

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO Y BASES DE DATOS EN GENÉTICA CLÍNICA

Natalia García Restrepo, MD
Especialista en Genética Médica
Especialista en Bioética
MSc Bioinformática y Biología Computacional
(C) PhD Bioética.. Universidad El Bosque

Crterios Clínicos



Bases de Datos en Genética

www.omim.org
www.genereviews.org

**ETIOLOGÍA
CROMOSOMICA
(Número, Estructura)**

Paraclinicos



Cariotipo Convencional
**Hibridación in situ con
Fluorescencia (FISH)**

**ETIOLOGÍA MONOGENICA
NO METABÓLICA**

**Pruebas Moleculares
específicas: detección de
mutaciones puntuales**

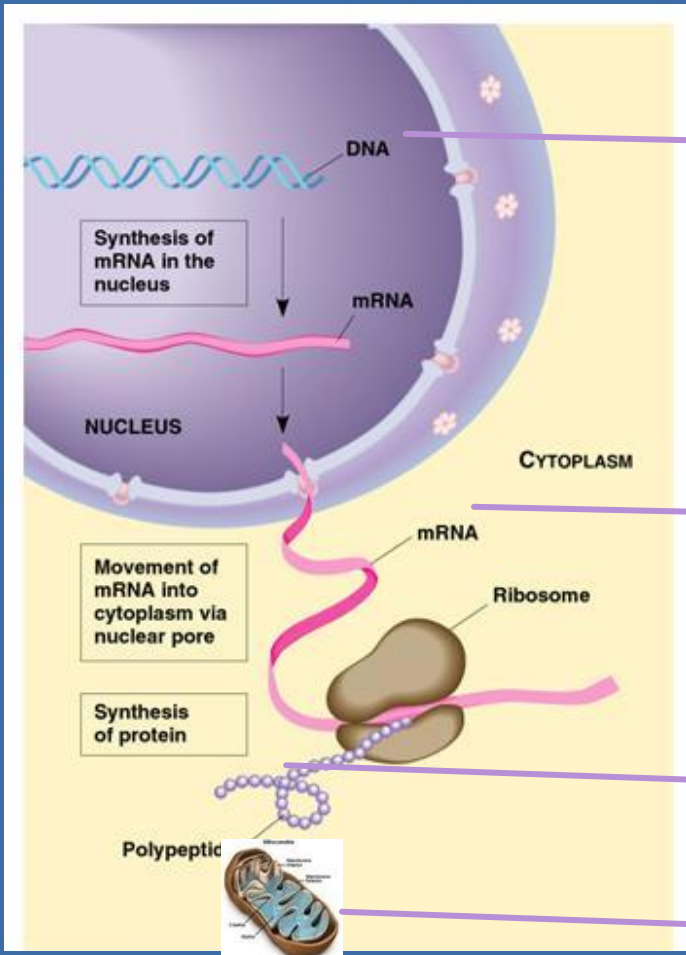
**ETIOLOGÍA MONOGENICA
METABÓLICA**

**Pruebas Colorimétricas
Cromatografía
Cromatografía de Gases
Ensayos Enzimáticos**

**ETIOLOGÍA
DESCONOCIDA**

**Hibridación Genómica
Comparativa con Microarreglos
(CGH)
Secuenciación Exómica
Secuenciación Genómica**

APROXIMACIÓN AL LABORATORIO



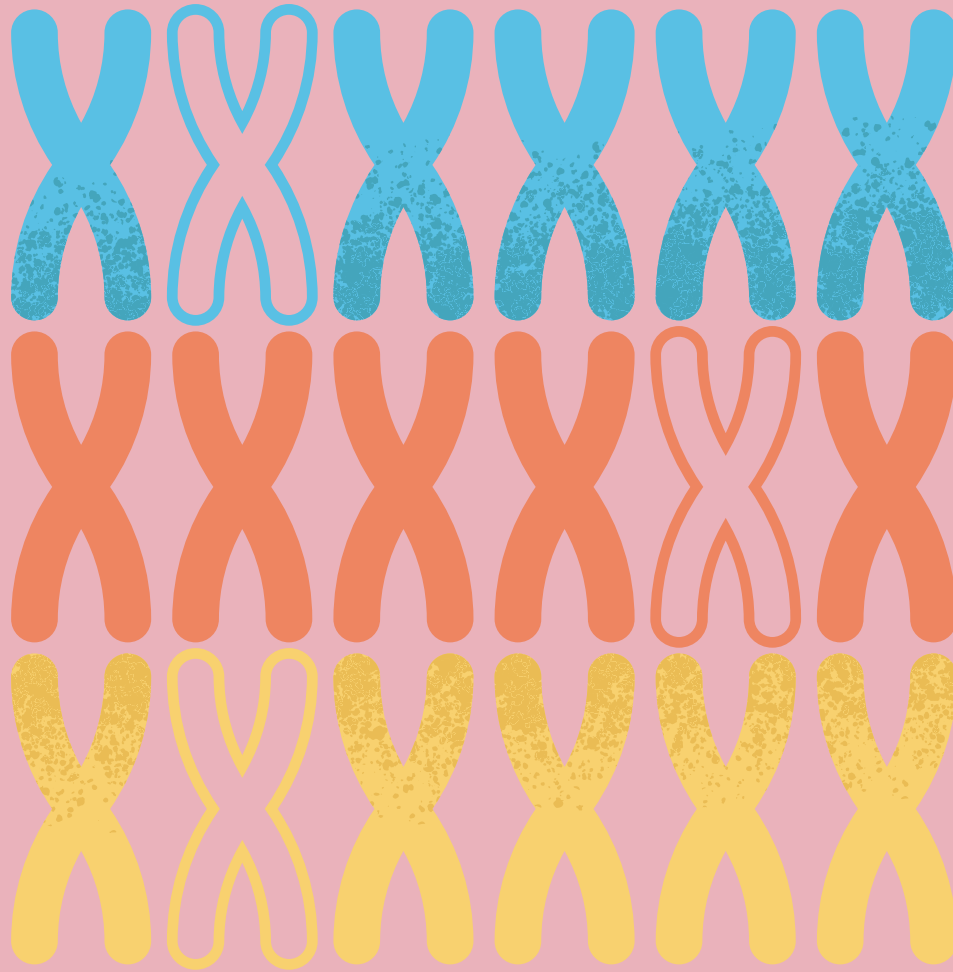
Gen

mRNA

Proteína

DNA Mitochondrial

- Sangre Completa
- Leucocitos
- Suero o Plasma
- Biopsia
- Orina
- Líquido Cefalorraquídeo
- Esputo
- Heces
- Líquido Amniótico-Vellosidades
- Semen
- Líquido Sinovial



CITOGENÉTICA CLÍNICA

NOMENCLATURA NORMAL

46, XY
(2n)

46, XX
(2n)

