

OCTUBRE 2023

1. EXOMA GLOBAL

- ¡Conocer la gran mayoría de nuestros genes, ya es asequible!
- Es el futuro en presente.
- Muy importante **en la práctica clínica**, y para núcleos familiares y descendencias.

2. NUEVAS SONDAS FISH

- **PRENATAL ULTRA-RÁPIDA** 24 hrs
- **HEMATOLÓGICAS** (8 nuevas)

3. NUEVOS PANELES MULTIGÉNICOS

- Reclasificados por especialidades clínicas
- Actualizados - Mayor número de genes

4. X-FRÁGIL en FALLA OVÁRICA PREMATURA (FOP=POI)

5. SIPONIMOD, ESCLEROSIS MÚLTIPLE y FARMACOGENÉTICA del CYP2C9



El presente boletín **GenéticaLab-NOTAS*** contiene actualizaciones y adiciones en las siguientes áreas de nuestros servicios.

1. EXOMA GLOBAL (WES)

◆ Asequibilidad

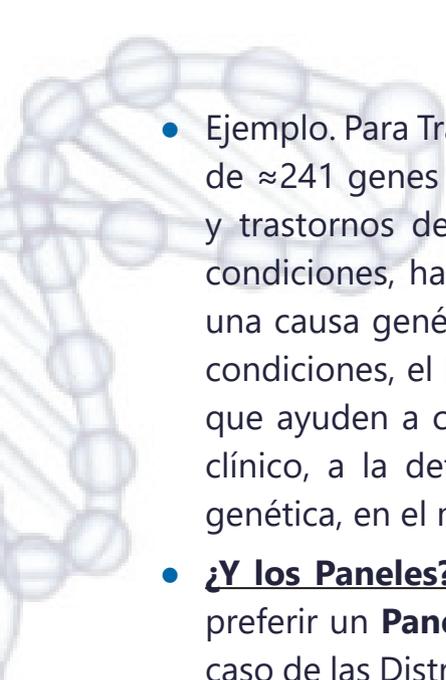
- En la actualidad, el **Whole Exome Sequence (WES)** es tan asequible como un Panel Multigénico.
- Por su amplísima cobertura génica, no requiere personalizarlo.
- Forma parte de los aportes genéticos a la medicina de precisión.
- Se puede realizar **individual** (paciente), en **dúo** (paciente con progenitor posible portador), o en **trío** (paciente y progenitores).

◆ Alcances

- Permite secuenciar las regiones codificantes de ≈ 22.000 genes que contienen ≈ 180.000 exones y cubre cerca del 90% de las variantes génicas asociadas a enfermedades.
- Por ello, es la opción preferida en la actualidad, además de las ventajas que se describen a continuación.
- Nota: El Exoma Clínico es una variante del WES. Cubre ≈ 6.000 genes.

◆ Ventajas

- No requiere diseño personalizado ("customized")
- Permite identificar variantes génicas ("mutaciones") en enfermedades Mendelianas de herencia simple, o en patologías de etiología multigénica/poligénicas de herencia compleja.
- Para enfermedades genéticamente heterogéneas y clínicamente complejas, el Exoma Global es una mejor alternativa que los Paneles, ya que escanea los genes contenidos en un panel y, además, genes adicionales que eventualmente puedan estar asociados a la enfermedad.
- Facilita el diagnóstico pediátrico temprano, a nivel molecular. De hecho, la pediatría es una de las áreas médicas más beneficiadas.
- Ayuda a la resolución de casos clínicos enigmáticos.
- Incrementa la profundidad en el entendimiento del fenotipo clínico.
- Abre la posibilidad de descubrir nuevas asociaciones genotipo-fenotipo clínico.
- Puede generar beneficios y/o diagnósticos de por vida.
- También permite abordar patologías cuyos fenotipos o manifestaciones clínicas se traslapan.

