery by regulating readily releasable pool size. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(48), 18332–18337.
- Trueba-Gómez, R., & Estrada-Lorenzo, J.-M. (2010). La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, *11*(2), 49–63.
- Vega Alanis, B. A., Iorio, M. T., Silva, L. L., Bampali, K., Ernst, M., Schnürch, M., & Mihovilovic, M. D. (2020). Allosteric GABAA Receptor Modulators—A Review on the Most Recent Heterocyclic Chemotypes and Their Synthetic Accessibility. *Molecules*, *25*(4), 999.
- von Mering, C., Huynen, M., Jaeggi, D., Schmidt, S., Bork, P., & Snel, B. (2003). STRING: a database of predicted functional associations between proteins. *Nucleic acids research*, *31*(1), 258–261
- Wagstaff, J., Knoll, J. H., Fleming, J., Kirkness, E. F., Martin-Gallardo, A., Greenberg, F., Graham, J. M., Jr, Menninger, J., Ward, D., & Venter, J. C. (1991). Localization of the gene encoding the GABAA receptor beta 3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *American journal of human genetics*, *49*(2), 330–337.
- Warde-Farley, D., Donaldson, S. L., Comes, O., Zuberi, K., Badrawi, R., Chao, P., Franz, M., Grouios, C., Kazi, F., Lopes, C. T., Maitland, A., Mostafavi, S., Montojo, J., Shao, Q., Wright, G., Bader, G. D., & Morris, Q. (2010). The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic acids research*, *38*(Web Server issue), W214–W220.
- Yu, W., Clyne, M., Khoury, M. J., & Gwinn, M. (2010). Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *26*(1), 145–146.