Célula masculina normal

Diploide

46 cromosomas incluyendo un X y un Y

Célula femenina normal

Diploide

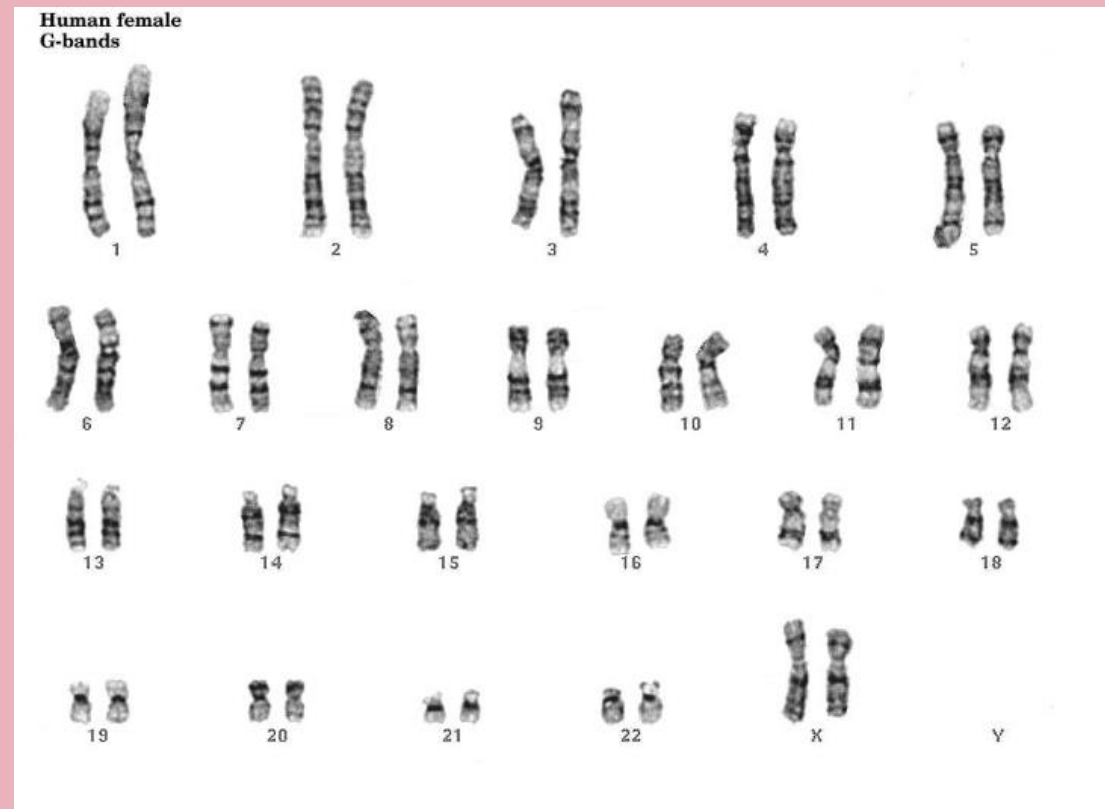
46 cromosomas incluyendo dos X

CARIOTIPO

Constitución cromosómica o complemento cromosómico de un individuo.

Se realiza sobre cromosomas en el estado de prometafase o metafase

Anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas.