- 
- Ejemplo. Para Trastornos del Neurodesarrollo: A pesar de que hay un panel comercial de ≈ 241 genes asociados a retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista, la heterogeneidad clínica y genética de estas condiciones, hace difícil emplear el fenotipo como único criterio para seleccionar una causa genética definitoria. Por tanto, dado el solapamiento clínico entre estas condiciones, el **Exoma Global** cubre y amplía el espectro de posibilidades génicas que ayuden a confirmar el diagnóstico clínico. Y eventualmente, ayude al manejo clínico, a la detección temprana, al pronóstico, a la progresión, y a la asesoría genética, en el mejor de los casos.
 - **¿Y los Paneles?** Cabe aclarar que hay situaciones clínicas en las cuales se puede preferir un **Panel** cuando la clínica está bien establecida, mas no la genética. Es el caso de las Distrofias Retinianas, cuyo panel incluye cerca de 300 genes; o el caso de la Anemia Aplásica tipo Fanconi que incluye 15 genes en el Panel Primario.
 - Implicaciones éticas: Dada la magnitud del examen WES de ≈ 22.000 genes, se incrementa la posibilidad de hallazgos no esperados, o variantes génicas de significado incierto (Variant of Unknown Significance) (VUS), cuyas potenciales implicaciones biológicas o éticas se deben advertir en el consentimiento escrito o en la pre-asesoría genética. Sin embargo, también está la alternativa de filtrar la inmensa mayoría de las VUS mediante un **Exoma Trío** (probando y progenitores).

◆ **Indicado en:**

Casos de diagnóstico clínico-genético pendiente, y que cursen con:

- Discapacidad intelectual profunda no relacionada con un factor de riesgo no-genético conocido o identificable.
- Retraso moderado/grave en el desarrollo o en lo funcional.
- Por lo menos dos de las siguientes presentaciones clínicas:
 1. Trastornos en el neurodesarrollo
 2. Fenotipo inusual del comportamiento.
 3. Anomalías congénitas / rasgos dismórficos
 4. Crecimiento anormal
 5. Compromiso multisistémico
 6. Deterioro clínico progresivo
 7. Diagnóstico diferencial que involucre dos o más condiciones y, por ende, dos o más tipos de paneles multigénicos.

8. Sospecha de un posible síndrome genético no diagnosticado en el paciente o en miembros de la familia y, en particular, con evidencia de consanguinidad.

◆ No indicado en:

Casos que incluyan una o más de las siguientes:

- Claras indicaciones neurológicas de autismo no-sindrómico, trastornos aislados del comportamiento (ej., Trastorno de Déficit de atención e Hiperactividad) y en condiciones neuropsiquiátricas aisladas (ej., esquizofrenia, S. Tourette).
- Cuando el paciente presenta un fenotipo clínico muy específico de una condición que encaja en una categoría definida y/o abordable con un solo panel costo-efectivo.
- Cuando se ha identificado o descartado una etiología claramente no-genética, como la exposición a teratógenos, infecciones, tóxicos ambientales/ocupacionales o hipoxia perinatal.
- Casos que impliquen expansión de tri/tetra nucleótidos (ej., Huntington, FraX, distrofia miotónica) o identificación del estatus de metilación. Para estos casos puntuales se emplean otras metodologías moleculares.
- Otras limitaciones: El exoma global no detecta "mutaciones" o variantes génicas de infrecuente ocurrencia en sitios genómicos no-codificantes, tales como en las regiones centrales de un intrón, o en regiones 5'UTR.

◆ Toma de muestra:

- Se debe solicitar cita previa a través del WhatsApp +57 315 506 5062 o al teléfono fijo 604 321 3340
- **Muestra:** 4cc de sangre periférica (del brazo), en tubo con EDTA (Tapa lila).
- No requiere ayuno ni otra preparación. (Excepciones: Transfusiones recientes y trasplantes de médula ósea).
- **Documentos requeridos:** Documento de identidad, historia clínica completa con énfasis en síntomas y antecedentes familiares, orden médica.

