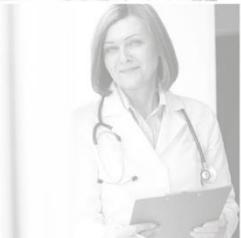




Aproximación al Diagnóstico Genético de las **ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO**

Dra. Berta Almoguera Castillo y Dra. Carolina Sánchez Jimeno

Madrid, 14 de Noviembre de 2018





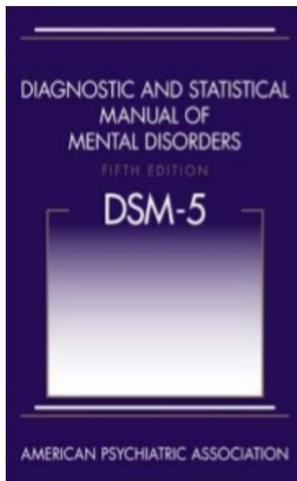
Índice

- 1. Las alteraciones del neurodesarrollo: definición, tipo, factores genéticos**
- 2. Algoritmo para el diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo en el Servicio de Genética**
- 3. Aplicación del array CGH al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo**
- 4. Aplicación del exoma clínico al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo**

Alteraciones del neurodesarrollo

Las alteraciones del desarrollo son un grupo de trastornos que tienen su origen en el periodo de desarrollo.

Se caracterizan por déficits en el desarrollo que producen limitaciones en áreas específicas o limitaciones globales

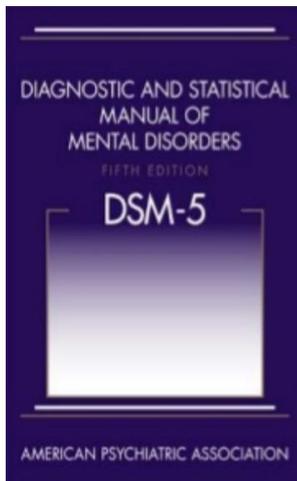


1. **Discapacidad intelectual (>5años), retraso global del desarrollo (<5años)**
2. **Trastorno del espectro autista (TEA)**
3. Trastornos de la comunicación
4. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
5. Trastorno específico del aprendizaje
6. Trastorno del neurodesarrollo motor

Alteraciones del neurodesarrollo

Las alteraciones del desarrollo son un grupo de trastornos que tienen su origen en el periodo de desarrollo.

Se caracterizan por déficits en el desarrollo que producen limitaciones en áreas específicas o limitaciones globales



1. **Discapacidad intelectual (>5años), retraso global del desarrollo (<5años)**
2. **Trastorno del espectro autista (TEA)**

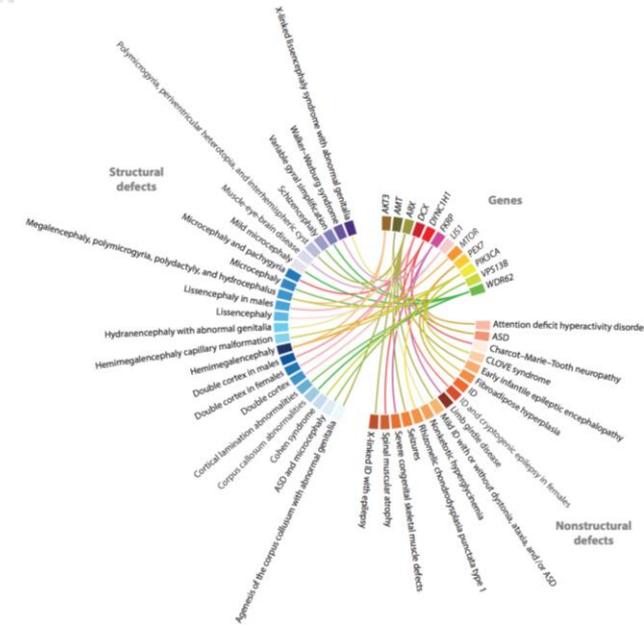
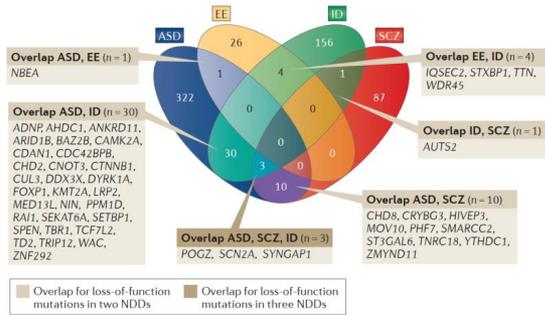
Alta prevalencia: 1-3% DI, 1 de cada 68 niños con TEA

Heterogeneidad clínica, pudiendo presentarse de manera aislada o en combinación con otras condiciones como malformaciones congénitas, alteraciones neurológicas u otros trastornos del neurodesarrollo.

Factores genéticos tienen el papel más importante en la etiología de la DI

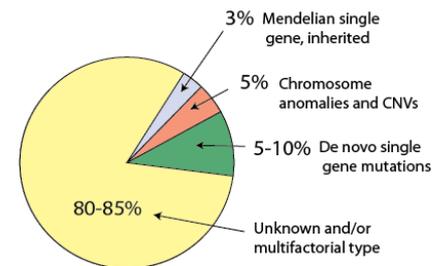
Causas genéticas de la DI y TEA

- Complejidad genética: formas multifactoriales y de herencia Mendeliana
- Genéticamente heterogéneos: >1000 genes implicados
- Genes con variabilidad fenotípica y expresión variable
- Solapamiento genético



- Arquitectura genética de la DI y TEA:
 - CNVs y anomalías cromosómicas: 5-15%
 - Variantes raras *de novo* ~50% en DI y ~5% en TEA
 - Variantes comunes con efecto aditivo ~40% TEA
- Tasa diagnóstica: un 20-60% en TEA y un ~50% de DI

Autism Genetic Landscape



Importancia del diagnóstico genético preciso



Índice

1. Las alteraciones del neurodesarrollo: definición, tipo, factores genéticos

2. Algoritmo para el diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo en el Servicio de Genética

3. Aplicación del array CGH al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo

4. Aplicación del exoma clínico al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo



Algoritmo para el diagnóstico genético

Indicación

- 1) DI + S Malformativo con sospecha clínica
- 2) DI + S Malformativo sin sospecha clínica
- 3) DI sin malformaciones (con Epilepsia)
- 4) DI sin malformaciones (sin Epilepsia)
- 5) DI sin malformaciones (con TEA)
- 6) TEA

Pautas de estudio

- 1) Estudio específico si sospecha de síndrome concreto:
Cariotipo si Down o sospecha trisomía
Otro síndrome monogénico: Estudio específico
- 2) Array del afecto (todas las indicaciones y TEA)
CNV no polimórficas: Array padres
Cariotipo, FISH: refinar /confirmar
- 3) Estudio de Exoma Clínico: todas las formas de DI (no TEA aislado)

Consulta de Genética

1ª consulta: Valoración paciente, explicación estudio, posibles resultados, obtención de consentimiento informado

2ª consulta: Comunicación de resultados. Estudio con los padres. Reevaluación paciente. Revisión, consejo genético, consejo reproductivo.