TOMA DE MUESTRA

Amniocentesis

Semana 12 a 14

Cariotipo

1 % de abortos en primer trimestre

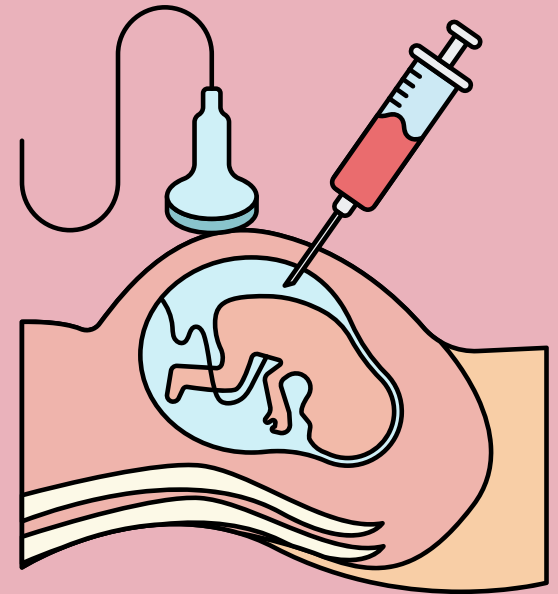
Muestra de Velloosidades Coriónicas

Semana 10 a 11

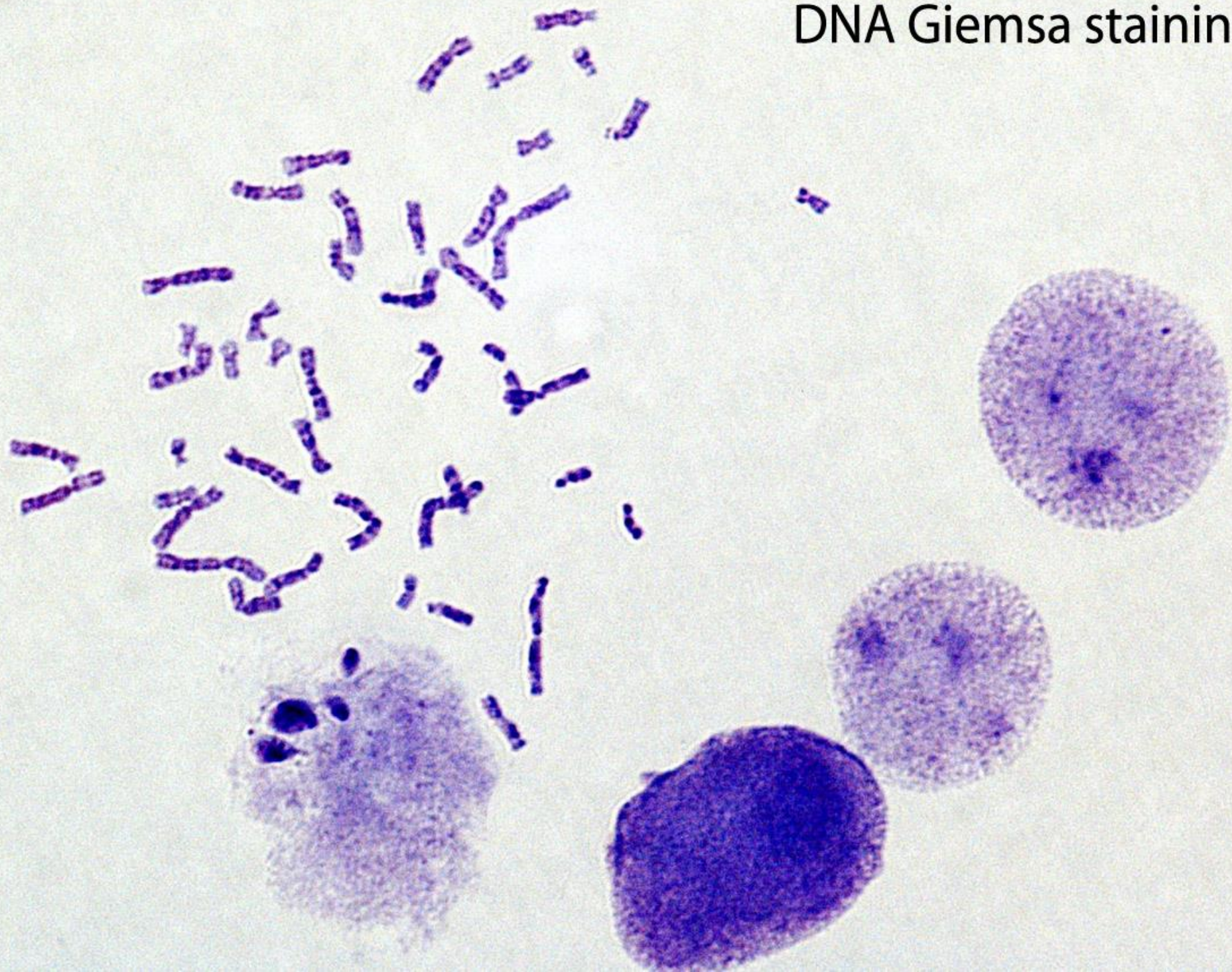
Cariotipo

2 % de abortos

1% bandas amnióticas



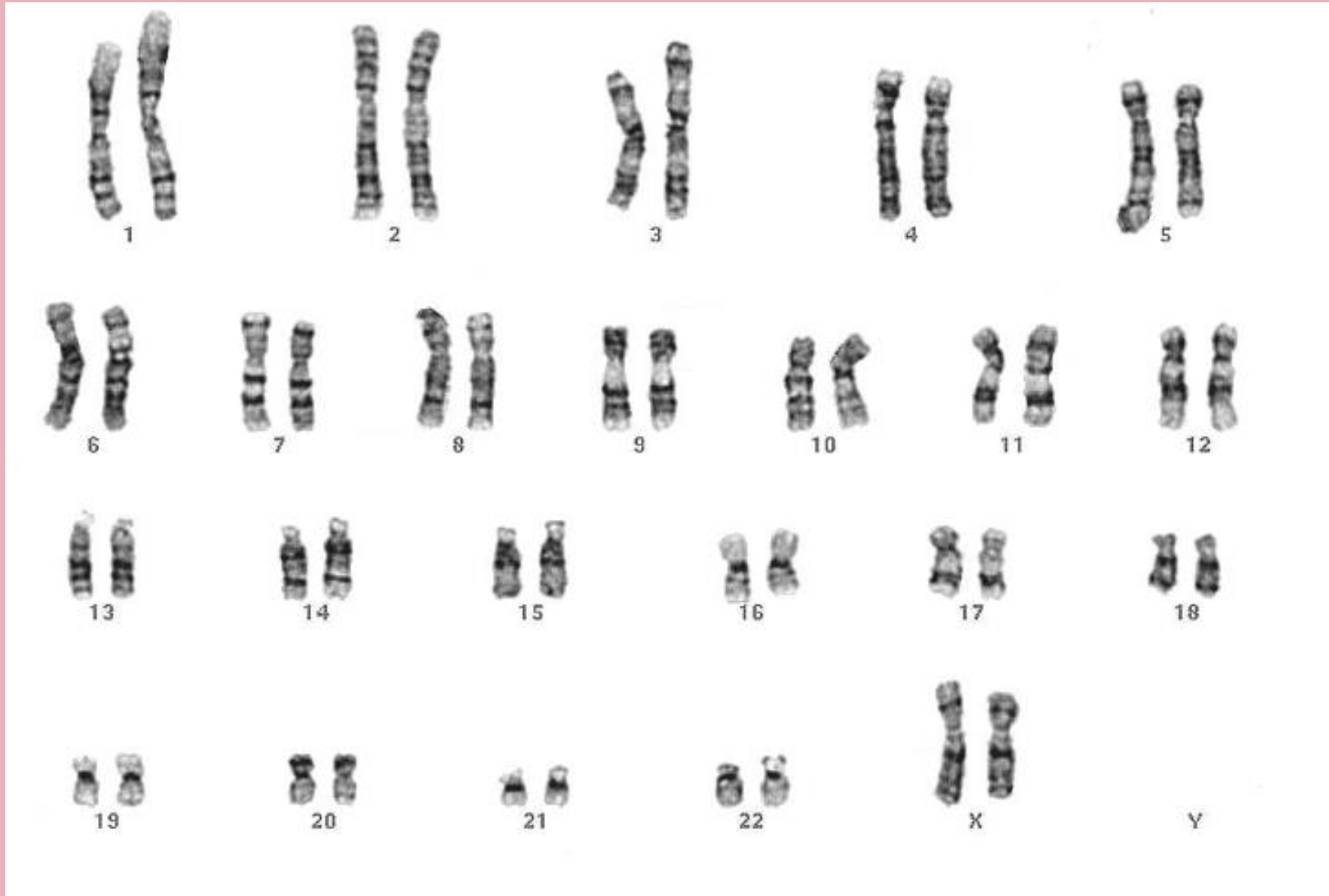
DNA Giemsa staining



CARIOTIPO: 46, XY



CARIOTIPO: 46, XX



Resultado

46,XY[25]

Valor de Referencia:

Masculino: 46,XY

Femenino: 46,XX

Concepto

No se identificaron alteraciones cromosómicas estructurales o numéricas.

Comentario

Este estudio no permite identificar microrearranglos cromosómicos y/o mutaciones puntuales.

Método

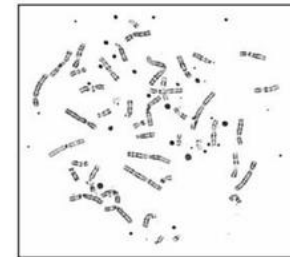
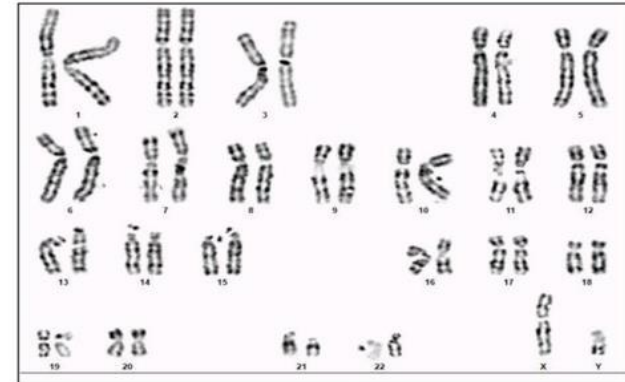
Cultivo de 72 horas en medio RPMI 1640, protocolo con bromuro de etidio para alta resolución. Tinción para bandeado Q y R

Análisis en el procesador de imágenes Applied Spectral Imaging.

Resolución de Bandeamiento: 625

PROCESADO POR LABORATORIO DE REFERENCIA.

Imagen del cariotipo



PROCESADO POR LABORATORIO DE REFERENCIA.

Los resultados de este estudio genético deben ser usados solo en conjunto con la historia clínica personal y familiar del paciente. Los resultados del estudio genético del paciente no deben ser entregados a terceros que no estén relacionados con el manejo del paciente o trámite necesario del estudio, a no ser que se cuente con autorización explícita y escrita del paciente. Se recomienda que estos resultados sean comunicados en el ambiente de una consulta de genética apropiada. Este test ha sido desarrollado y validado como IDT ("Laboratory Developed Test").

