Actividad 2 grupal: Análisis *in-sílico* de variantes

Objetivos

Con esta actividad realizarás un análisis de una variante. Para ello deberás consultar bases de datos y utilizar herramientas de análisis *in-sílico.* Deberás integrar todos los resultados y elaborar un discurso de asesoramiento genético.

**Pautas de elaboración**

Los estudiantes estaréis distribuidos por grupos tal y como se habrá publicado en el foro de la asignatura. Observa el número del lote y el equipo de tu grupo. Tendréis que trabajar solamente con una variante según la tabla 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Lote | Equipo | Variante (nomenclatura según hg19) |
| Par | Par | NC\_000023.10:g.38226614G>A |
| Par | Impar | NC\_000023.10:g.38260563G>C |
| Impar | Par | NC\_000012.11:g.103246714G>A |
| Impar | Impar | NC\_000012.11:g.103246654G>A |

Tabla 1. Variantes asignadas por grupos de trabajo.

Utilizando [Mutalyzer 2](https://v2.mutalyzer.nl/) – “position converter”, transforma la nomenclatura de la variante a c y con “Name checker” obtén la nomenclatura en p. En la actividad deberéis indicar la variante en g que os ha tocado, su nomenclatura en c y el número del transcrito según los códigos del NCBI, la nomenclatura de la variante en p, el tipo de mutación del que se trata (*missense*, *nonsense*, *frameshift*, etc.), el gen en el que se localiza y el *locus* citogenético del gen. Además, indica la frecuencia alélica poblacional general según la base de datos [gnomAD](https://gnomad.broadinstitute.org/).

Para las **mutaciones de cambio de nucleótido** deberéis realizar un alineamiento de secuencias con [Clustal Omega](https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/) para evaluar la conservación del aminoácido afectado. Utilizad las herramientas [SIFT](https://bio.tools/sift#!) y [Polyphen2](http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/) para predecir la patogenicidad de las variantes. Consultad en la base de datos de [Uniprot](https://www.uniprot.org/) el dominio de la proteína que se vería afectado y si predices alguna consecuencia en la proteína.

Para las **mutaciones sin sentido** deberéis indicar la longitud total de aminoácidos de la proteína wt y de la proteína truncada (la resultante de la mutación sin sentido). Consultad en la base de datos de Uniprot los dominios de la proteína que se han perdido y en base a esta información, determina si la proteína resultante sería funcional.

En la actividad deberéis entregar la imagen con los resultados obtenidos con estas herramientas y argumentar los resultados.

Para cualquier tipo de mutación, consultad en la base de datos [OMIM](https://www.omim.org/) la enfermedad hereditaria que produce la variante de estudio y su patrón de herencia. Buscad el pronóstico y tratamiento de la enfermedad en la bibliografía científica o en cualquier otra base de datos contrastada.

**Patrón de herencia**

Respecto al patrón de herencia de OTCD, históricamente se consideraba como una enfermedad dominante o parcialmente dominante ligada al cromosoma X. Esto es debido a la presentación de la sintomatología más seria en hombres homocigóticos en periodo neonatal, mientras que las mujeres heterocigotas, conocidas como “portadoras”, pueden llegar a presentar manifestaciones tardías e inespecíficas de la enfermedad ​(1,3)​. Si bien es cierto que en las mujeres es menos probable esta presentación letal temprana que en hombres, pueden experimentar diferentes manifestaciones crónicas no específicas de la enfermedad, las cuales pueden ser clinicamente incomprendidas o pasadas por alto. Debido a esto, en la actualidad OTCD es conocida como una enfermedad ligada al cromosoma X sin una herencia dominante/recesiva indicada ​(4–6)​.  Para referirse a los diferentes fenotipos asociados a la enfermedad, se utilizan términos como OTCD de aparición neonatal (grave), posneonatal, o tardía (parcial) ​(5–7)​.

**Tratamiento**

El tratamiento y manejo del OTCD a largo plazo se basa principalmente en la suplementación con aminoácidos esenciales (arginina y citrulina principalmente), una dieta baja en proteínas, y el uso de dosis de agentes eliminadores de nitrógeno. Otra alternativa efectiva para el tratamiento de OTCD es el trasplante de hígado ​(8,9)​.

**Pronóstico**

El pronóstico de OTCD varía dependiendo del tiempo en el que tarda en aparecer la enfermedad. En individuos con una aparición neonatal de la enfermedad, OTCD causa una gran morbilidad y mortalidad, con una *ratio* de mortalidad del 24% ​(10)​. En pacientes con una aparición tardía, la mortalidad baja a un 11% ​(11)​. Este pronóstico depende también de la duración de niveles elevados de amoniaco durante la crisis de exceso de amoniaco del neonato ​(7)​. Un estado de niveles elevados de amoniaco prolongado está asociado a un peor pronóstico.

**Resolución problema:**

Como los mellizos son varones, habrán heredado un cromosoma Y de su padre, lo que significa que la probabilidad de que los niños estén afectados depende de la herencia del cromosoma X de la madre. Como los niños son mellizos y, por tanto, no genéticamente idénticos, la probabilidad de que estén enfermos son independientes entre ellos:

Pambos enfermos = Pmellizo1 enfermo ⋅ Pmellizo2 enfermo Pambos enfermos = Pmellizo1 enfermo ⋅ Pmellizo2 enfermo

Los hijos solo pueden heredar 1 cromosoma X de los 2 que tiene su madre y del padre reciben sólo el Y. Si la madre es heterocigota, uno wildtype y otro la variante que estudiamos (secuencia problema, mutación pLys50Arg), la probabilidad de que sus hijos hereden el cromosoma mutado es de 0.5 (50%), ya que heredará de la madre el alelo wt o bien el alterado. Por tanto, la probabilidad para cada mellizo de estar enfermo es de un 50 %.

Debido a esto, la probabilidad conjunta de que los dos fetos estén enfermos será = 0.5 \* 0.5 = 0.25. Hay un 25% de probabilidad de que ambos niños mellizos estén enfermos.

En el supuesto de que la madre fuera homocigótica para la enfermedad (ambos alelos mutados), la herencia para los mellizos sería de un 100% para ambos. Debido a que heredarían bien un cromosoma X o el alternativo de la madre y ambos estarían alterados.

Extensión y formato

Extensión máxima: 8 páginas sin contar portada e índice. Utiliza la fuente de letra que desees, tamaño 12 e interlineado 1,15.

Rúbrica

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Actividad 2 grupal. Análisis *in-sílico* de variantes | Descripción | Puntuación máxima  (puntos) | Peso  % |
| Nomenclatura de la mutación, gen y *locus* | Nomenclatura en c y p, transcrito, gen y locus citogenético. | 2 | 20% |
| Frecuencia alélica poblacional | Frecuencia alélica poblacional. | 0.5 | 5% |
| Conservación y predicción de la patogenicidad | Alineamiento de secuencias y predicción con SIFT y Polyphen2. | 1.5 | 15% |
| Enfermedad y predicción en la proteína | Enfermedad hereditaria y dominios proteicos implicados. | 1 | 10% |
| Discurso de asesoramiento genético | Diagnóstico, patrón de herencia, pronóstico, tratamiento, probabilidad de que los dos fetos estén enfermos. | 5 | 50% |
|  |  | **10** | **100 %** |