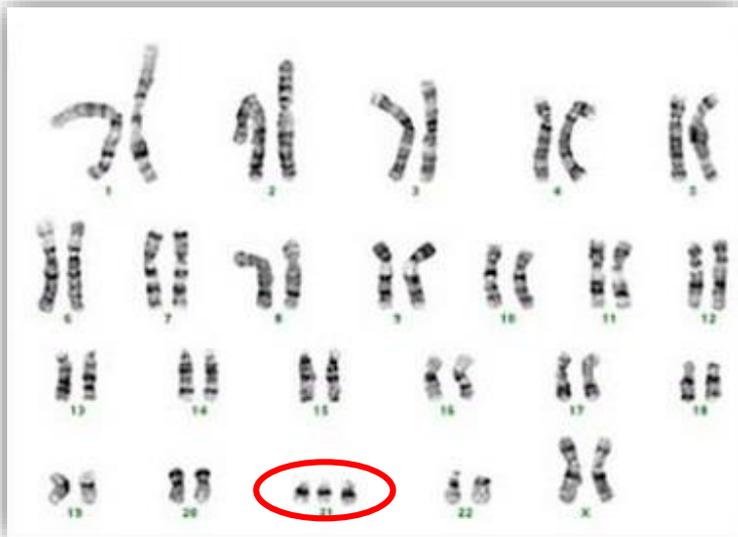
Inclusión caso para investigación si estudios negativo 6



Índice

1. Las alteraciones del neurodesarrollo: definición, tipo, factores genéticos
2. Algoritmo para el diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo en el Servicio de Genética
3. Aplicación del array CGH al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo
4. Aplicación del exoma clínico al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo

Técnicas Citogenéticas: CARIOTIPO



Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

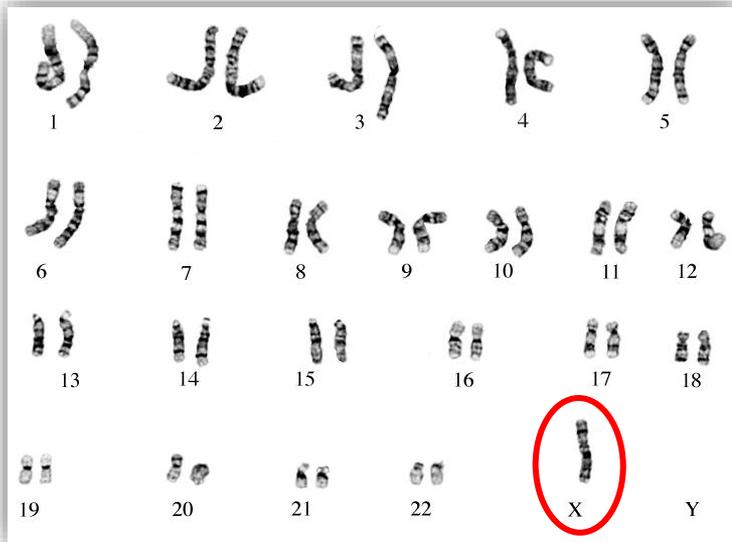
Cariotipo detecta anomalías cromosómicas:

- Aneuploidías: **TRISOMÍAS** y MONOSOMÍAS
- Grandes DUPLICACIONES
- Grandes DELECCIONES
- DERIVADOS de Traslocaciones e Inversiones



Síndrome de Down

Técnicas Citogenéticas: CARIOTIPO



Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

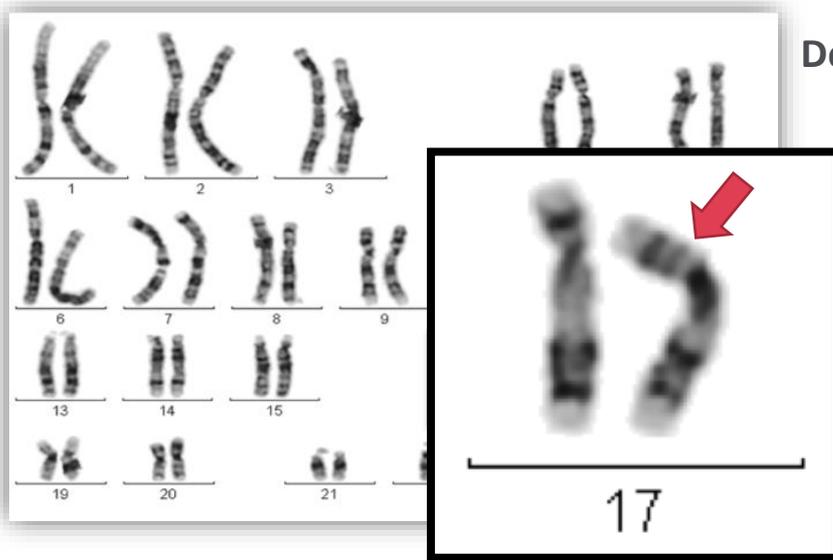
Cariotipo detecta anomalías cromosómicas:

- Aneuploidías: TRISOMÍAS y **MONOSOMÍAS**
- Grandes DUPLICACIONES
- Grandes DELECIONES
- DERIVADOS de Traslocaciones e Inversiones



Síndrome de Turner

Técnicas Citogenéticas: CARIOTIPO



Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

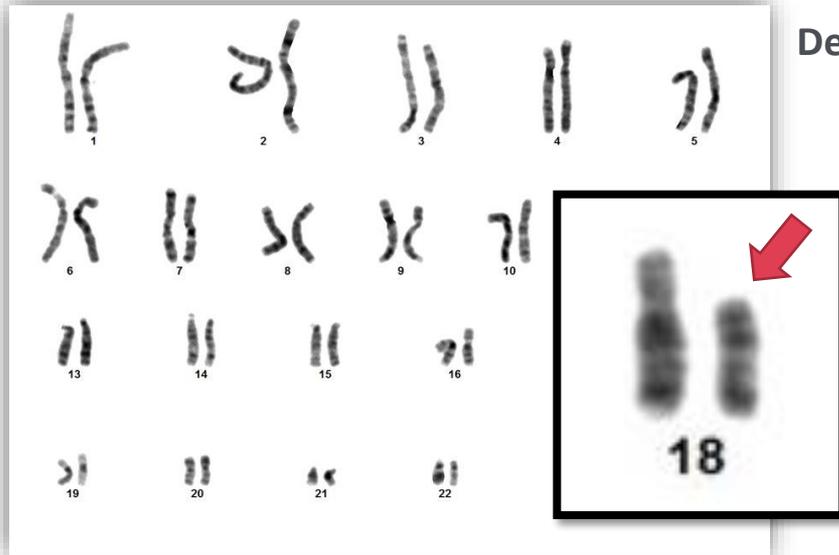
Cariotipo detecta anomalías cromosómicas:

- Aneuploidías: TRISOMÍAS y MONOSOMÍAS
- Grandes **DUPLICACIONES**
- Grandes DELECCIONES
- DERIVADOS de Traslocaciones e Inversiones



Síndrome de Potocky Lupsky

Técnicas Citogenéticas: CARIOTIPO



Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

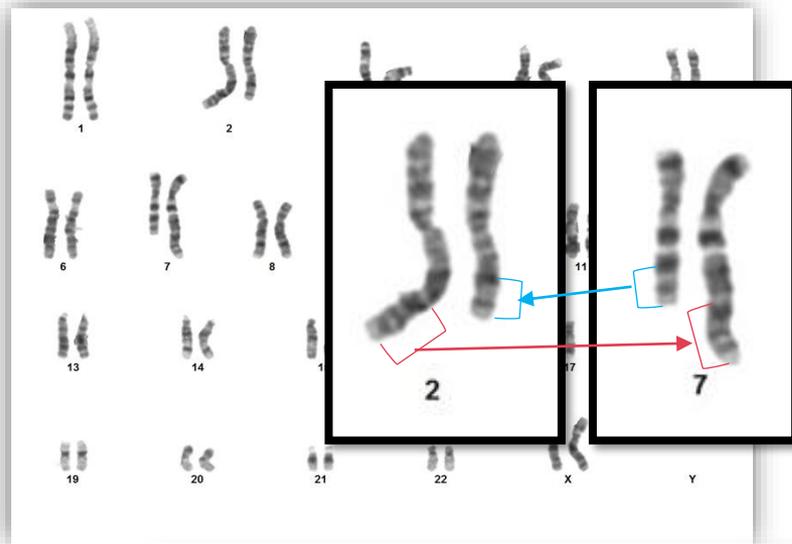
Cariotipo detecta anomalías cromosómicas:

- Aneuploidías: TRISOMÍAS y MONOSOMÍAS
- Grandes DUPLICACIONES
- Grandes **DELECIONES**
- DERIVADOS de Traslocaciones e Inversiones



Síndrome de Deleción 18p

Técnicas Citogenéticas: CARIOTIPO

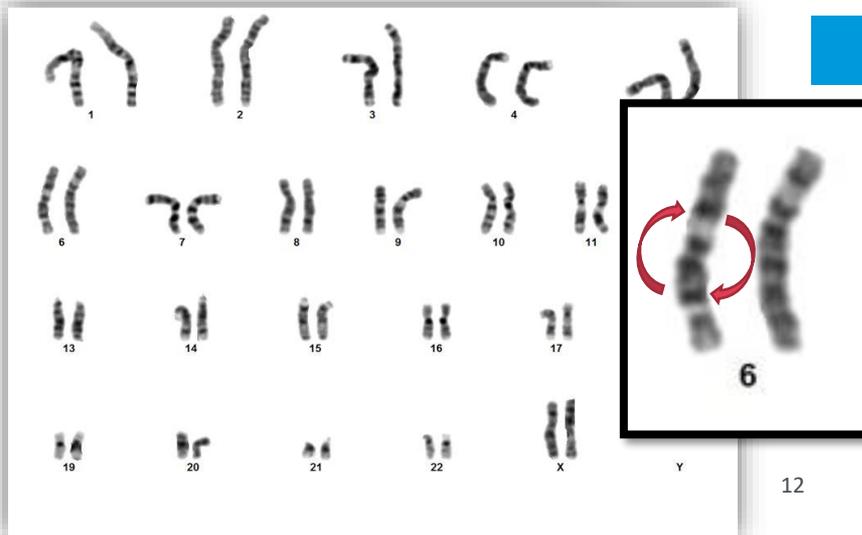


Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

Cariotipo detecta anomalías cromosómicas:

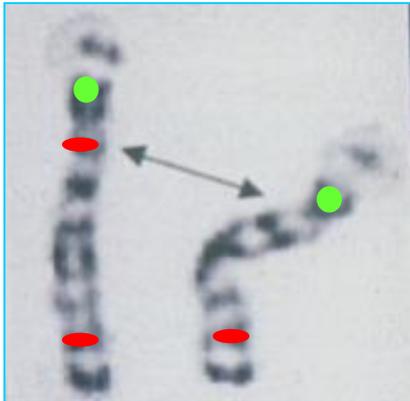
- Aneuploidías: TRISOMÍAS y MONOSOMÍAS
- Grandes DUPLICACIONES
- Grandes DELECCIONES
- **DERIVADOS** de Traslocaciones e Inversiones

Síndromes Polimalformativos



Técnicas Citogenéticas: FISH (Hibridación in situ fluorescente)

Del en Cr. 15 paterno :



Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

FISH detecta anomalías cromosómicas **más pequeñas:**
(técnica dirigida – Sospecha Clínica)

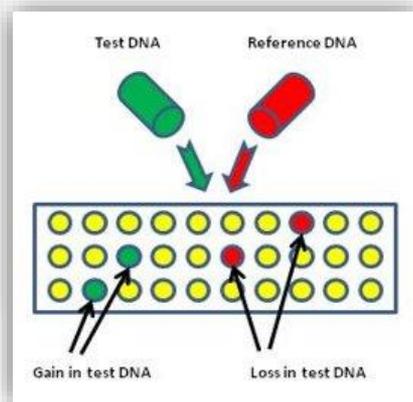
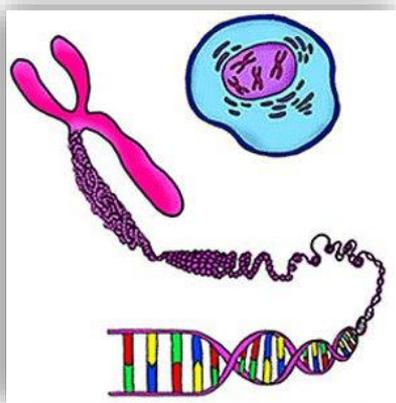
- Pequeñas **DUPLICACIONES**
- Grandes **DELECIONES**



Síndrome de Prader Willi



Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH



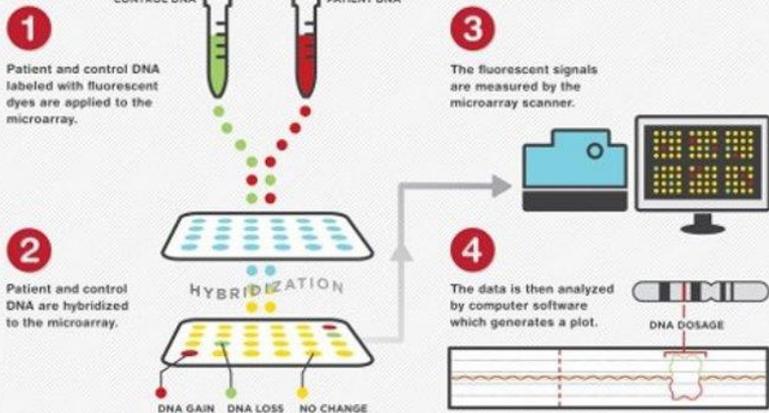
Detección de Síndromes (con alteración del Neurodesarrollo)

Array-CGH detecta anomalías **genéticas más pequeñas:**
(en todo el ADN)

- Pequeñas y Grandes DUPLICACIONES
- Pequeñas y Grandes DELECCIONES
- **NO DETECTA** Traslocaciones ni Inversiones equilibradas
- **SI DETECTA** Derivados de traslocaciones e Inversiones

The Process of Array CGH

CG CANCER GENETICS



Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Recomendaciones de las Guías para realizar a-CGH

- Discapacidad Intelectual (D.I.)
 - Más Síndrome Malformativo con sospecha clínica
 - Más Síndrome Malformativo sin sospecha clínica
- D.I. sin malformaciones (con Epilepsia)
- D.I. sin malformaciones (sin Epilepsia)
- D.I. sin malformaciones (con T.E.A.)

Clasificación de Variantes encontradas en a-CGH

- Clase V: PATOGÉNICAS
- Clase IV: posiblemente PATOGÉNICAS
- Clase III: De Significado Clínico Incierto
- Clase II: posiblemente BENIGNAS
- Clase I: BENIGNAS

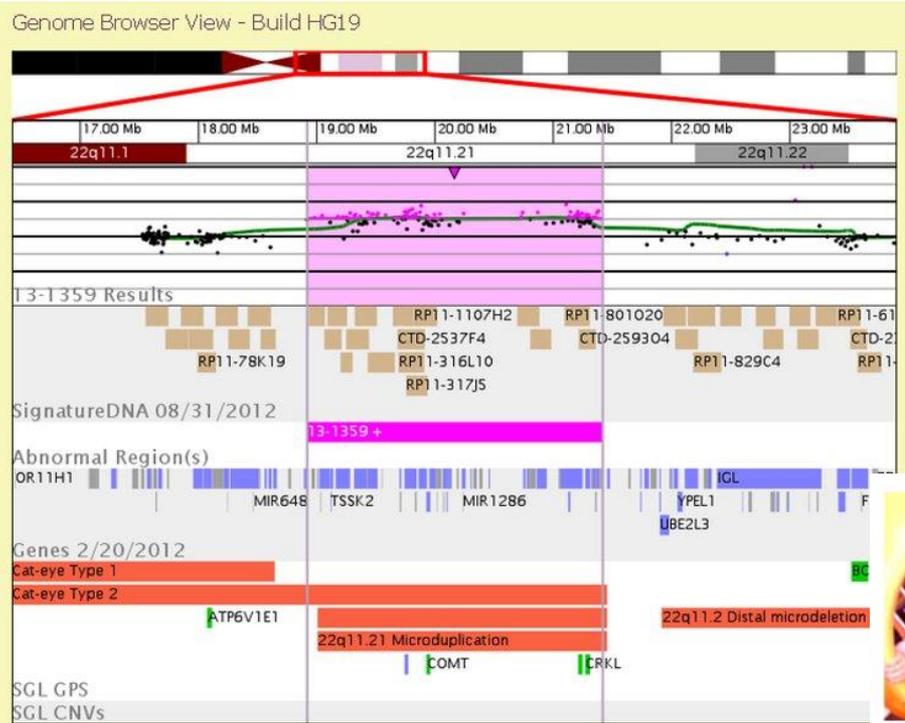
Hallazgos no relacionado con el motivo de estudio:

- Hallazgos Accidentales

Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Duplicaciones PATOGENICAS / posiblemente PATOGENICAS

- Síndromes descritos (Retrasos Mentales y Polimalformados)
- Genes OMIN con fenotipo asociado (duplicaciones descritas)



Síndrome de microduplicación 22q11.21

- Entrada OMIN: #60836
- Herencia Autosómica Dominante
- Resumen Clínico
 - Retraso Mental
 - Microcealia
 - Micrognatia
 - Orejas displásicas
 - Hipertelorismo
 - Raiz Nasal ancha
 - Malformaciones cardioacas
 - Insuficiencia Velofaríngea
 - Hipotonía

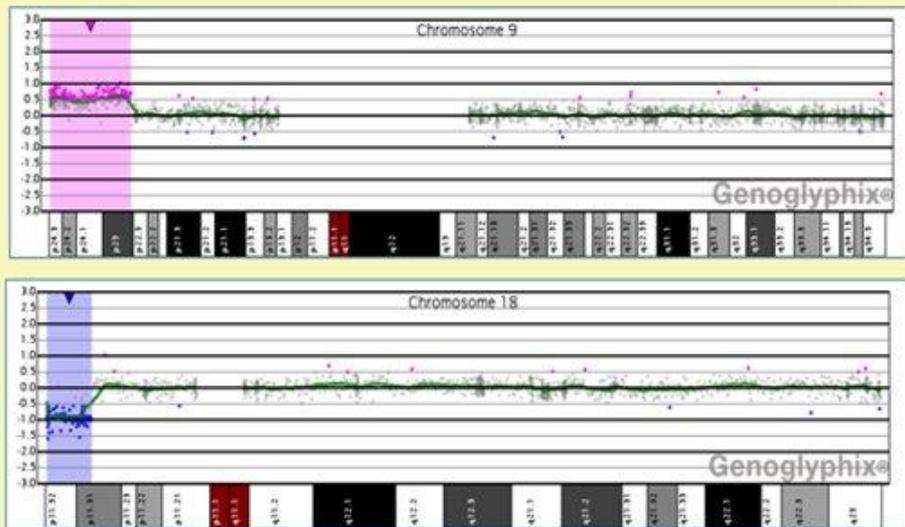


Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

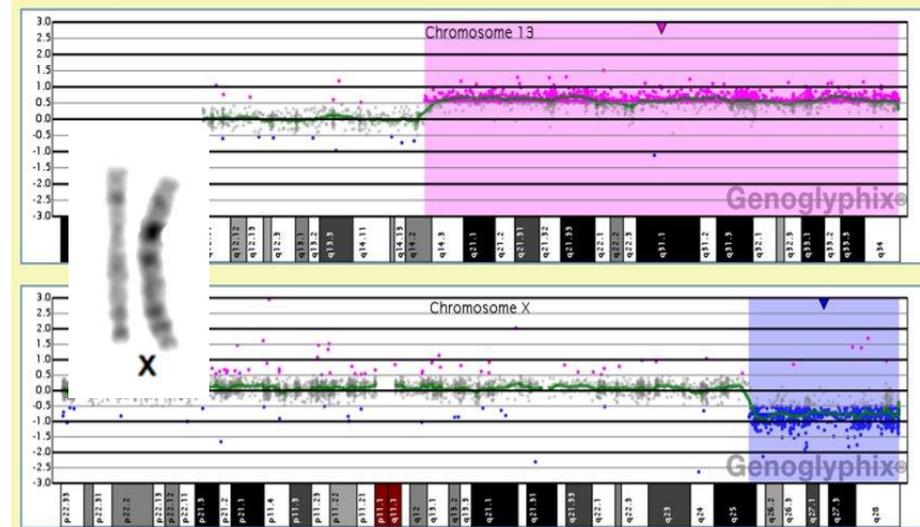
Duplicaciones y Deleciones PATOGENICAS por Derivado de Traslocación o Inversión

- Normalmente son hallazgos previo en estudio de Cariotipo
- Normalmente hay muchos genes implicados
- Fenotipo complejo que es la suma de las dos variantes encontrada

Derivado de Traslocación entre Cromosomas 9 y 18



Derivado de Traslocación entre Cromosomas 13 y X



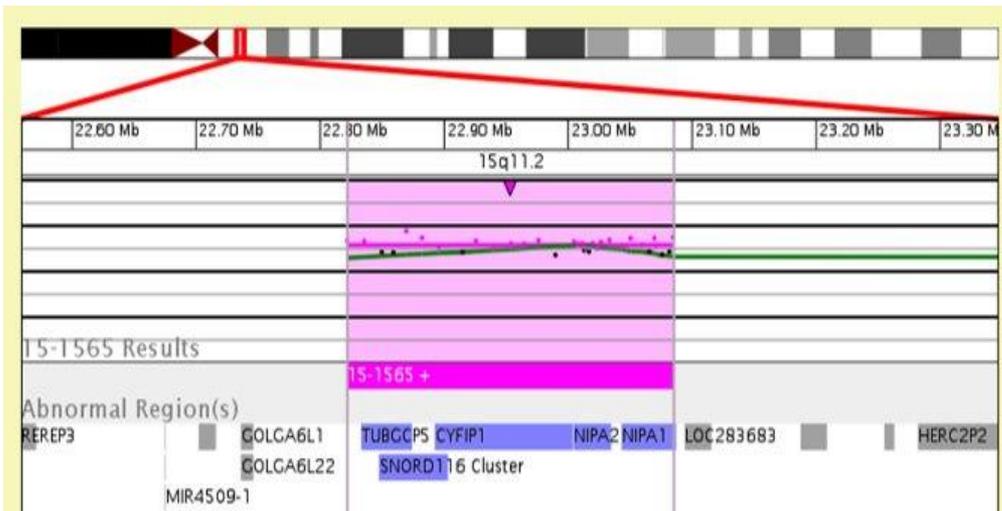
Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Duplicaciones de Significado Clínico Incierto

- Síndromes descritos con **expresividad variable** y **penetrancia incompleta** (variante heredada de **progenitor SANO**)
- Genes OMIN con fenotipo asociado (variante de duplicación NO descrita)
- Correlación fenotipo-genotipo dudosa

Duplicación de 15q11.2 (BP1-BP2)