BANDEO DE ALTA RESOLUCIÓN (RT)
Código CUPS 908407
INCLUIDO EN EL POS RESOLUCION 2718 de 2024

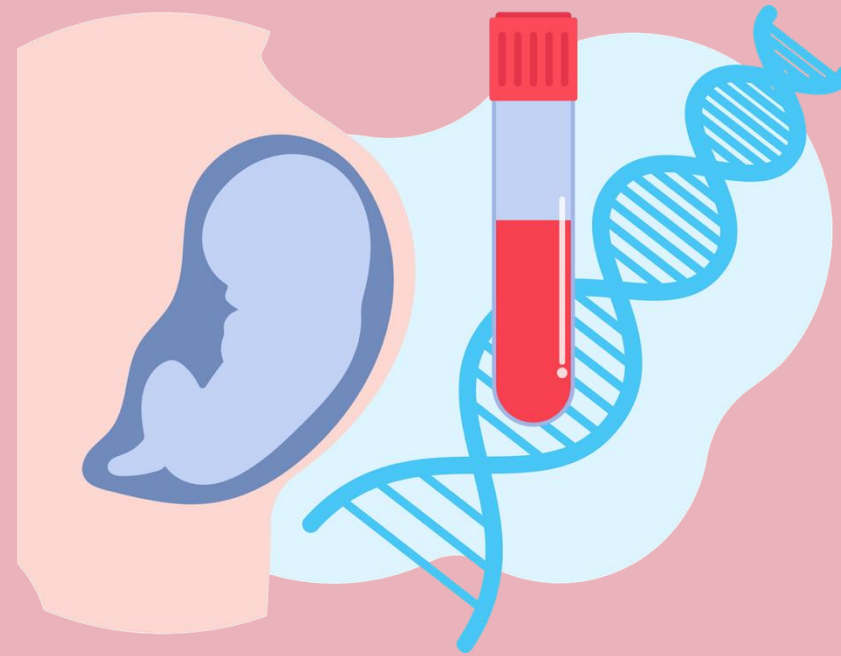
INDICACIONES PRENATALES

Edad materna avanzada (≥ 35 años)

Resultados anormales en pruebas de cribado (DNA fetal en sangre materna, PAPP, bHCG)

Anomalías fetales detectadas por ecografía

Historia familiar de anomalías cromosómicas



INDICACIONES EN EL RECIÉN NACIDO

Malformaciones congénitas mayores o múltiples

Anomalías mayores y anomalías menores

Ambigüedad genital

Muerte neonatal inexplicada



INDICACIONES EN NIÑEZ Y ADOLESCENCIA

Retraso en el desarrollo o diversidad funcional cognitiva

Trastornos del aprendizaje o del comportamiento

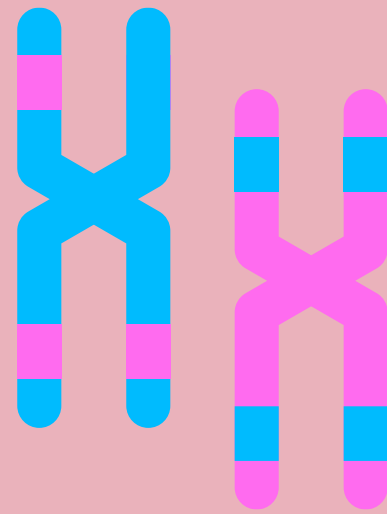
Anomalías mayores y menores

Talla baja

Pubertad precoz

Amenorrea primaria

Ausencia de caracteres sexuales secundarios



INDICACIONES EN ADULTOS

Infertilidad inexplicada

Abortos espontáneos recurrentes

Historia familiar de anomalías cromosómicas

Asesoría Preconcepcional



NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS CROMOSÓMICO: CITOGENÉTICA MOLECULAR

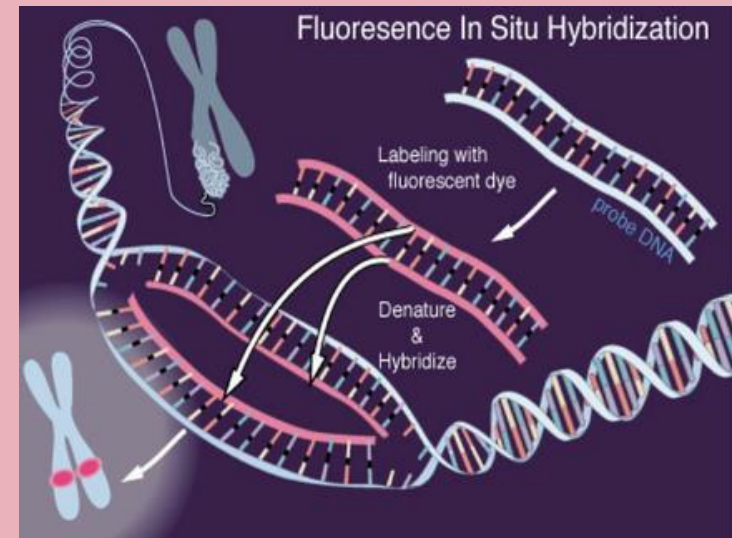
FISH (Fluorescent In situ Hybridization)

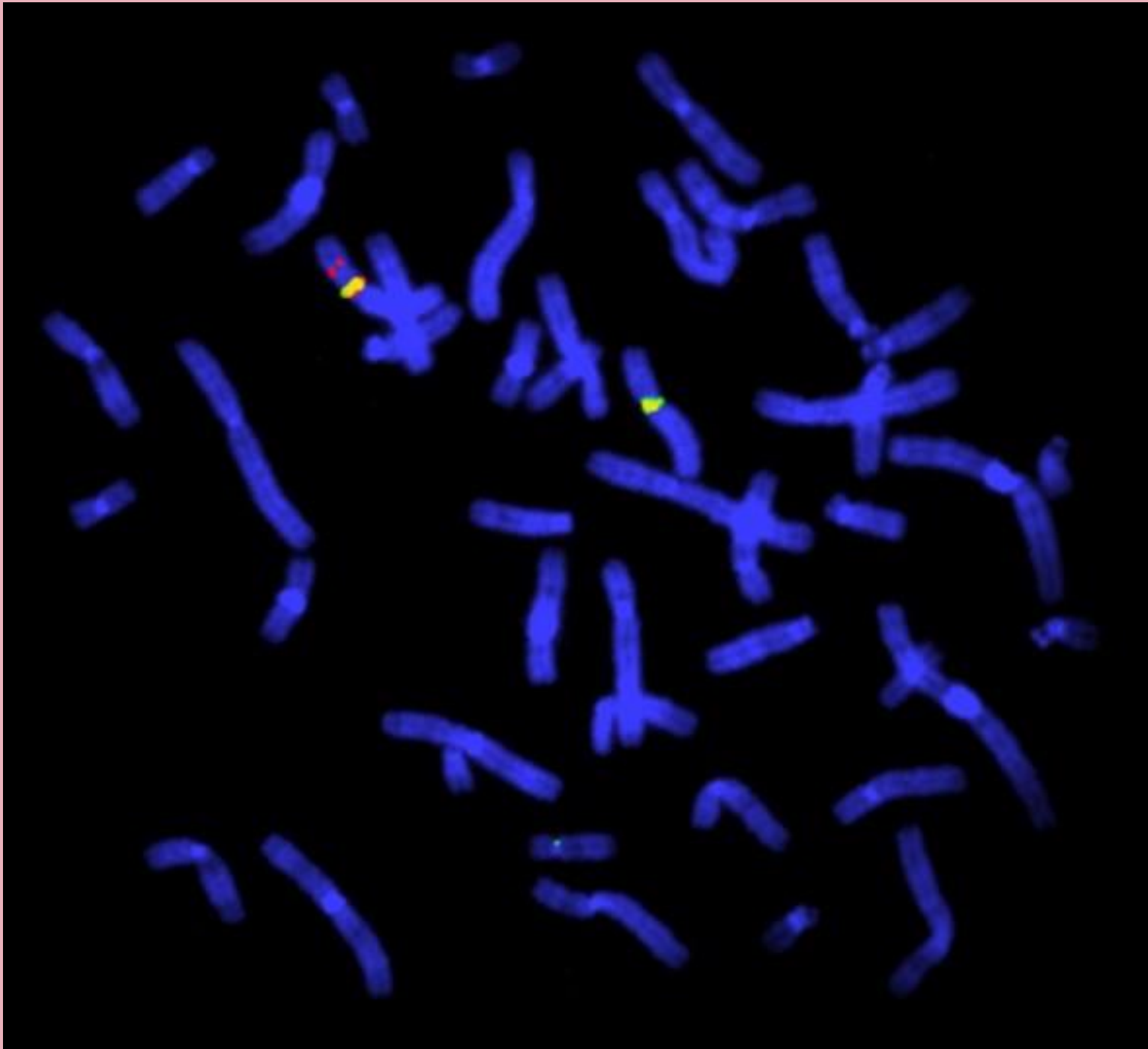
Detección de secuencias específicas de DNA mediante sondas marcadas con fluorescencia.

