

Cómo leer un informe genético: ejemplos del Síndrome de Phelan McDermid.

Por Teresa Kohlenberg, MD.

Traducción al castellano de José Ramón Fernández Fructuoso, MD.

“Este resumen está destinado a facilitar a los padres la lectura de informes genéticos. Se escribió con los padres del Síndrome de Phelan McDermid en mente, aunque también puede ser de utilidad para otros. Su propósito no es sustituir a la consulta con su genetista o consejero genético, sino facilitar la comunicación con los profesionales médicos haciéndola más productiva.”

— Teresa M. Kohlenberg, MD

1ª Parte: comprender los términos que aparecen en los informes genéticos

A. Cromosomas, genes y las proteínas que fabrican:

Cromosoma

Un cromosoma es una larga cadena de ADN enrollado. El ADN son las instrucciones para crear todas las partes y funciones de nuestro cuerpo. Los seres humanos tenemos 46 cromosomas que van por parejas, numeradas del 1 al 23. Las parejas de cromosomas del 1 al 22 se conocen como “autosomas”. Los cromosomas sexuales (X e Y) son el par 23 y determinan el sexo de las personas, teniendo las mujeres 2 cromosomas X (XX) y los hombres un cromosoma X y un cromosoma Y (XY).

Ácidos nucleicos o nucleótidos

Los nucleótidos son los ladrillos que componen el ADN. Se disponen en parejas, conformando una larga cadena retorcida llamada “doble hélice”. Existen solo 4 nucleótidos en el código del ADN humano que normalmente son reconocidos por la primera letra de su nombre: A = adenina, C = citosina, G = guanina y T = timina.

Gen

Un gen es una secuencia de nucleótidos a lo largo del ADN. Esta secuencia es un código para fabricar proteínas, que a su vez se construyen a partir de “aminoácidos”. Cada grupo de 3 nucleótidos se traduce en un aminoácido concreto, por lo que es crucial que la secuencia de un gen se transcriba en grupos de 3.

Aminoácidos

Los aminoácidos son los bloques de construcción de las proteínas, que se ensamblan en función del código de ADN de un gen. Las proteínas son el ladrillo y el mortero del cuerpo humano: fabrican todas las células y órganos. Existen proteínas especiales (enzimas) que dirigen las reacciones químicas del organismo. La mayoría de neurotransmisores y hormonas también son proteínas. Existen alrededor de 20 aminoácidos que sirven para hacer proteínas, cada uno de ellos identificado por una abreviatura de 3 letras.

ARN

Aunque esta pequeña guía se centra en el código del ADN y las proteínas resultantes, existen varios pasos intermedios. El ADN está en una zona especial central de la célula llamada “núcleo”. La maquinaria para hacer proteínas se encuentra fuera del núcleo, en una zona llamada “citosol”. La célula utiliza el ARN para “copiar” las instrucciones del ADN, sacarlas fuera del núcleo y usarlas para hacer muchas copias de la proteína en cuestión. Este es un proceso complejo que implica varios tipos diferentes de ARN (ARNt, ARNm, ARNr) y que escapa al objetivo de este documento.

B. Tipos de pruebas genéticas:

Cariotipo

El cariotipo implica abrir una célula y esparcir los cromosomas en un portaobjetos para mirarlos al microscopio. El observador puede contar el número de cromosomas y anotar si hay algo inusual en su forma. El cariotipo se utiliza para detectar un cromosoma en anillo o un cromosoma extra, como la copia extra del cromosoma 21 que causa el síndrome de Down, o la pérdida de un cromosoma como en el

síndrome de Turner. Aunque, como se explicará más adelante, el análisis de microarray cromosómico (CMA) o array de hibridación genómica comparativa (array CGH) detecta pequeños cambios que no son visibles con el cariotipo, el cariotipo define mejor la estructura de las deleciones, duplicaciones, inserciones, translocaciones desequilibradas, cromosomas en anillo y otras anomalías estructurales que el array no puede detectar.

