



INFORME DE RESULTADOS
ESTUDIO DE EXOMA POR SECUENCIACIÓN MASIVA
ANÁLISIS DE HALLAZGOS CLÍNICAMENTE RELEVANTES

Paciente: ----
Fecha de nacimiento: ----
DNI: ----

Recepción de la muestra: 15/01/2020
Fecha de informe: 18/05/2020

ESTUDIO SOLICITADO

Exoma clínico de paciente afectado con informe de hallazgos relevantes relacionados con fenotipo.

INDICACIÓN CLÍNICA:

Paciente de 40 años evaluado por antecedente personal de poiquiloderma congénito y acortamiento muscular, sin antecedentes familiares de relevancia. Diagnóstico presuntivo de síndrome de Rothmund Thomson.

RESULTADOS

Se evaluaron inicialmente genes relacionados con síndrome de Rothmund Thomson, incluyendo *AGPAT2*, *ALDH18A1*, *B3GALT6*, *B4GALT7*, *BANF1*, *BLM*, *BSCL2*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ERCC6*, *ERCC8*, *FBN1*, *LMNA*, *PDGFRB*, *POLD1*, *PYCR1*, *RECQL4*, *SLC25A24*, *WRN* y *ZMPSTE24*. El porcentaje de cobertura > 20X de estos genes se consideró adecuado para proceder con el análisis de variantes de secuencia. Este análisis no arrojó ningún resultado potencialmente asociado con el fenotipo o de significancia incierta. A continuación se procedió con la ampliación del análisis bioinformático a 42 genes relacionados con diagnósticos diferenciales de este cuadro.

Se identificó la presencia de la siguiente variante de secuencia asociada con el fenotipo de la paciente:

Gen	Cambio nucleotídico*	Proteína	Efecto	Cigotidad	Cobertura
<i>FAM111B</i>	c.1882A>C	p.Ser628Arg	Probablemente patogénica	Heterocigosis	[90,69](159X)

*Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Variation Society (HGVS v2.0) [1].

INTERPRETACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA

La variante **c.1882A>C** (Figura 1) en el transcripto NM_198947.3 del gen *FAM111B* (OMIM *615584) [2] no ha sido descrita previamente en bases de datos poblacionales, incluyendo GnomAD o ExAC, o en bases de datos de variantes como ClinVar [3]. La variante es una sustitución de una adenina por una citosina con predicción de cambio del aminoácido serina en la posición 628 del gen por una arginina. El mismo codón ha sido reportado previamente afectado por una variante confirmada como patogénica, y se han descrito otras variantes *missense* en codones circundantes que también se asocian con la patología [4, 5, 6]. En investigaciones posteriores se reportó como patogénica una variante en la que la serina es reemplazada por arginina, mismo aminoácido que la variante presente en el paciente, lo que refuerza la predicción de su patogenicidad [7]. El dominio de la proteína en cuestión, en el cual se identifica una cadena de serinas y cisteínas, podría ser considerado por lo tanto un *hotspot* para variantes de tipo *missense*.

Con la información disponible hasta el momento, clasificamos esta variante como **probablemente patogénica**.

Dado que el patrón de herencia del síndrome relacionado con variantes patogénicas en *FAM111B* es autosómico dominante, el hallazgo de una variante en heterocigosis confirmaría el diagnóstico de esta patología. Se sugiere asesoramiento genético.

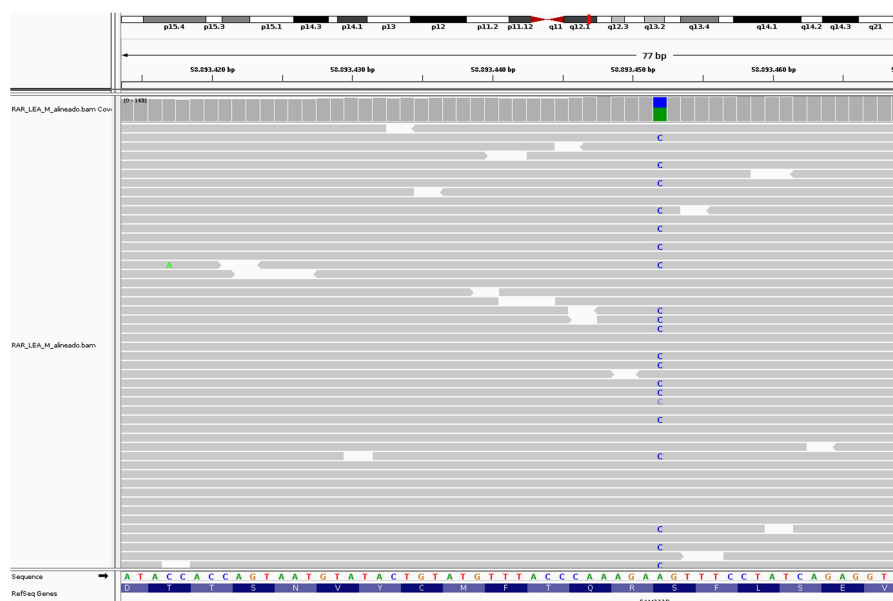


Figura 1: Variante *missense* c.1882A>C en el gen *FAM111B*.