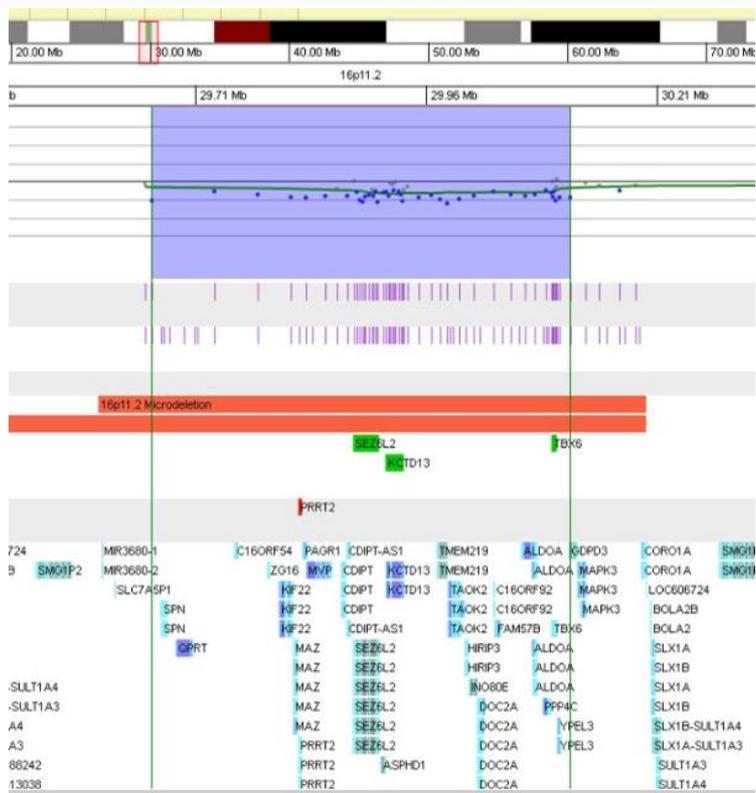
- 80% de los casos en **Heredada**
- Penetrancia incompleta
- Amplio espectro fenotípico (expresividad variable)
 - Fenotípicamente normales
 - Retraso psicomotor
 - Retraso del lenguaje
 - **Trastorno del espectro autista**



Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Deleciones de Significado Clínico Incierto

- Síndromes descritos con **expresividad variable** y **penetrancia incompleta** (variante heredada de progenitor **SANO**)
- Genes OMIN con fenotipo asociado (variante de duplicación **NO** descrita)
- Correlación fenotipo-genotipo dudosa



Síndrome de Microdeleción 16p11.2

- A menudo es **heredada** de progenitores SANOS
- Penetrancia incompleta
- Amplio espectro fenotípico (expresividad variable)
 - Fenotípicamente normales
 - Retraso en el desarrollo
 - Dificultades en el aprendizaje y comportamiento
 - Problemas de Salud
 - Trastorno del espectro autista

UniqUe
Understanding Chromosomes & Gene Disorders

SFARI GENE

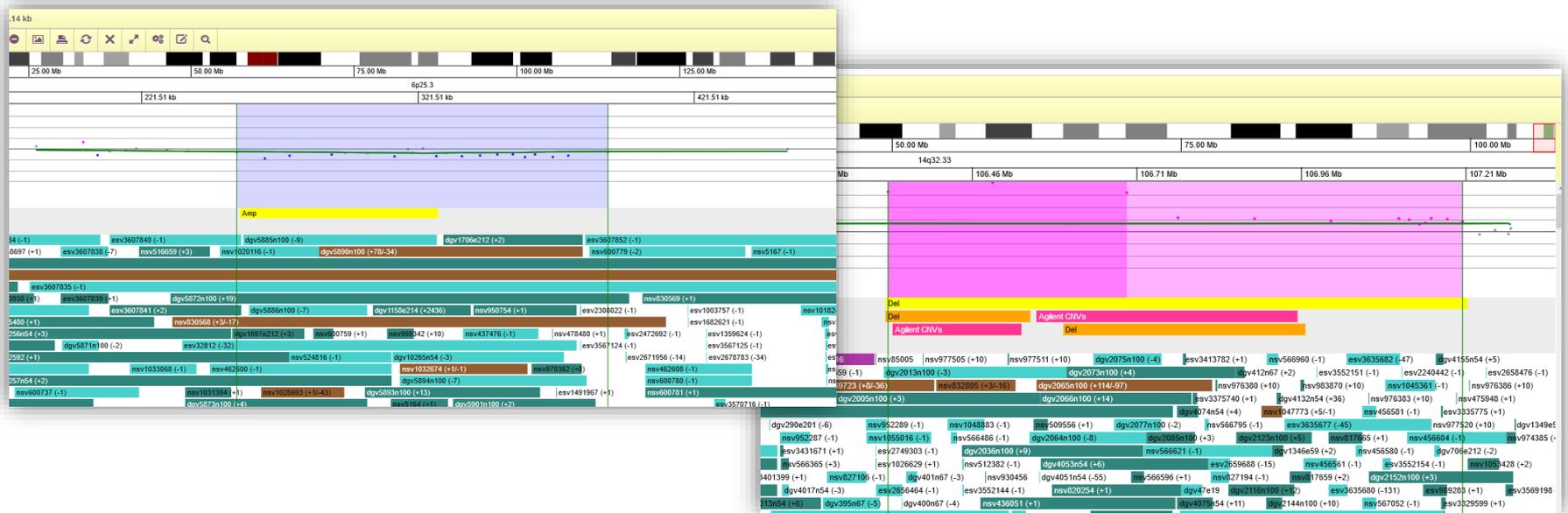


Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Duplicaciones y Deleciones de posiblemente BENIGNAS / BENIGNAS

- Variantes Poblacionales conocidas (Agilent)
- Variantes Poblacionales conocidas (DGV)
- Variantes Sin Genes

NO SE INFORMAN

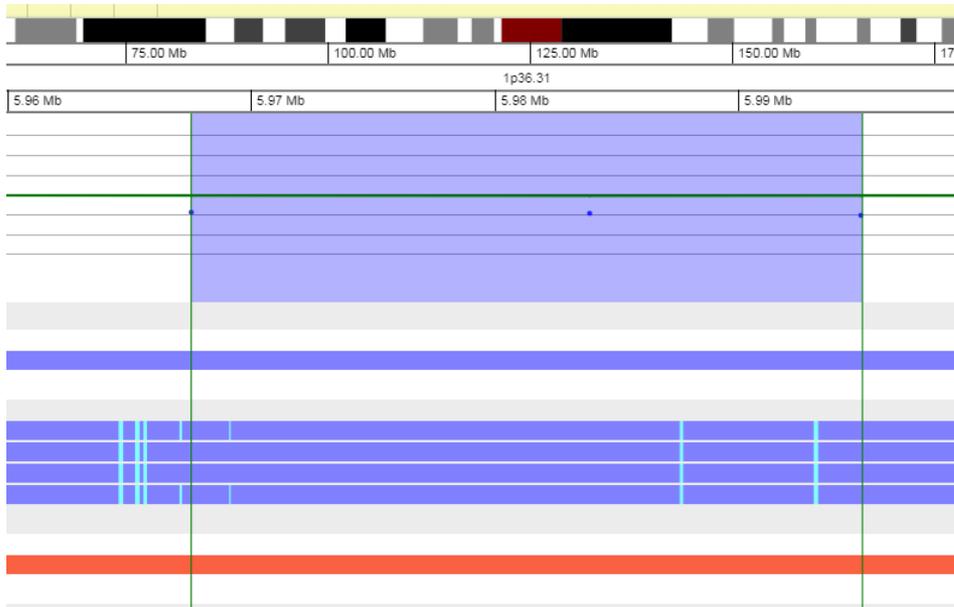


Técnica Citogenética-Molecular: Array-CGH

Hallazgos accidentales (PATOGENICAS/ Significado Clínico Incierto)

- Genes OMIN con fenotipo asociado
- Herencia Dominante o Recesiva

SI SE INFORMAN



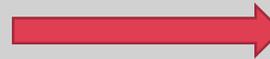
- Diagnóstico Inicial:
Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad
- Deleción parcial del gen NPHP4
- NPHP4: Autosómico recesivo
 - Síndromes de Senior - Loken
 - Nefroptosis tipo 4

Resumen:

- Conocimiento de las indicaciones para realizar un a-CGH a pacientes con alteraciones del Neurodesarrollo

- Discapacidad Intelectual (D.I.): Más Síndrome Malformativo CON sospecha clínica // SIN sospecha clínica
- Discapacidad Intelectual SIN malformaciones: CON Epilepsia // SIN Epilepsia
- Discapacidad Intelectual SIN malformaciones: CON Trastorno del Espectro Autista (T.E.A.)