Hibridación in situ

En ocasiones aparece en los informes genéticos “ish” o “FISH”. “ish” es la abreviatura de “hibridación in-situ”, un antiguo método para estudiar las deleciones y otros reordenamientos. En ocasiones aún se usa como prueba de elección para ciertos reordenamientos (p.ej. translocaciones equilibradas).

Microarray cromosómico (CMA) o array de hibridación genómica comparativa (Array CGH)

Es una prueba sensible que busca segmentos cromosómicos adicionales (duplicaciones) o ausentes (deleciones).

Secuenciación

Se trata de una técnica que lee las letras del código de ADN en orden, letra a letra. Esto proporciona información muy detallada sobre un gen o varios genes.

Secuenciación completa del exoma

Secuencia los segmentos más relevantes de cada gen del ADN. Ofrece una visión amplia y detallada de todos los genes en todos los cromosomas.

Secuenciación completa del genoma

Secuencia todos los genes del ADN. Es más detallada que el exoma.

C. Variantes y mutaciones:

Variante

Todos los humanos tenemos la misma dotación de genes en nuestro ADN (alrededor de 20.000 diferentes), pero entre diferentes personas se pueden tener

distintas versiones de un mismo gen. Las distintas versiones de un mismo gen se conocen como “variantes”. Las variantes explican muchas diferencias en características físicas como el color de pelo, si una persona tiene pecas o no, o si una persona es probable que sea alta o baja.

Variante común

Es una variante que se encuentra frecuentemente en la población general. Las variantes comunes tienden a ser benignas (no causan enfermedad).

Variante patogénica

Es una variante que se sabe está asociada a una enfermedad.

Variante benigna

Es una variante de un gen que no causa enfermedad.

Variante de significado incierto (abreviatura en inglés VUS o VOUS)

Se utiliza este término cuando no se dispone de información sobre la variante o cuando se sospecha que la variante está causando un problema, pero no disponemos de suficiente evidencia para etiquetarla como “patogénica”.

Variante de novo

Cuando la variante se encuentra en el niño, pero no en sus padres.

Mutación

Es un término que se utiliza a veces para referirse a un cambio en la secuencia de ADN que puede causar daño o enfermedad. Se ha sustituido recientemente por el término “variante patogénica”.

Mosaico, mosaicismo

Cuando algunas células estudiadas tienen una variante y otras células tienen una variante diferente. Por ejemplo, la mitad de las células pueden tener una variante común, mientras que la otra mitad puede tener una variante patogénica.

Variantes germinales

Es una variante que se encuentra solo en los espermatozoides o los óvulos de uno de los progenitores, pero no está presente en el resto de células del cuerpo (células somáticas) de ese progenitor. Las variantes germinales explican que en raras ocasiones, algunos padres cuyas pruebas genéticas son negativas para una variante patogénica, tengan varios hijos con la misma variante patogénica.

Variantes o variaciones en el número de copias (CNV)

Los segmentos cromosómicos duplicados o perdidos en ocasiones se llaman variantes en el número de copias (CNVs). Cualquier ganancia o pérdida de código de ADN puede llamarse CNV. No existe un tamaño mínimo o máximo cuando se habla de CNV, aunque cuando un cromosoma se duplica o se elimina por completo, la terminología cambia a trisomía o monosomía, respectivamente.

D. Fenotipo y penetrancia:

Fenotipo

Son las características observables en una persona, tanto referidas a su aspecto físico como a su función.

Penetrancia

Con qué frecuencia una variante (u otra anomalía genética) causa un cambio en el fenotipo, como una enfermedad. De este modo, una variante con alta penetrancia casi siempre conduce a una enfermedad o un trastorno.

Penetrancia incompleta

Cuando una variante (u otra anomalía genética) causa enfermedad solo en algunas ocasiones. Esto explica que en ocasiones algunos padres sean portadores de una variante sin manifestar enfermedad, mientras que sus hijos sí la manifiestan.