◆ Análisis e Interpretación:

Se entrega informe integral que proveen GenéticaLab y el laboratorio aliado; y asesoría a través de la médica de apoyo de GenéticaLab Dra. Ana Lucía Zea, y el médico genetista asesor Dr Mauricio Arcos-Burgos (MD, MSc, PhD).

2. Nuevas Sondas FISH

2.1 PRENATAL ULTRA-RÁPIDA

- **Entregada de resultados en 24 horas:** Es una sonda coctel técnicamente mejorada, con tiempo de hibridación abreviado.
- Contiene 5 sondas, útiles para detectar las **aneuploidías fetales más frecuentes** de los cromosomas: 13, 18, 21, X, Y.
- Solo requiere una fracción de la muestra de líquido amniótico (4-5cc).
- **Área de interés:** Ginecobstetricia, Medicina Fetal.

2.2 NUEVAS SONDAS HEMATOLÓGICAS

♦ **TP53 (P53)** para delección, monosomía o trisomía del gen TP53

- Nuevo coctel hematológico FISH de 2 sondas: una cubre todo el gen **TP53** y sus regiones flanqueantes (región 17p13.1); y la sonda control hibrida al centrómero del 17 (D17Z1).
- **Ventajas:** Sirve para detectar tanto **delección** en el gen **TP53**, como posibles aneuploidías del cromosoma 17. En el caso de monosomía 17, sería equivalente a la ausencia de un alelo **TP53**. Y si se el hallazgo es trisomía 17, cabe la interpretación de posible sobreexpresión de dicho gen.
- **Áreas de Interés:** Leucemia Linfocítica Aguda (**LLA**), Leucemia Mieloide Aguda (**LMA**), Leucemia Linfocítica Crónica (**LLC**), **Linfomas**, Síndrome Mielodisplásico (**SMD**) y Mieloma Múltiple (**MM**). La delección de este gen supresor tumoral es común en esta amplia variedad de neoplasias hematológicas. Y se suele asociar a **pronóstico desfavorable**.

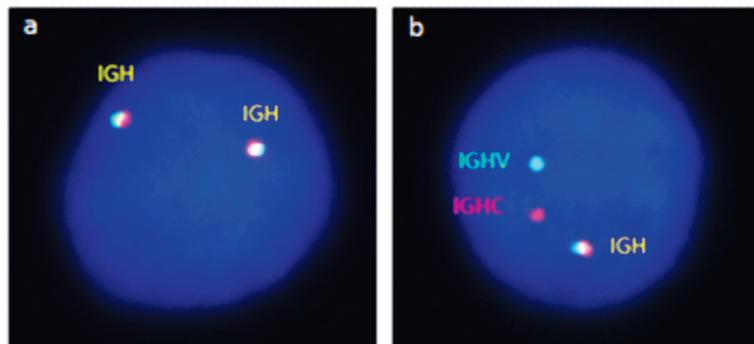


♦ **IGH multi-uso breakapart**

- Es una sonda coctel, rediseñada para **detectar todas las translocaciones comunes entre el gen IGH** (cromosoma **14**) y los cromosomas **4** (gen *FGFR3*), **8** (gen *MYC*), **11** (gen *MYEOV*, *CCND1*), **16** (gen *MAF*), **18** (gen *BCL2*) y **20** (gen *MAFB*). De ahí su denominación de **multiuso**.
- Ello se logra porque contiene una sonda roja que hibrida a la región CONSTANTE del gen *IGHc*, y otras dos sondas verdes-contiguas que cubren parte de la región

VARIABLE del gen *IGHv*. **Las traslocaciones se dan entre las regiones C y V**, separando la sonda roja de las verdes. De ahí el nombre de “breakapart”. En cambio, si no hay translocación, las sondas permanecen unidas y generan un color híbrido verde/rojo o amarillo.