- Conocimiento la Clasificación de las Variantes Informadas:



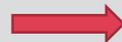
- Clase V: PATOGÉNICAS
- Clase IV: posiblemente PATOGÉNICAS
- Clase III: De Significado Clínico Incierto
- Clase II: posiblemente BENIGNAS
- Clase I: BENIGNAS

- La importancia de la herencia de las variantes (comportamiento de la patología)

- Conocimiento de los tipos de anomalías genéticas que detectada el a-CGH

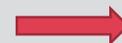
- Grandes / Pequeñas Duplicaciones y Delecciones del Genoma
 - Parcial del Gen // Gen Completo // Varios Genes

- **NO detecta** Traslocaciones ni Inversiones equilibradas



CARIOTIPO

- **No detectan** MUTACIONES PUNTUALES / Dup. o Del. de pocas Pares de Bases



SECUENCIACIÓN MASIVA



Índice

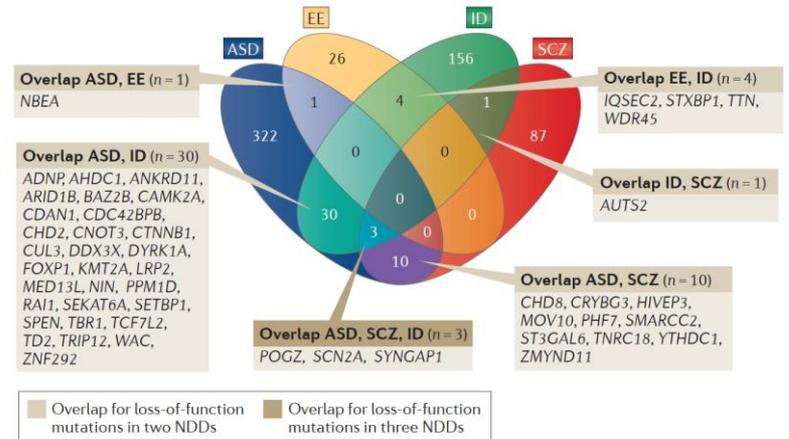
1. Las alteraciones del neurodesarrollo: definición, tipo, factores genéticos
2. Algoritmo para el diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo en el Servicio de Genética
3. Aplicación del array CGH al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo
4. Aplicación del exoma clínico al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo

Aplicación del exoma clínico al diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo

Exoma clínico: panel de ~4.500 genes asociados a fenotipos clínicos conocidos (OMIM, HGMD)

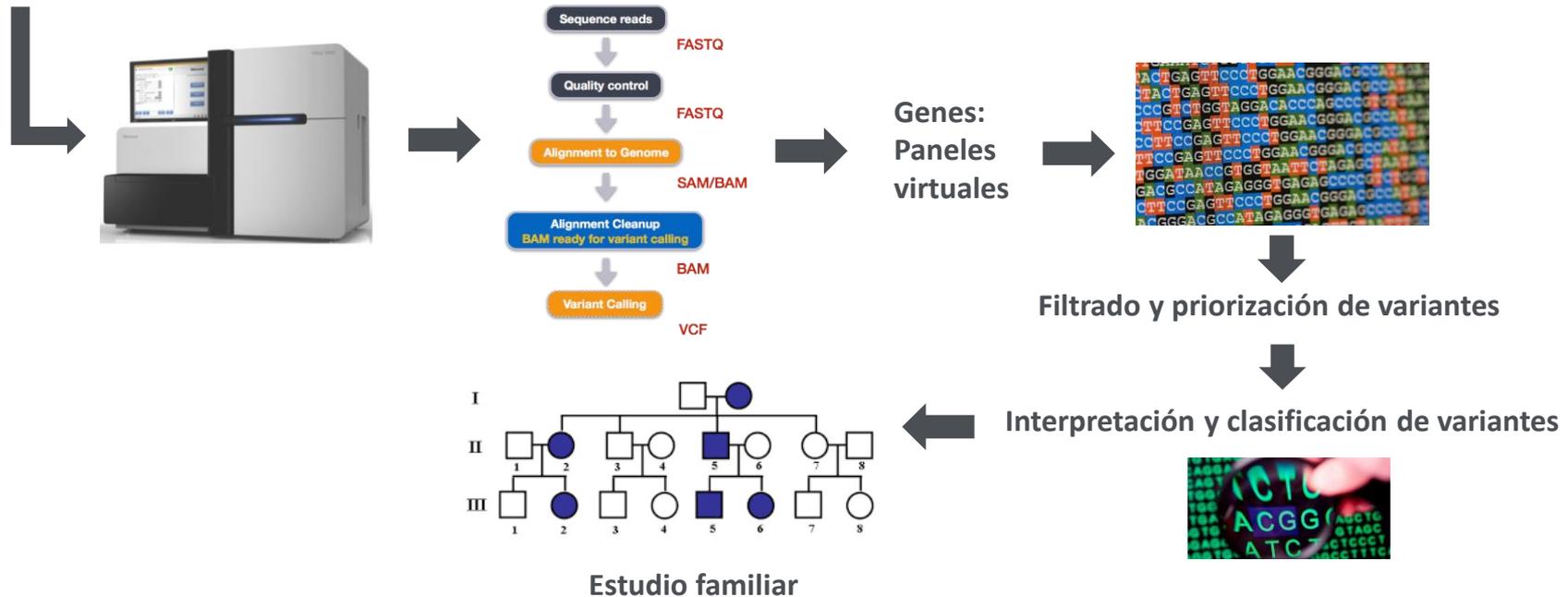
Aproximación muy **eficiente en enfermedades heterogéneas clínica y genéticamente**

- Gran solapamiento genético
- 1.416 genes descritos de DI: 802 responsables de formas autosómicas recesivas, 525 de formas dominantes y 132 de formas ligadas al X
- **Variantes *de novo* responsables en > 50% casos**



Proceso

DI con síndrome malformativo
DI sin malformaciones con epilepsia
con resultados de estudios dirigidos y array no informativos



Selección de genes: paneles virtuales

Selección de **bases de datos**

Panel de alteraciones del neurodesarrollo

- Discapacidad intelectual síndrónica y no síndrónica: 533 genes
- Epilepsia y encefalopatía epiléptica: 250 genes
- Microcefalia: 93 genes
- Macrocefalia y sobrecrecimiento: 52 genes
- Trastorno del espectro autista: 178 genes