Autosómico dominante

Los seres humanos tenemos dos copias de cada gen, excepto para los genes de los cromosomas sexuales, que no están emparejados. Autosómico dominante significa que con una sola variante patogénica es suficiente para causar la enfermedad. Las variantes patogénicas de *SHANK3* son generalmente autosómicas dominantes.

SHANK3 es un gen importante en Phelan McDermid porque una variante puede ser altamente penetrante, patogénica y autosómica dominante.

2ª Parte: cómo comprender el lenguaje técnico de una variante de secuencia

Vamos a comenzar con este ejemplo de un pequeño fragmento del gen *SHANK3*. La fila superior muestra los nucleótidos, ordenados en grupos de 3 (que es como las células los leen). La fila inferior muestra los aminoácidos que se ensamblan formando una proteína según la “receta” del ADN.

```
ACC CTG CTG GAC CTG GGG GCT TCA CCT GAC TAC AAG GAC AGC
```

```
Thr Leu Leu Asp Leu Gly Ala Ser Pro Asp Try Lys Asp Ser
```

La construcción de la proteína se finaliza cuando la secuencia del ADN llega a un “codón de parada” (codón es como llamamos a los grupos de 3 nucleótidos). Existen tres codones de parada diferentes: TGA, TAA y TAG. Cualquiera de ellos pondrá fin al ensamblaje de la proteína. También hay un “codón de inicio” que indica cuando comienza el gen: ATG.

El informe genético de una variante puede contener una sección que comience con “c”. La “c” localiza el cambio en el código de ADN (nucleótidos). El informe puede tener también una parte que empieza con “p”, que localiza el cambio en la proteína (aminoácidos) causado por dicho cambio en el ADN.

Por ejemplo: **variante: c.2594G>A**

El nucleótido **G** ha sido cambiado por el nucleótido **A** en la posición **2594**. Esta sustitución puede tener 3 posibles efectos, dependiendo de la secuencia en 2594.

Secuencia original	Aminoácido original	Nueva secuencia	Aminoácido nuevo	Impacto
ACG	Thr	ACA	Thr	Sin efecto
ATG	Met	ATA	Ile	Aminoácido equivocado
TGG	Trp	TGA	STOP	Deja de construir la proteína en este punto

Las consecuencias de estas tres posibles combinaciones son diferentes. En el primer caso, normalmente no hay consecuencias. En el segundo caso, el cambio de aminoácido puede no ser importante o puede ser crítico. En el último caso, el codón de parada truncará la proteína, lo que normalmente hace que la proteína sea inservible. Estos tres casos se conocen como “polimorfismos de nucleótido único” o “SNP” por sus siglas en inglés.

Variante: c.2594_2597dup

Variante: c.2594_2595del

El guión bajo () significa que el cambio afecta al intervalo de esas posiciones en el código, “dup” significa que las letras que se encuentran en las posiciones entre ambos números se han duplicado, mientras que “del” significa que han sido borradas. Cada vez que hay un cambio que no tiene una longitud de 3 letras (o múltiplo de tres) se añade otro problema importante: ese cambio altera la organización de los grupos de 3 letras a partir de ese punto, lo que cambia el

código. Esto se conoce como “cambio del marco de lectura”. Las variantes que causan un cambio del marco de lectura, normalmente causan importantes interrupciones del gen. En el ejemplo de arriba del segmento de *SHANK3*, una deleción de 2 nucleótidos se vería así si las dos letras perdidas son del segundo grupo de 3 (resaltadas en rojo):

Original

ACC CTG CTG GAC CTG GGG GCT TCA CCT GAC TAC AAG GAC AGC

Thr Leu Leu Asp Leu Gly Ala Ser Pro Asp Try Lys Asp Ser

Cambiado

En este ejemplo, 2 nucleótidos (C y T) han desaparecido. La agrupación de todas las letras se desplaza automáticamente cuando se transcribe la secuencia genética. La fila inferior muestra la nueva secuencia de aminoácidos:

ACC-GCT GGA CCT GGG GGC TTC ACC TGA CTA CAA GGA CAG CCG

Thr Ala Gly Pro Gly Gly Phe Thr STOP --- el resto se ignora --->

Cuando la proteína se fabrica siguiendo esta secuencia distinta hay dos problemas: se codifican aminoácidos diferentes a los originales y TGA provocará la finalización de la proteína antes de lo debido.

p.Leu864Ala

Esto nos indica que el aminoácido Leu (Leucina) de la secuencia original se ha cambiado por un aminoácido Ala (alanina). En algunos casos, este sería el único cambio. En un cambio de marco de lectura, esto marca el primero de una cadena de cambios.

fs*22

FS significa “frameshift” (en castellano “cambio de marco de lectura”). El cambio de marco de lectura es cuando los grupos de 3 nucleótidos se han desplazado

ganando o perdiendo 1,2,4 o cualquier número no divisible entre 3, como en en nuestro ejemplo. *22 nos indica cuántos nucleótidos más se transcriben hasta llegar al codón de parada. Una vez llega al codón de parada, el resto del gen deja de transcribirse.

Heterocigoto

Las dos copias de *SHANK3* son diferentes. Esto puede ser resultado de que la copia heredada de la madre es diferente de la heredada del padre, o porque una copia es típica y la otra es una variante inusual.

Homocigoto

Las dos copias de *SHANK3* son iguales. Esto normalmente significa que ambas copias son típicas, porque los humanos no pueden sobrevivir si ambas copias son patogénicas.

3ª parte: cómo entender el lenguaje técnico de una delección

En el Síndrome de Phelan McDermid la mayoría de las delecciones, pero no todas, eliminan *SHANK3* en parte o en su totalidad. Se piensa que *SHANK3* es muy importante, pero a veces una delección puede ser lo suficientemente grande como para eliminar 45-50 genes. 12 de estos genes son probablemente importantes en el fenotipo del síndrome de Phelan McDermid. Los informes genéticos de delecciones cromosómicas utilizan términos diferentes a los descritos anteriormente para las variantes.

Genoma de referencia

Una vez el genoma humano se ha descodificado (secuenciado) para muchas personas distintas, los científicos desarrollaron un exoma maestro (como un libro en el que se escribe la secuencia normal de nuestro código de ADN) que se conoce como genoma de referencia y que a lo largo de los años se ha ido perfeccionando. Muchos informes actuales se basan en GRCh37/hg19 (Hg19 significa referencia del

genoma humano #19). La versión más reciente del genoma humano de referencia es GRCh38/hg38.

Localización de la variante de número de copias (CNV)

La localización de la CNV se puede describir de varias maneras.

Ejemplo 1: deleción terminal.

Arr[GRCh37] 22q13.31q13.33(44802524-51304566)x1

Arr

Indica que los resultados se han obtenido por un array.

22q13.31q13.33

Esto seguro que os resultará familiar. 22q13 significa cromosoma 22, brazo largo “q”, región 1, banda 3. Las bandas son zonas alternas claras y oscuras a lo largo del cromosoma que se distinguen de segmentos adyacentes. Las bandas tienen subbandas. En este caso, el informe dice que la alteración afecta de 22q13.31 a 22q13.33 (subbandas 31 a 33).

(44802524-51304566)

Esta es la localización exacta en el cromosoma 22. Los números tienen sentido solo para una versión del genoma específica, en este caso hg19.

x1

Esto significa que el array encontró la secuencia de esa región solo en un cromosoma, lo que indica que se ha producido una deleción en esa región en el cromosoma restante.

Tamaño de la deleción

Dado que el elemento (44802524-51304566) nos dice la localización exacta de la deleción, si hacemos la resta de estos dos números obtenemos el tamaño de la deleción. En este ejemplo, la deleción es de 6 502 042 pares de bases (6.5 Mb). Dado que los nucleótidos van en parejas, el número de pares de bases es el mismo que el de nucleótidos.

Deleción terminal

Cuando la parte del cromosoma que se ha perdido se extiende hasta el final del cromosoma (término), la deleción se llama terminal.