Así funcionan las sondas “breakapart” que se listan en el presente texto.



a). Núcleo NORMAL con presencia de dos señales híbridas (IGHv e IGHc).

b). Núcleo con evidencia de SEPARACIÓN o TRASLOCACIÓN (*breakapart*) en una de las señales híbridas IGH, generando una señal roja para la región constante y una señal verde para la región variable.

- **Áreas de Interés:** Principalmente **Mieloma Múltiple** y algunos **linfomas**.

Cabe aclarar que las translocaciones del gen IGH también se encuentran en los paneles para LLC y LLA (ver Portafolio GenéticaLab).

Esta sonda también es útil en casos puntuales como en el linfoma de Burkitt t(8;14) (*MYC::IGH*) y el linfoma de células de manto t(11;14)(*CCND1::IGH*); o en su defecto emplear las sondas patognomónicas específicas de cada caso.

◆ **Centrómero 12** (12p11)

- Sonda útil en **hemato-oncología** para detectar aneuploidías del 12, y en particular **trisomía del cromosoma 12**, anomalía recurrente en **LLC** observable en $\approx 20\%$ de los casos, dentro de los cuales 40-60% de ellos solo presentan la trisomía aislada. Estos pacientes se han clasificado como de **pronóstico favorable**.



- **Área de Interés:** Esta sonda hace parte del **panel FISH para LLC**.

◆ **Del 13q14.2–q14.3 / 13qter**

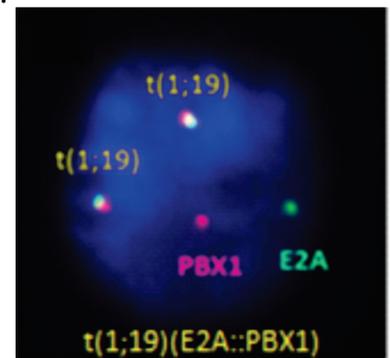
- Las deleciones que afectan la región 13q14, constituyen la anomalía cromosómica estructural **más frecuente en LLC**.
- En 30-60% de los casos se observan en heterocigosis, y 10-20% en homocigosis.
- La buena noticia es que estos pacientes se han clasificado como de **bajo riesgo** (en ausencia de otras anomalías genéticas no cromosómicas).
- La subregión 13q14.2/.3 contiene dos RNA no codificantes de proteínas, pero posibles supresores tumorales. Ellos son *DLEU1* y *DLEU2* (*delecionados en leucemias linfocíticas*).
- **Área de Interés:** **LLC**

◆ 5q32 (gen PDGFRB) breakapart

- Coctel de dos sondas que flanquean el **gen PDGFRB**
- Los reordenamientos cromosómicos estructurales (ej., translocaciones) que interrumpen el gen *PDGFRB*, locus 5q32, se encuentran en neoplasias mieloides y linfoides.
- La translocación más común es la t(5;12) asociada a **eosinofilia**, y a veces con neutrofilia y monocitosis. **Pronóstico favorable**.
- Pero hay cerca de 23 diferentes traslocaciones reportadas en la Tabla 4.03 de la WHO (Edit. 2017 revisada).
- La **ventaja** de esta sonda "breakapart", es que detecta todas las interrupciones mencionadas, independiente del cromosoma "donador".
- **Área de Interés:** Neoplasias Mieloides, y **LLA-B** similares a Ph+.

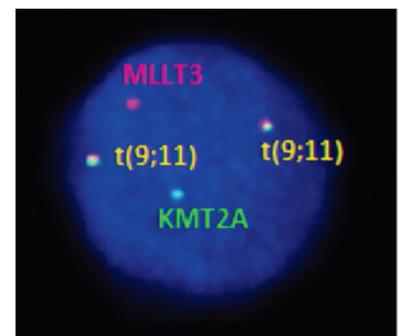
◆ t(1;19) (TCF3/E2A::PBX1) fusión génica