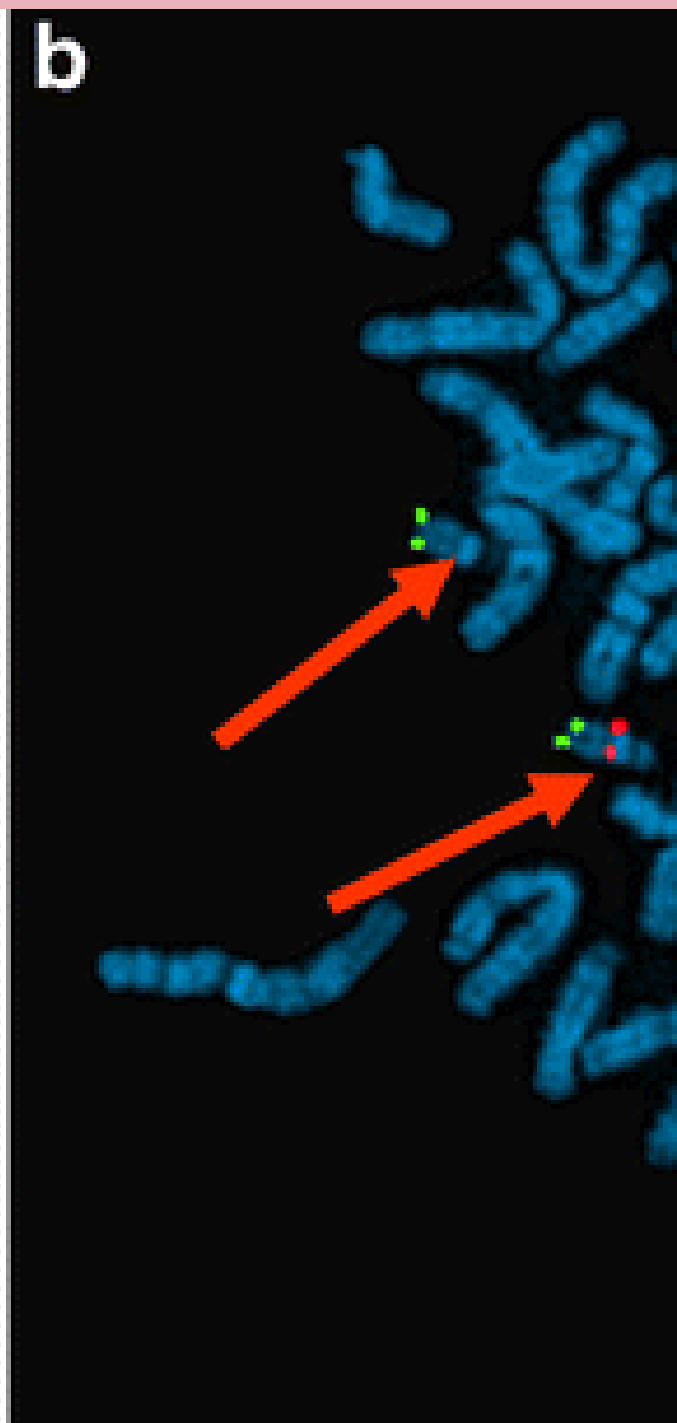
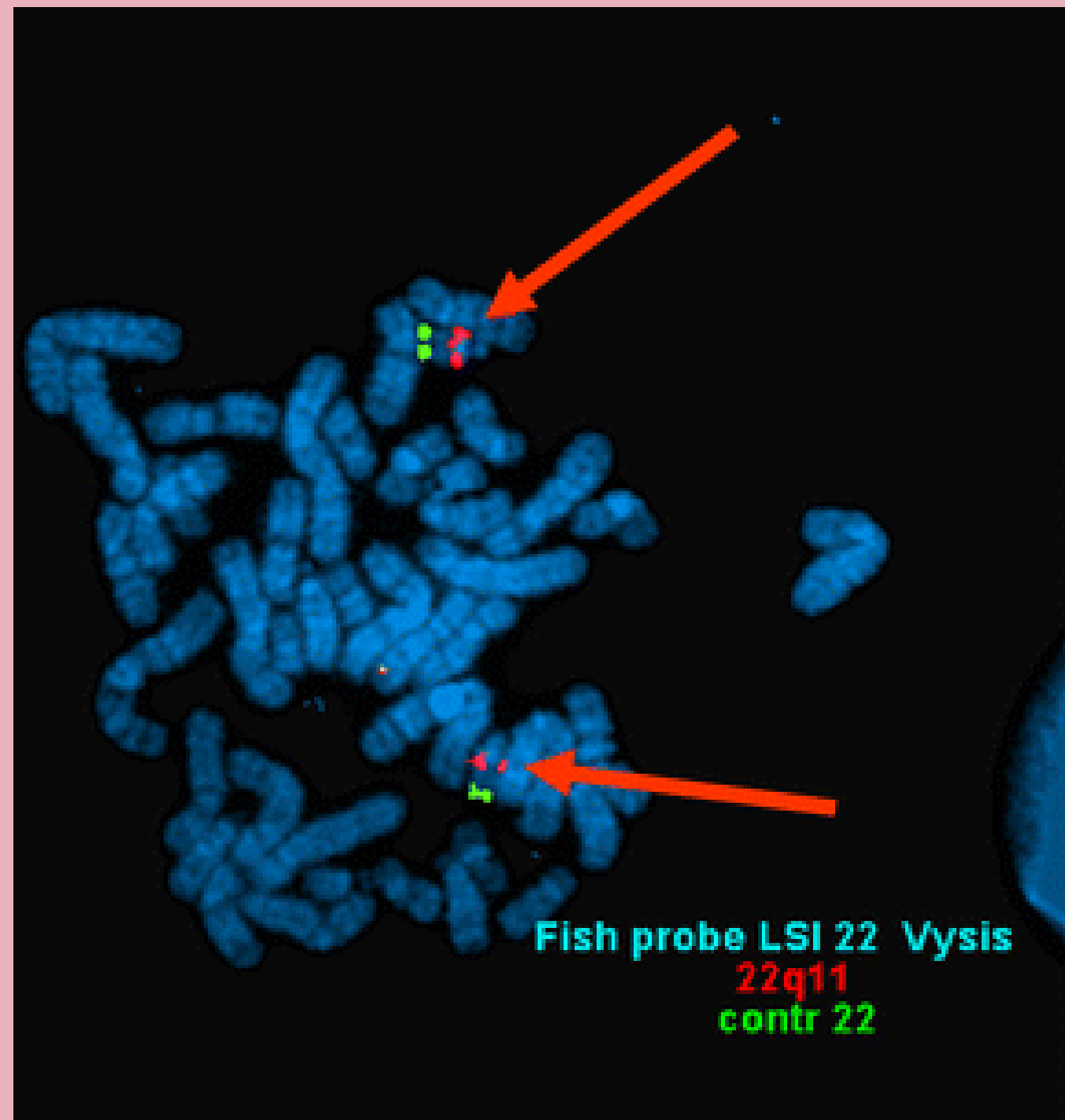
Es útil para la detección de microdeleciones y rearrreglos que no pueden ser visualizados mediante el cariotipo convencional.