Revisión periódica para incluir nuevas asociaciones fenotípicas

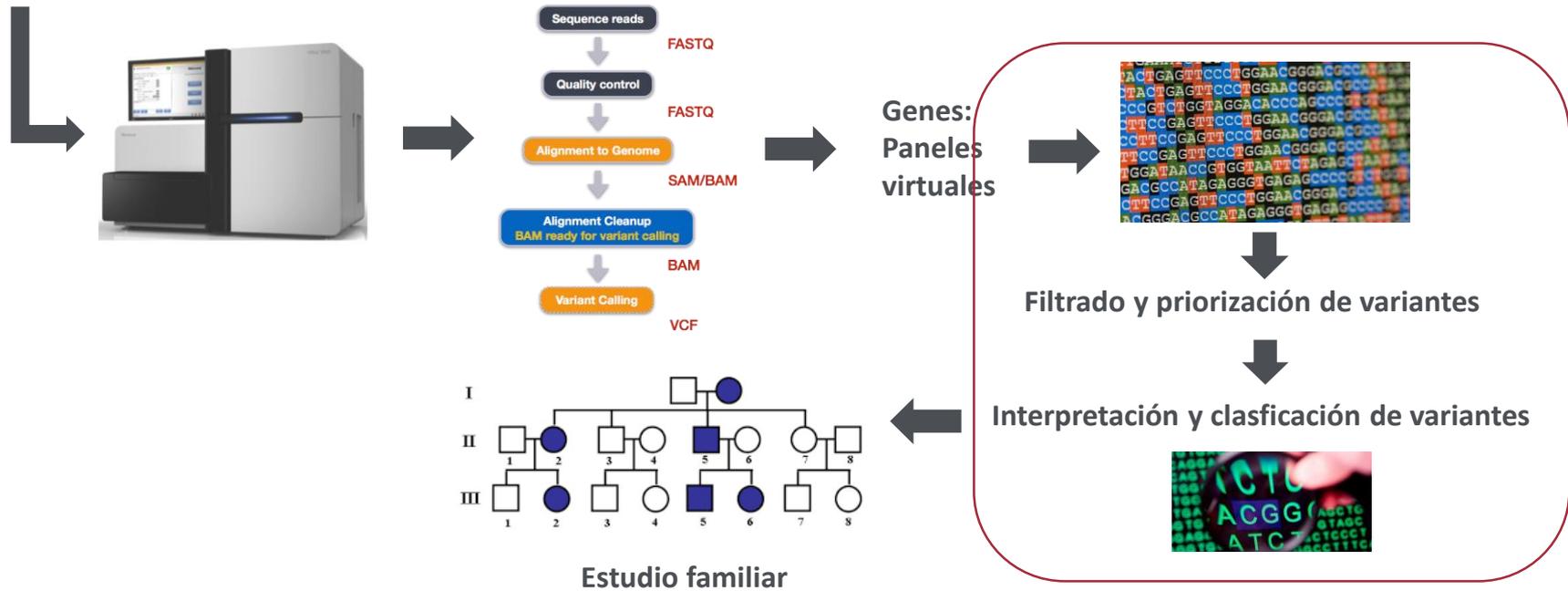
Limitaciones:

Paneles estáticos, no actualización con genes nuevos



Circuito

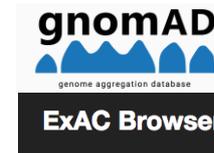
DI con síndrome malformativo
DI sin malformaciones con epilepsia
con resultados de estudios dirigidos y array no informativos



Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Filtrado y priorización de variantes

1. Frecuencia de la variante en bases de datos poblacionales:
 - <1% para genes recesivos y ligados al X
 - <0,05% para genes dominantes



Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Filtrado y priorización de variantes

1. Frecuencia de la variante en bases de datos poblacionales:

- <1% para genes recesivos y ligados al X
- <0,05% para genes dominantes



Genes

- ENSG00000169057

Variants

All Missense + LoF LoF

Include filtered (non-PASS) variants

Invert (highlight rare variants)

Export table to CSV

| Variant | Chrom | Position | Consequence | Filter | Annotation | Flags | Allele Count | Allele Number | Number of Homozygotes | Number of Hemizygotes | Allele Frequency |
|--------------------------------|-------|-----------|--------------------|--------|------------------|-------|--------------|---------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| X:153295932 C / G | X | 153295932 | p.Lys461Asn | PASS | missense | | 1 | 87754 | 0 | 1 | 0.00001140 |
| X:153295939 G / A (rs61753978) | X | 153295939 | p.Ala459Val | PASS | missense | | 3 | 87734 | 0 | 1 | 0.00003419 |
| X:153295940 C / T | X | 153295940 | p.Ala459Thr | PASS | missense | | 6 | 87733 | 0 | 2 | 0.00006839 |
| X:153295941 G / A | X | 153295941 | p.Ala458Ala | PASS | synonymous | | 3 | 87738 | 0 | 1 | 0.00003419 |
| X:153295942 G / A | X | 153295942 | p.Ala458Val | PASS | missense | | 1 | 87735 | 0 | 0 | 0.00001140 |
| X:153295944 C / T | X | 153295944 | p.Thr457Thr | PASS | synonymous | | 120 | 87733 | 1 | 44 | 0.001368 |
| X:153295944 CGTGGCGCGC / C | X | 153295944 | p.Thr457_Ala459del | PASS | inframe deletion | | 2 | 87733 | 0 | 1 | 0.00002280 |

Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

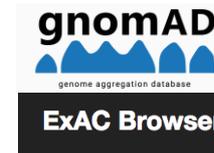
Filtrado y priorización de variantes

1. Frecuencia de la variante en bases de datos poblacionales:

- <1% para genes recesivos y ligados al X
- <0,05% para genes dominantes

2. Efecto de la variante en la proteína: Pérdida de función, cambio de sentido, sinónima

3. Descripción de la variante en bases de datos

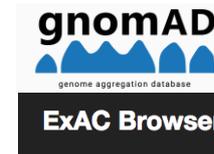


Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Filtrado y priorización de variantes

1. Frecuencia de la variante en bases de datos poblacionales:

- <1% para genes recesivos y ligados al X
- <0,05% para genes dominantes



2. Efecto de la variante en la proteína: Pérdida de función, cambio de sentido, sinónima

3. Descripción de la variante en bases de datos

NM_004992.3(MECP2):c.1404G>A (p.Arg468)

Variation ID: 138196
Review status: criteria provided, conflicting interpretations

ClinVar
ACTGATGGTATGGGGCAAGAGATAATCT
CAGGTAGGGCTGCTACTACTAGAGCTCAG
CAGGCTGGGCATAAAGCTAGGGCAGAGC
CCATGGTGCATCTGACTCTCGAGGAGAGT
GAGCTTGGTATCAAGGTTAAGAAAGAGAT
GGCACTGACTCTCTGCTTCTGGTCTAT

Interpretation
Clinical significance: Conflicting interpretations of pathogenicity
Bergin(1),likely benign(1),Uncertain significance(1)
Last evaluated: Jul 24, 2017
Number of submissions: 3
See associated ClinVar records

Allele(s)
NM_004992.3(MECP2):c.1404G>A (p.Arg468)
Allele ID: 141999
Variant type: single nucleotide variant
Cytogenetic location: Xp28
Genomic location: ChrX: 14630424 (on Assembly GRCh38)
ChrX: 15029579 (on Assembly GRCh37)

Links: ClinVar: CA199303, dbSNP: rs20308933
NCBI 1000 Genomes Browser: rs20308933
Molecular consequence: NM_004992.3:c.1404G>A: synonymous variant [Sequence Ontology SO:001518]
Allele frequency: ExAC 0.00001 (7)

Assertion and evidence details

| Clinical assertions | Summary evidence | Supporting observations |
|--|--|---|
| Germline | | |
| Clinical significance (Last evaluator) | Review status (Assertion method) | Collection method |
| Uncertain significance (Feb 3, 2019) | criteria provided, single submitter ClinVar (0921213) | clinical testing |
| Bergin (Feb 3, 2006) | no assertion criteria provided | curator |
| Condition(s) (Mode of inheritance) | Origin | Citations |
| not specified [MedGen] | germline | Other citation |
| Submission accession | Submitter - Study name | |
| SCV000170237.7 | GeneDx | EGL Genetic Diagnostics Eurofins Clinical Diagnostics |
| SCV000302978.4 | | ReitBASE |
| SCV000187869.2 | | |

HGMDB Professional 2018.3

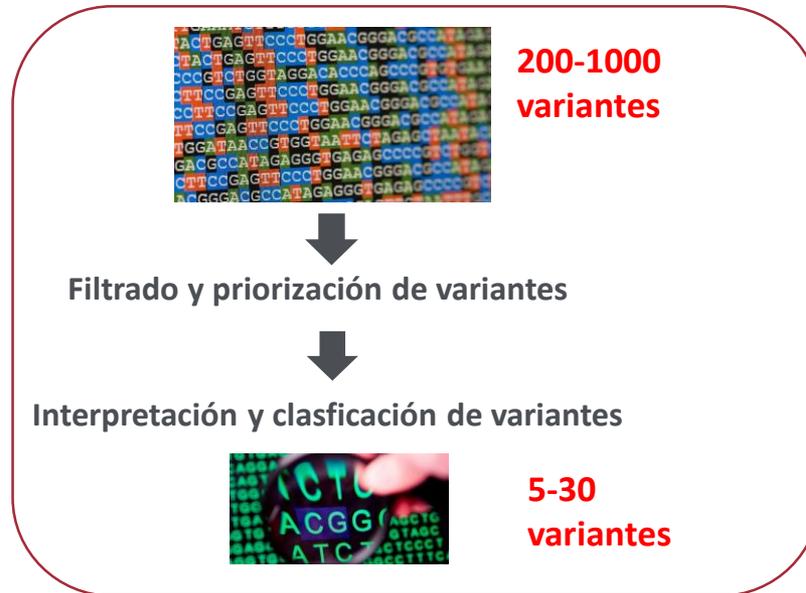
Gene Mutation Phenotype Reference Batch Advanced | Statistics Information Support | Home Logout