- Es la segunda translocación más común en LLA-pediátrica.
- La fusión génica *TCF3/E2A::PBX1* genera, entre otros, disminución del factor de transcripción TCF3/E2A, e intensifica la actividad transcripcional en *PBX1*, que a su vez regula la expresión de un subset de genes (*HOXs*) críticos en la diferenciación de linfocitos pre-B.
- Se asocia a **pronóstico favorable** con quimioterapia intensiva.
- **Área de interés:** **LLA pre-B**



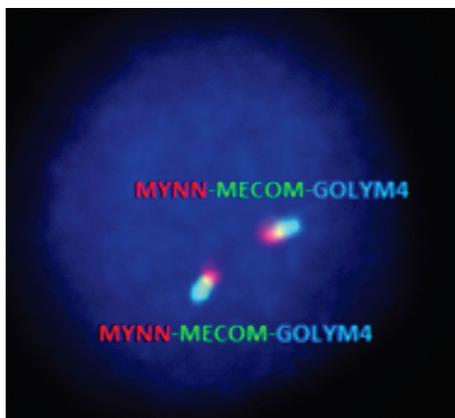
◆ t(9;11) [MLLT3::KMT2A(MLL)]

- Subtipo mieloides (WHO) con diferenciación **monocítica**.
- El gen *KMT2A* (*MLL*) codifica para una Lisina(K)-metiltransferasa que participa en la diferenciación temprana de la hematopoyesis.
- Este gen, **en el cromosoma 11q23.3**, se suele encontrar traslocado a diferentes genes/cromosomas en LMA y LLA, siendo lo más frecuente al **9** vía t(9;11) *MLLT3/MLL*, al **19** vía t(11;19)*MLL/MLLT1*, y al **6** vía t(6;11) *MLLT4/MLL* (*AF6*).
- Pronóstico desfavorable – intermedio, dependiendo del subtipo de translocación.
- **Área de Interés:** Hace parte del panel para **LMA**, y **LLA infantil**.



◆ 3q26.2 gen MECOM (EVI1) breakapart

- El oncogén *MECOM* en 3q26.2, con frecuencia presenta rearrreglos estructurales en neoplasias hematológicas de origen **mieloide**.
- Es un gen complejo regulador transcripcional multidominio involucrado en hematopoyesis, diferenciación celular, apoptosis y proliferación.
- Las alteraciones estructurales más comunes en *MECOM* son la t(3;3)(q21;q26.2) y la inv(3)(q21q26.2), de **pronóstico desfavorable**, y que la WHO las ubica como un subtipo separado de AML.



Frecuentemente asociadas a conteo plaquetario normal/elevado, incremento de megacariocitos displásicos con núcleos uni/bilobulados, y displasia multilinaje en médula ósea.

La foto muestra un caso normal, pero según el patrón de separación de las 3 señales, se puede deducir si se trata de una translocación o de una inversión en el locus *MECOM*.

- **Área de Interés: LMA, SMD.**

TOMA DE MUESTRAS y Precauciones para Paneles FISH-Hemato-Oncología

La mayoría de la citogenética-FISH en Hemato-oncología, se realiza en aspirados de médula ósea. Para aumentar el porcentaje de éxito, se recomiendan las siguientes condiciones mínimas en el manejo de muestras:

Cantidad óptima: 2-3 mL, mínimo: 1.5 mL

- Estabilidad óptima a temperatura ambiente: 8 hrs.
- Refrigerar después de 8 hrs.
- Evitar congelar, evitar calentar >35°C, evitar la luz solar directa.

Entrega de resultados:

- 2-3 días hábiles (1 a 3 sondas FISH)
- 4-5 días hábiles (4 o más sondas FISH o con separación magnética en Mieloma múltiple).

Ver **PANELES FISH** para **Hemato-Oncología** en el **Portafolio de GenéticaLab, adjunto.**

3. NUEVOS PANELES EXÓMICOS MULTIGÉNICOS

A raíz del reciente Congreso Nacional/Internacional de Genética Humana, [GenéticaLab](#) concertó nuevas alianzas en el área de servicios de secuenciación de nueva generación (NGS + CNV), con las siguientes ventajas:

- Se han **reducido los costos y los tiempos** de resultados.
- Se han reagrupados por especialidades clínicas (ver Tabla a continuación).
- Los **nuevos Paneles exómicos**, se han enriquecido con nuevos genes y CNVs.