METODOLOGÍA (estudio de Secuenciación del Exoma completo)

1. Cuantificación del ADN a partir de las muestras remitidas.
2. Preparación de una librería de fragmentos del genoma.

3. Selección de las regiones objeto de estudio usando el método de captura SureSelectXT Human All Exon V7 (Agilent Technologies). Estas regiones incluyen exones y regiones intrónicas adyacentes de los genes objeto de estudio.

4. Amplificación clonal y secuenciación de las regiones seleccionadas en la plataforma Illumina HiSeq siguiendo la estrategia de paired-ends.

5. Análisis bioinformático. Se alinean las secuencias de ADN obtenidas contra el genoma de referencia humano (hg19) y se lleva a cabo la búsqueda de variantes. Este análisis considera variantes aquellas alteraciones que poseen una cobertura total $\geq 20X$. Luego, las variantes son anotadas contra diversas bases de datos como ClinVar, dbSNP, ExAC, entre otras.

6. Teniendo en cuenta la información disponible del paciente, el algoritmo diagnóstico utilizado en este estudio consistió en:

- Selección de genes descritos en las bases de datos OMIM y GTR como genes asociados a enfermedad.
- Análisis de las variantes descritas en ClinVar y variantes con efecto deletéreo (frameshift, stop codon, nonsense, essential splicing, etc).
- Análisis de las variantes de significado incierto (inserciones o deleciones in frame, missense, sinónimas o variantes en regiones de splicing +/-8nt) en los genes evaluados.

Limitaciones de la técnica:

- La cobertura global para esta muestra depende de las características de las regiones analizadas, pudiendo existir regiones con una cobertura menor a 10X. Las regiones especialmente sensibles a la disminución de cobertura son aquellas con elevada complejidad (alto contenido en GC, regiones repetitivas, etc.).
- Mutaciones por inserción de más de 4 nucleótidos o por delección de más de 11 nucleótidos no pueden ser detectadas mediante la metodología empleada.
- La tecnología NGS basada en la captura/enriquecimiento mediante hibridación de sondas, no permite distinguir entre regiones de alta homología (genes homólogos, pseudogenes, familias de genes, etc.) pudiendo dar lugar a falsos negativos.
- Este estudio se basa en la secuenciación de la región codificante y regiones intrónicas adyacentes del gen. Grandes deleciones o duplicaciones y reordenamientos, o mutaciones que afecten a regiones intrónicas profundas del gen, no son detectadas mediante la metodología utilizada.
- Debido a limitaciones técnicas las regiones de homopolímeros (repeticiones de 8 o más pares de bases) han sido excluidas del estudio.
- Esta metodología no permite la detección de mosaicismos en baja proporción.
- El estudio mediante este diseño de exoma no incluye los genes localizados en el genoma mitocondrial.

INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

El análisis específico de variantes patogénicas presentes en aquellos genes definidos por la ACMG como accionables (59 genes) en los individuos incluidos en el estudio, se encuentra disponible previa petición por parte del profesional tratante y previo envío de los consentimientos informados de los individuos incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

1. Den Dunnen and Antonarakis (2001). Hum Genet 109: 121 -124.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM #166200. (omim.org/)
3. NCBI ClinVar database (ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/)
4. Mercier S et al. Am J Hum Genet. 2013 Dec 5;93(6):1100-7.
5. Mercier S et al. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 15;10:135.
6. ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/120219
7. Goussot R et al. JAAD Case Rep. 2017 Mar 19;3(2):143-150.

Notas:

- Se asume la existencia del consentimiento informado para proceder a la realización del presente estudio genético.
- Este test fue desarrollado y su performance determinada por genomIT SA (genomit.com.ar).
- Los datos obtenidos en este estudio son confidenciales y deben ser manejados sobre la base de estrictos principios de privacidad.
- La interpretación biológica y clínica realizada en el informe se ha hecho en base a la bibliografía disponible hasta la fecha de emisión del informe.
- Conservación de datos: los datos, en caso que el paciente así lo autorice en el consentimiento informado, serán anonimizados para luego ser utilizados con fines de investigación.
- El resultado del estudio debe ser interpretado por el médico especialista dentro del contexto clínico del paciente.



Dr. Sebastián Menazzi
Médico genetista
MN 135.855
Director Médico – genomIT