82 mutations in *MECP2* for phenotype 'Rubinstein-Taybi syndrome'

Missense/nonsense : 29 mutations [back to top](#)

| HGMDB accession | HGMDB codon change | HGMDB amino acid change | HGVS notation | Variant effect | Reported phenotype | Reference | Extra information |
|-----------------|--------------------|-------------------------|---------------|----------------|---------------------------|--|-------------------|
| CM1814894 | CGA-TGA | Arg56Tern | c.256C>T | p.R56* | Rubinstein-Taybi syndrome | Engelke (2016) Am J Med Genet A 178, 3089 | NEW INFO |
| CM1514435 | CCA-TCA | Pro42His | c.123C>T | p.P42S | Rubinstein-Taybi syndrome | Janakovic (2011) Indian J Pediatr 85, 413 http://dx.doi.org/10.1007/s12032-010-0248-9 | NEW INFO |
| CM182039 | TAT-TAG | Tyr61Ileu | c.183T>G | p.Y61I* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Hum Mutat 37, 123 | NEW INFO |
| CM182041 | CGA-TGA | Arg267Ileu | c.818C>T | p.R267* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Hum Mutat 37, 123 | NEW INFO |
| CM022899 | CGA-TGA | Arg448Tern | c.1342C>T | p.R448* | Rubinstein-Taybi syndrome | Rudolfsson (2003) Am J Hum Genet 74, 272 http://dx.doi.org/10.1086/374884 | NEW INFO |
| CM1814890 | CGA-TGA | Arg705Tern | c.2313C>T | p.R705* | Rubinstein-Taybi syndrome | Engelke (2016) Am J Med Genet A 178, 3089 | NEW INFO |
| CM182043 | CAA-TAA | Gln79Tern | c.2377C>T | p.Q79* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Hum Mutat 37, 123 | NEW INFO |
| CM182044 | CAG-TAG | Gln813Tern | c.2493C>T | p.Q813* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Hum Mutat 37, 123 | NEW INFO |
| CM1814885 | CAG-TAG | Gln857Tern | c.2514C>T | p.Q857* | Rubinstein-Taybi syndrome | Engelke (2016) Am J Med Genet A 178, 3089 | NEW INFO |
| CM1719062 | CGA-TGA | Arg1055Tern | c.3363C>T | p.R1055* | Rubinstein-Taybi syndrome | López (2018) BMC Med Genet 19, 36 http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1148-4 | NEW INFO |
| CM1719061 | CAT-GAT | His1255Asp | c.3763C>G | p.H1255D | Rubinstein-Taybi syndrome | Jagals (2017) Clin Dysmorphol 26, 120 | NEW INFO |
| CM182045 | AAQ-TAD | Lys1277Tern | c.3829A>T | p.K1277* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Hum Mutat 37, 123 http://dx.doi.org/10.1002/humu.23004 | NEW INFO |
| CM1814883 | AAT-ACT | Asn1286Ileu | c.3817A>G | p.N1286I | Rubinstein-Taybi syndrome | Engelke (2016) Am J Med Genet A 178, 3089 | NEW INFO |
| CM151530 | CGA-TGA | Arg1322Tern | c.3990C>T | p.R1322* | Rubinstein-Taybi syndrome | Negm (2016) Clin Genet 87, 148 | NEW INFO |
| CM1814912 | CGA-TGA | Arg1567Tern | c.4066C>T | p.R1567* | Rubinstein-Taybi syndrome | Engelke (2016) Am J Med Genet A 178, 3089 | NEW INFO |

Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas



Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Clasificación

En base a los criterios del **Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)**

Benigna

Probablemente benigna

Variante de significado clínico incierto

Probablemente patogénica

Patogénica

Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Clasificación

Interpretation of sequence variants | RICHARDS *et al*

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

| | Benign | | | Pathogenic | | |
|--|--|---|---|---|---|---|
| | Strong | Supporting | Supporting | Moderate | Strong | Very strong |
| Population data | MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2 | | | Absent in population databases PM2 | Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4 | |
| Computational and predictive data | | Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3 | Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3 | Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4 | Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1 | Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1 |
| Functional data | Well-established functional studies show no deleterious effect BS3 | | Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2 | Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1 | Well-established functional studies show a deleterious effect PS3 | |
| Segregation data | Nonsegregation with disease BS4 | | Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1 | Increased segregation data → | | |
| De novo data | | | | De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6 | De novo (paternity and maternity confirmed) PS2 | |
| Allelic data | | Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2 | | For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3 | | |
| Other database | | Reputable source w/out shared data = benign BP6 | Reputable source = pathogenic PP5 | | | |
| Other data | | Found in case with an alternate cause BP5 | Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4 | | | |

Verdict
Pathogenic

Rules

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> PVS1 | <input checked="" type="checkbox"/> PS1 | <input checked="" type="checkbox"/> PS2 | <input checked="" type="checkbox"/> PS3 | <input checked="" type="checkbox"/> PS4 | <input checked="" type="checkbox"/> PM1 | <input checked="" type="checkbox"/> PM2 | <input checked="" type="checkbox"/> PM3 |
| <input type="checkbox"/> PM4 | <input type="checkbox"/> PM5 | <input type="checkbox"/> PM6 | <input type="checkbox"/> PP1 | <input type="checkbox"/> PP2 | <input type="checkbox"/> PP3 | <input type="checkbox"/> PP4 | <input type="checkbox"/> PP5 |
| <input type="checkbox"/> BA1 | <input type="checkbox"/> BS1 | <input type="checkbox"/> BS2 | <input type="checkbox"/> BS3 | <input type="checkbox"/> BS4 | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BP1 | <input type="checkbox"/> BP2 | <input type="checkbox"/> BP3 | <input type="checkbox"/> BP4 | <input type="checkbox"/> BP5 | <input type="checkbox"/> BP6 | <input type="checkbox"/> BP7 | |

Filtrado, priorización y clasificación de variantes genéticas

Clasificación

En base a los criterios del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)

Benigna

Probablemente benigna

Variante de significado clínico incierto

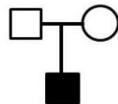
Probablemente patológica

Patológica

Segregación familiar

Autosomal dominant

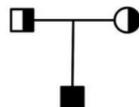
✓ De novo



Autosomal recessive

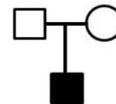
✓ Compound heterozygous

✓ Homozygous



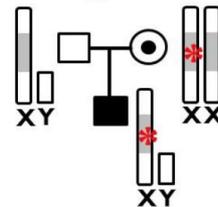
• X-linked dominant

✓ De novo



• X-linked recessive

✓ Hemizygous in male





Nuestros casos

| Resultado del exoma clínico | N | % |
|---|------------|----------|
| Resuelto -Patogénicas y probablemente patogénicas- | 15 | 10,13 |
| Probablemente patogénica-pendiente de confirmar | 13 | 8,78 |
| Variante de significado incierto-pendiente de confirmar | 21 | 14,19 |
| Variante de significado incierto | 2 | 1,35 |
| Negativo | 97* | 65,54 |
| Total | 148 | |



Muchas gracias



Hospital General de Villalba

 **Comunidad de Madrid**

Berta Almoguera Castillo

Carolina Sánchez Jimeno