◆ Antecedentes

- Antes de la revolución genómica, una enfermedad se consideraba genética si se encontraba en al menos dos familiares afectados, o si la literatura clásica así lo indicaba.
- En la actualidad, las nuevas técnicas de secuenciación del DNA (NGS) han permitido corroborar que **la mayoría (60-75%) de las enfermedades de base genética aparecen *de novo*, es decir, sin antecedentes familiares.**
- La NGS también ha permitido descubrir que diferentes genes pueden generar fenotipos clínicos similares o traslapados. De allí surgió el concepto de Paneles Multigénicos- Y aunque los diversos genes para una misma patología se encuentran en la población de afectados, en el paciente afectado solo se suele encontrar **una** variante patológica de esos genes. (excepción: las poligénicas).
- Un ejemplo de ello es **el Panel más solicitado**, el de susceptibilidad para Cáncer de Mama. Actualmente, el panel depurado incluye variantes génicas de alta, mediana y baja frecuencia poblacional, CNVs y los siguientes 28 genes:
- ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, DICER1, EPCAM, FANCC, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RECQL, SMARCA4, STK11, TP53, XRCC2.
- Cabe recordar el concepto de **variante génica vs mutación**. En la genética moderna, una **Variante Génica** se refiere a un cambio **germinal** en la secuencia del ADN de un gen, en relación con la secuencia consenso mayoritaria poblacional, la cual se considera la secuencia "normal" o silvestre (*wild-type*). **Mutación** se refiere a un cambio génico **no germinal**, adquirido *de novo*, como los encontrados en tumores.

Tabla de **PANELES EXÓMICOS DISPONIBLES** en **GenéticaLab:**

| PANEL | No. de Genes | Entrega de Resultados (días) |
|---------------------------------|--------------|------------------------------|
| ALS/Demencia | 105 | 35 |
| Anemia / Falla medular | 214 | 35 |
| Ataxia / Paraplejía Espástica | 483 | 35 |
| Ataxia, Expansión nucleótidos | 13 | 35 |
| <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> | 2 | 25 |
| CA – Mama | 28 | 25 |
| CA – Neoplasias Comunes | 67 | 25 |
| CA – Tumores Pediátricos | 98 | 25 |
| Cardiología / Cardiovascular | 327 | 35 |
| Dermatología | 160 | 35 |
| Diabetes y Obesidad | 265 | 35 |
| Discapacidad intelectual | 820 | 35 |
| Dismorfología | 776 | 35 |
| Epilepsias | 783 | 35 |
| Hemolítico urémico atípico-aHUS | 25 | 35 |
| Hiperplasia adrenal congénita | 12 | 35 |
| Metabólico / Neurología | 856 | 25 |
| Mitocondria | 37 | 35 |
| Mitocondria – Núcleo | 451 | 35 |
| Nefrología | 504 | 35 |
| Neumología | 101 | 35 |
| Neurología | 1902 | 35 |
| Neuromuscular | 355 | 35 |
| Oftalmología | 450 | 35 |
| Osteología | 94 | 35 |
| Otorrino y laringe | 233 | 35 |
| Pancreatitis | 29 | 35 |
| Parkinson | 105 | 35 |
| Tejido Conectivo | 16 | 35 |

- **Análisis e Interpretación:** Se entrega Informe integral que proveen GenéticaLab y el laboratorio aliado, y asesoría a través de la médica de apoyo de GenéticaLab Dra. Ana Lucía Zea, y el médico genetista Dr Mauricio Arcos-Burgos (MD, MSc, PhD).