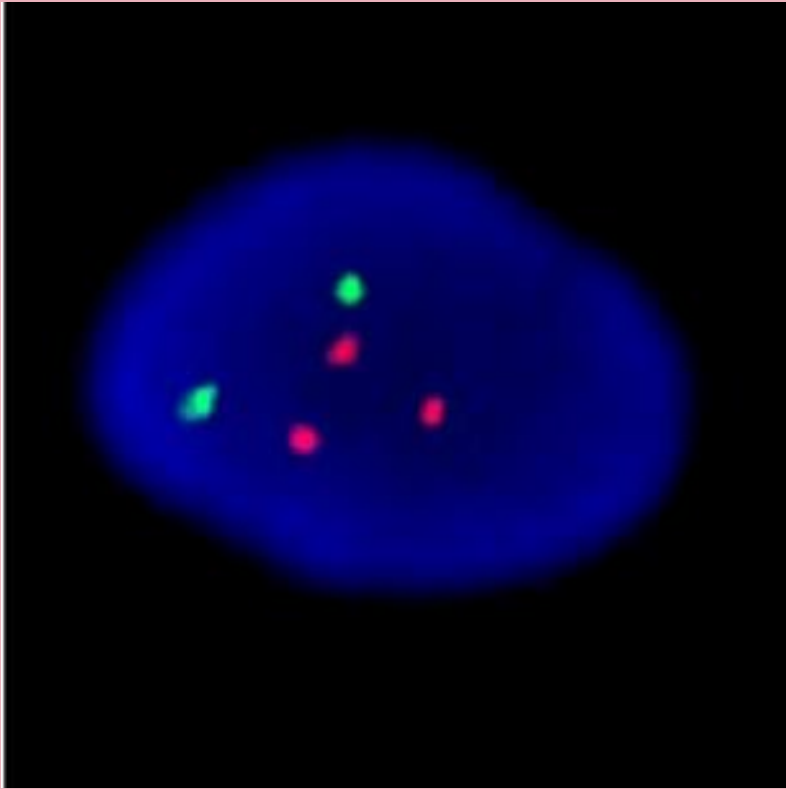
Detección de anomalías numéricas de forma rápida