Deleción intersticial

Cuando la deleción no llega hasta el final del cromosoma.

Genes OMIM

Son genes que están relacionados con diversas enfermedades y que se han clasificado on-line. OMIM es la web del "Online Mendelian Inheritance in Man". Se trata de un gran recurso para leer sobre genes y enfermedades asociadas a estos.

<https://www.omim.org/>

Herencia

Cuando se trata de genes es importante prestar atención a la "herencia". AR significa "autosómico recesivo", que generalmente implica que, incluso aunque tengas una variante anormal, si tienes otra variante "normal" (común) será suficiente para no manifestar enfermedad. AD significa "autosómico dominante", lo que generalmente implica que si tienes una variante anormal es suficiente para causar enfermedad, aunque la otra variante sea normal. El síndrome de Phelan McDermid es un trastorno autosómico dominante. Hay otras enfermedades relacionadas con genes que se encuentran en la misma región del cromosoma 22, que pueden sucederle a personas con Phelan McDermid si después de perder una copia del gen, la copia restante es una variante patogénica, aunque es raro que esto suceda.

46, XY

Esto es un cariotipo masculino normal obtenido por análisis cromosómico.

Ejemplo 2: cromosoma en anillo.

46,XY,r(22)(p13q13)

r(22)(p13q13)

r(22) significa que el cromosoma 22 ha formado un anillo, algo anormal. Un cromosoma en anillo se forma a partir de la deleción de los dos extremos terminales del cromosoma, seguida de la fusión de ambos extremos rotos. En el cromosoma 22, p13 está al final del brazo corto y q13 al final del brazo largo. Es frecuente que a un anillo le falte parte del cromosoma en uno o los dos extremos. Si el extremo que falta es q13, tendremos una deleción 22q13.3.

Ejemplo 3: translocación

46,XX,t(19;22)(q13.42;q13.31)

t(19;22)(q13.42;q13.31)

Esto es una translocación (intercambio de posiciones) entre el brazo largo (q) del cromosoma 19 y el brazo largo (q) del cromosoma 22. Se trata de una translocación equilibrada porque no hay pérdida ni ganancia de material genético. Un padre portador de esta translocación puede ser "portador" de Phelan McDermid, teniendo sus hijos aproximadamente un 25% de riesgo de heredar una translocación desequilibrada (ver el siguiente ejemplo).

der(22)t(22;19)(q13.31;q13.42)

Esta translocación desequilibrada crea un cromosoma 22 derivado (anormal) formado por gran parte del cromosoma 22 y parte del cromosoma 19. Esto significa que se pierde parte del cromosoma 22 (deleción del cromosoma 22) y se gana una copia extra de parte del cromosoma 19 (duplicación parcial del cromosoma 19). Esto es una forma de Síndrome de Phelan McDermid.

4ª parte: recursos adicionales

Citogenética: nomenclatura y enfermedad.

https://www.cibmtr.org/Meetings/Materials/CRPDMC/Documents/2008/Nov2008/NavarroW_Cytogenetic.pdf

Esta es una página web para profundizar más.

<https://www.hgvs.org/mutnomen/standards.html>

El navegador del genoma humano localiza genes y muchas otras características de cada cromosoma. Aquí se puede acceder al navegador configurado para ver una deleción terminal de 1.1 Mb del cromosoma 22.

https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg19&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr22%3A50200719%2D51304566&hgid=1050460065_ST1ARvaaMs1xzwiLxL6GNullef2k

Agradecimientos

Esta guía no habría sido posible sin la experiencia y la ayuda paciente de Andy Mitz y la generosidad de Katy Phelan, quien dedicó el tiempo necesario a revisar y comentar el borrador inicial. También se basa en el trabajo arduo y el cuidado creativo de los investigadores y médicos dedicados que se centran en los desafíos que enfrentan nuestras familias, y por la defensa, educación e innovación impulsadas por la Fundación PMS.



Cómo leer un informe genético: ejemplos del Síndrome de Phelan McDermid (SPM) por Teresa M. Kohlenberg, MD está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)