Se debe conocer lo que se está buscando

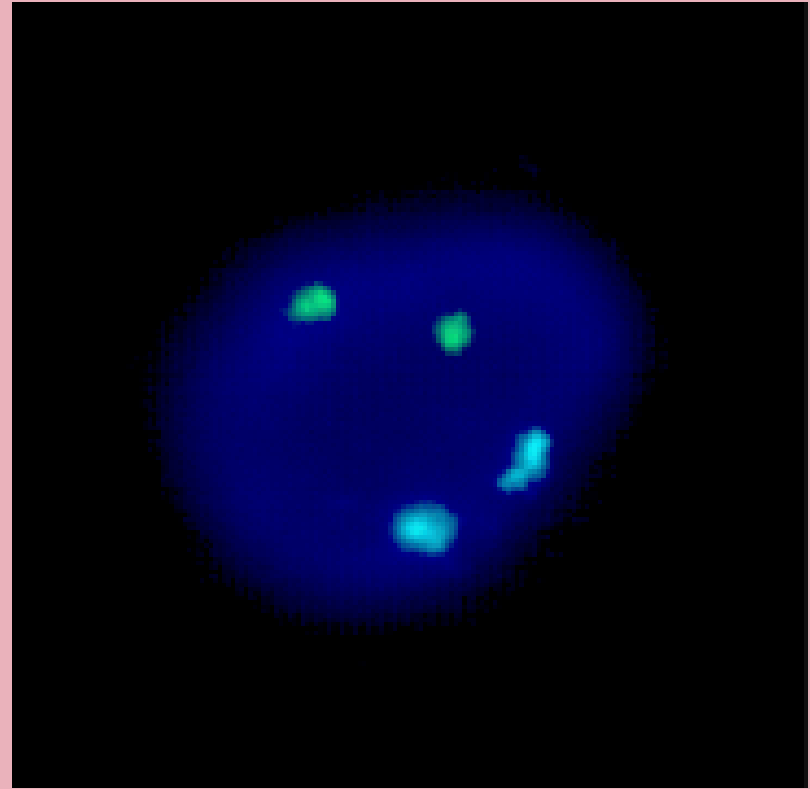








Rojo: Cromosoma 21
Verde: Cromosoma 13

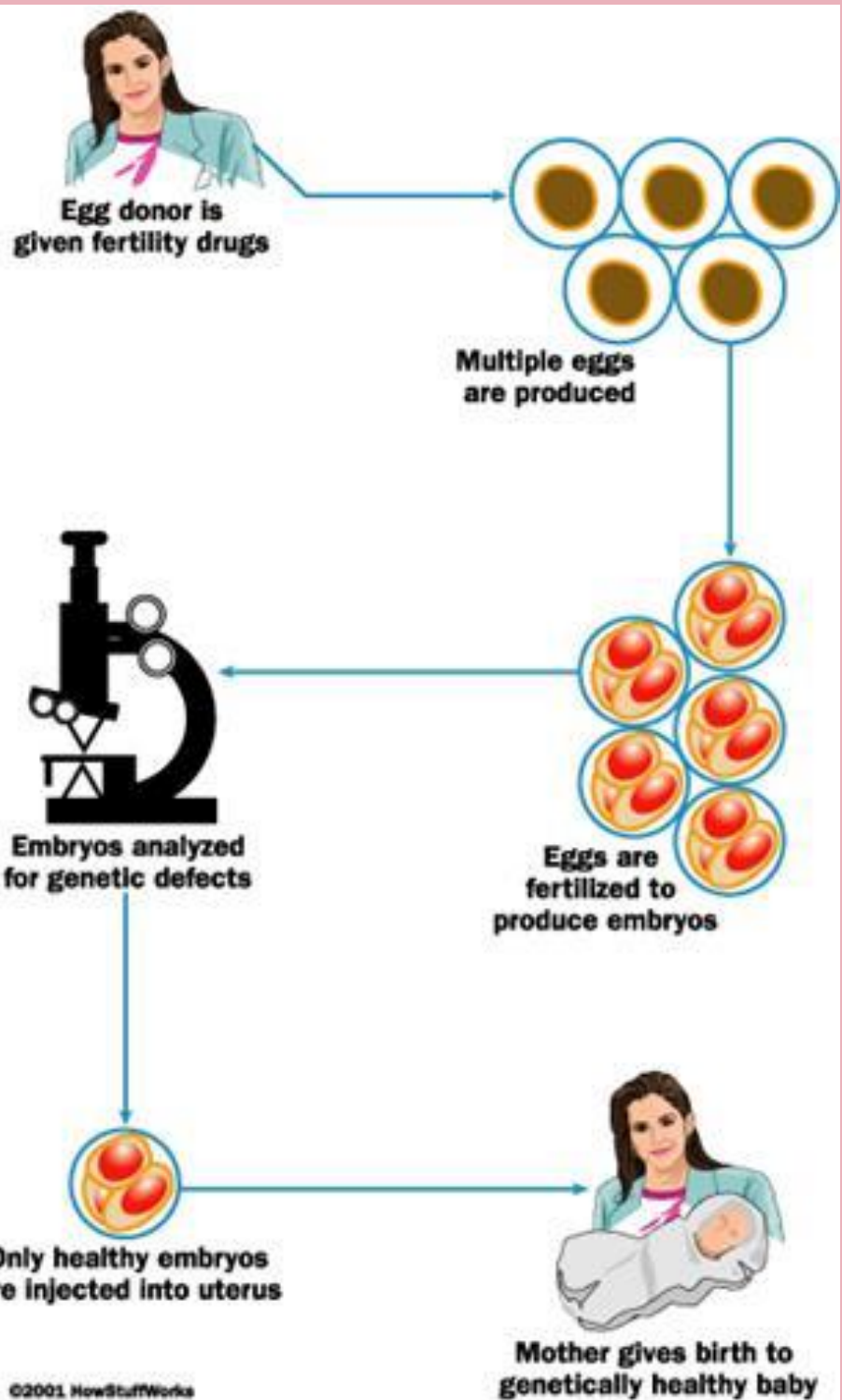


Aguamarina: Cromosoma 18
Verde: Cromosoma X
Rojo: Cromosoma Y

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)

Técnica utilizada junto con la fertilización in vitro, para detectar anomalías genéticas (cromosómicas, mutaciones puntuales) en los embriones y escoger el mas apto para ser implantado.





BIOPSIA DE BLASTÓMERA



DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)

INDICACIONES

Parejas con antecedentes de enfermedad genética en la familia, portadores Ej. Fibrosis Quística.

Mujeres mayores de 35 años

Pérdidas recurrentes que se sospechen son por anomalías cromosómicas

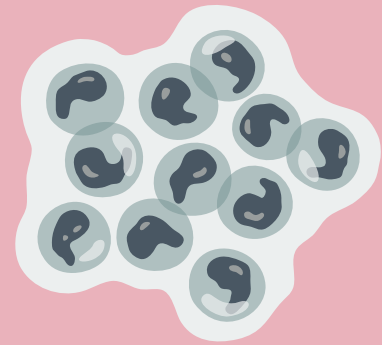
Parejas con traslocaciones cromosómicas conocidas

Parejas con fallo repetido de la FIV

Hombres con infertilidad requiriendo ICSI (Inyección de espermatozoides intracitoplasmática)

Antecedente de enfermedades monogénicas (AR, LXR)

Busqueda directa de cromosomopatías



HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA (CGH)-ANÁLISIS DE MICROARREGLOSS CROMOSÓMICOS

Resultados

- Resultado: Positivo.
- Resultado del array-CGH (ISCN 2016): arr[hg38] 17p12p11.2(15745195_18795786)x1
- La muestra remitida presenta un patrón genómico de SEXO MASCULINO.

Variante en Número de copia	Localización Cromosómica	Coordenadas Genómicas (hg38)	Tamaño mínimo	Genes MIM contenidos	Significancia Clínica
Delección	17p12p11.2	chr17:15745195_18795786	3.05 Mb	Ver anexo 1	Patogénica

Interpretación

Se ha identificado una delección intersticial heterocigota en la región cromosómica 17p12p11.2 con coordenadas genómicas chr17:15745195_18795786.

Esta CNV de 3.05 Mb, contiene 43 genes codificantes de proteínas, incluyendo 33 genes del listado MIM (Ver anexo 1). Esta CNV solapa parcialmente con las coordenadas genómicas de la región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) (incluye *RAI1*) (ISCA-37418, 21/11/2013) asociada con el síndrome Smith-Magenis (MIM #182290), de herencia autosómica dominante, también conocida como síndrome de delección cromosómica 17p11.2. Complementario a lo anterior, los genes *RAI1* y *FLCN* presentan suficiente evidencia de haploinsuficiencia (ClinGen), la haploinsuficiencia del gen *RAI1* (ISCA-20122, 13/10/2020) está asociada con el síndrome Smith-Magenis (MIM #182290) y es el gen que mayor aporta características clínica a este síndrome; y la haploinsuficiencia del *FLCN* (ISCA-26180, 10/11/2016) está asociada con el síndrome Birt-Hoog-Dube (MIM #135150), este último trastorno es una genodermatosis de herencia autosómica dominante que da una predisposición genética de presentar manifestaciones cutáneas principalmente por hamartomas del folículo piloso, diferentes tipos de tumores renales, quistes pulmonares y pneumotórax espontáneo, la edad de inicio de este síndrome ocurre hacia la tercera o cuarta década de vida, la contribución de la haploinsuficiencia del gen *FLCN* en el síndrome Smith-Magenis es desconocida.

SECUENCIACIÓN EXÓMICA

ESTUDIO REALIZADO: ClinExome: Secuenciación de Exoma Clínico + análisis de deleciones y duplicaciones (CNV) y análisis de ADN mitocondrial.

INDICACIÓN: Riñón ectópico derecho, hipospadias, asimetría de escápulas, escoliosis, manchas café con leche, manchas hipocrómicas. Cariotipo 46,XY. No consanguinidad parental.

RESULTADO GENÉTICO: NEGATIVO



No se han identificado SNV, InDels, CNV o variantes en ADN mitocondrial que sean patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto en genes que puedan estar relacionados con el fenotipo descrito en este paciente.

CONCLUSIÓN:

BREINER STIVEN LOPEZ ROMERO no es portador de variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto (VUS) en genes que puedan estar relacionados con el fenotipo descrito en este paciente.

RECOMENDACIONES:

1. Los resultados de este estudio deben ser evaluados teniendo en cuenta la historia clínica y familiar del paciente. Se sugiere asesoramiento genético para la interpretación de estos resultados.
2. Tenga en cuenta que la clasificación de una variante genética puede cambiar de acuerdo con información no disponible en este momento como por ejemplo datos de segregación o estudios funcionales, entre otros.
3. Se debe tener en cuenta que este análisis está limitado a la información clínica aportada, como manifestaciones clínicas, edad de inicio de síntomas y familiares similarmente afectados u otros. Factores que hayan sido omitidos o fueron descritos ambiguamente no podrán ser tenidos en cuenta en el análisis.

SECUENCIACIÓN GENÓMICA

EXAMEN: Secuenciación de genoma completo + análisis de ADN mitocondrial y análisis de deleciones/duplicaciones CNV (variantes en número de copia).

INDICACIÓN: Paciente con antecedente de escoliosis toracolumbar compleja, DAP cerrado, dolicoostenomelia, aracnodactilia, hipotrofia en extremidades, debilidad muscular. Pruebas moleculares describen variantes de significado clínico incierto en los genes *COL5A2*, *COL12A1* y *SYNE1*.

RESULTADO GENÉTICO: **NEGATIVO**



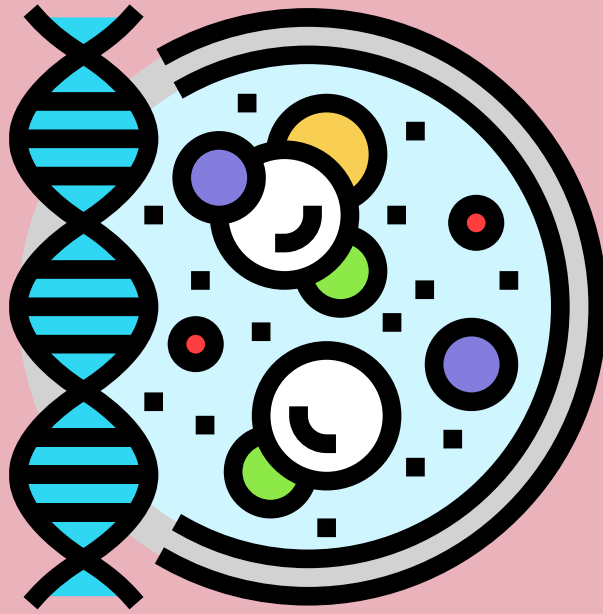
No se han identificado SNV, InDels, CNV o variantes en ADN mitocondrial que sean patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto en genes que puedan estar relacionados con el fenotipo descrito en este paciente.

CONCLUSIÓN

JUAN MANUEL MALAGON ESPINOSA no es portador de variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto, en genes que puedan estar relacionados con el fenotipo descrito en este paciente. Los resultados de este estudio no permiten dar soporte a la sospecha clínica de una enfermedad monogénica o mendeliana.

RECOMENDACIONES

1. Los resultados de este estudio deben ser evaluados teniendo en cuenta la historia clínica y familiar del paciente. Se sugiere asesoramiento genético para la interpretación de estos resultados.
2. Tenga en cuenta que la clasificación de una variante genética puede cambiar de acuerdo con información no disponible en este momento como por ejemplo datos de segregación o estudios funcionales, entre otros.
3. Se debe tener en cuenta que este análisis está limitado a la información clínica aportada, como manifestaciones clínicas, edad de inicio de síntomas y familiares similarmente afectados u otros. Factores que hayan sido omitidos o fueron descritos ambiguamente no podrán ser tenidos en cuenta en el análisis.



GENÉTICA MOLECULAR

PRUEBAS MOLECULARES

Condiciones Patológicas Adquiridas

Microorganismo exógeno se incorpora al organismo y causa enfermedad.
(Virus, hongos y bacterias)

Detección de alteraciones en la expresión de genes específicos

mRNA

Detección de alteraciones estructurales de un gen

Polimorfismos Genéticos

Huella Dactilar Genética



PRUEBAS MOLECULARES

EJEMPLO SINDROME DE MARFAN

DIAGNÓSTICO MOLECULAR GENES ESPECÍFICOS CUPS #
908420

INCLUIDO EN EL POS RESOLUCION 2718 DE 2024

Gene	Chromosome Locus	Protein	Locus-Specific Databases	HGMD	ClinVar
<u>FBN1</u>	<u>15q21.1</u>	<u>Fibrillin-1</u>	<u>FBN1 @ LOVD</u>	<u>FBN1</u>	<u>FBN1</u>

DNA MITOCONDRIAL

UTIL EN GENÉTICA
FORENSE

DNA ANCESTRAL
ESCENA DEL CRIMEN

PELO
HUESO
DIENTES
MUESTRAS MUY PEQUEÑAS DE
SANGRE

PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

MUTACIONES FRECUENTES

CADENA RESPIRATORIA

GENES NUCLEARES Y
MITOCONDRIALES

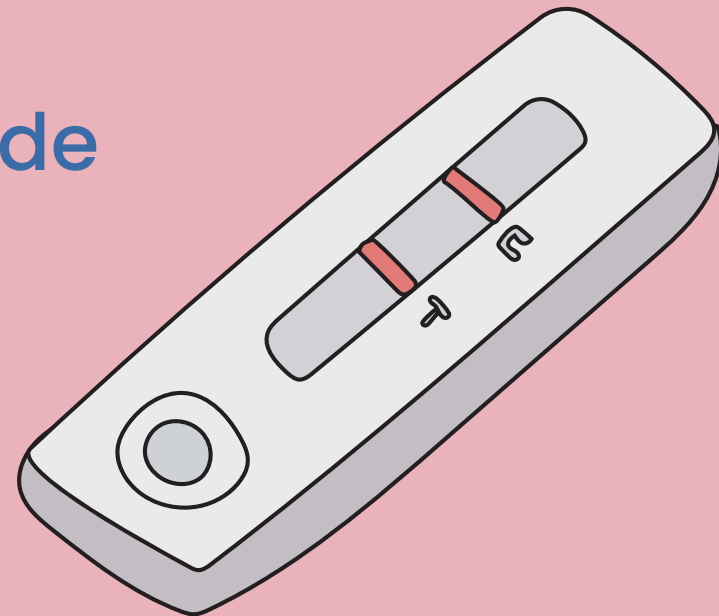


STR (SHORT TANDEM REPEAT)

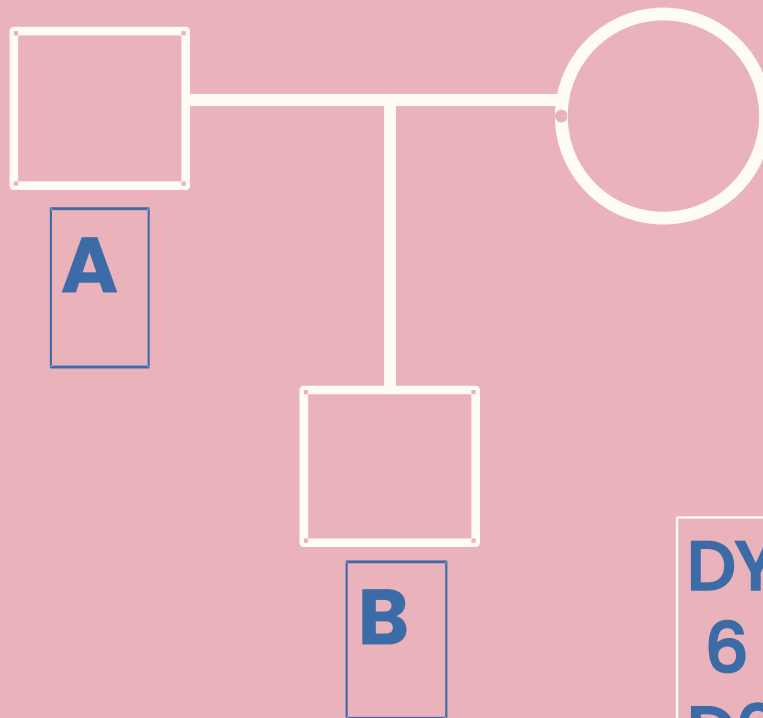
Repeticiones cortas en tandem

Cada individuo tiene cierto número de repeticiones en cada uno de sus alelos y estas se pueden medir.

Útiles en estudios forenses y de paternidad



El individuo A niega la paternidad del individuo B



DYS127

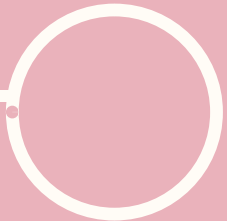
6 a 16 repeticiones

D6S134

3 a 10 repeticiones

DYS127 9
D6S134 7/7

D6S134 6/8



A



B

DSY127 5
D6S134 4/8

DYS127
6 a 16 repeticiones

D6S134
3 a 10 repeticiones