4. X-FRAGIL en 3 Enfermedades

Un mismo gen que genera 3 diferentes cuadros clínicos (fenotipos):

1. **FXPOI:** Falla Ovárica Prematura (FOP = POI)
2. **FXTAS:** Síndrome de temblor/ataxia
3. **FXS:** Discapacidad Intelectual común, heredable

◆ **Objetivo:**

Dado el incremento poblacional, fruto del amplio espectro de patologías descubiertas asociadas al **gen *FMR1***, y las concomitantes consultas clínicas, **GenéticaLab** ofrece la **metodología molecular** para detectar y analizar los diferentes genotipos derivados de sus patrones atípicos de transmisión hereditaria, asociados a 3 manifestaciones clínicas diferentes: FXPOI, FXTAS y FXS. Esperamos que este nuevo aporte del laboratorio sea de particular utilidad en las disciplinas médicas de Pediatría, Ginecología, Fertilidad, así como en Neurología pediátrica y del adulto.

Nota: La citogenética para X-frágil, ya no se recomienda debido a su baja sensibilidad.

◆ **Antecedentes:**

El gen ***FMR1*** codifica la "**Frágil-X-Messenger RibonucleoProtein 1**", mapea en el locus Xq27.3, contiene 17 exones, y 39.207 pb. La FMRP es una proteína de unión al RNA que regula la traducción de varios genes importantes en la plasticidad sináptica y la maduración dendrítica. Esto ocurre en condiciones normales cuando las repeticiones CGG en el promotor, al inicio del gen, oscilan entre 5-44 repeticiones. De otro lado, cuando las CGG aumentan en el rango de 55-200 repeticiones, generan un aumento en los niveles del mRNA-proteína, lo que produciría toxicidad neuronal asociada a dos tipos de patologías que se resumen en las siguientes secciones. Pero cuando se supera ese umbral (>200 repeticiones), se genera silenciamiento del gen ***FMR1*** a través de complejas modificaciones epigenética en las islas CpG dentro de las repeticiones CGG. Dicho alelo silenciado se asocia a la denominada "mutación completa" y al clásico síndrome del X-Frágil.

Amplios detalles sobre la función neurobiológica de la proteína FMRP han sido publicados en revisiones recientes de neurociencias moleculares (Ej.¹⁻³).

Inicialmente, este gen se conoció asociado al **Síndrome del X Frágil**, la causa más común de discapacidad intelectual hereditaria, y la principal enfermedad monogénica asociada a autismo.

Pero avances moleculares posteriores, revelaron un cuadro clínico-molecular más complejo, asociado a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, y en diferentes generaciones

de una misma familia. De hecho, a la fecha se han identificado, al menos **tres grupos de patologías** asociadas a 4 tipos de alteraciones **dentro del mismo gen**. Ellas son 1) **FXPOI** (Falla Ovárica Prematura POI/FOP), 2) **FXTAS** (Síndrome de temblor/ataxia), 3) **FXS** (Discapacidad Intelectual común, heredable).

Genéticamente, y dependiendo del número de repeticiones, se definen cuatro tipos de alelos:

- **Alelos Normales: ≈ 5-44 repeticiones CGG.**

Se heredan y transmiten de manera normal mendeliana, i.e., con mínima inestabilidad mitótica/meiótica. La mayoría de las personas tenemos estos alelos en el rango de 20-44 repeticiones.

- **Alelos intermedios (“zona gris”): ≈ 45-54 repeticiones CGG.**

No causan el síndrome FXS. Sin embargo, cerca del 15% de estos alelos intermedios son inestables, en el sentido que pueden expandirse al siguiente rango de premutación cuando se transmiten vía meiosis materna; pero su descendencia no está en riesgo de FXS dado que no se ha reportado expansión hacia el rango de “mutación completa” (>200 repeticiones); pero la descendencia si puede estar en riesgo de FXPOI o FXTAS, como se explica en la siguiente sección.

Nota: Aunque infrecuente, los laboratorios que reporten 54 repeticiones deben señalar que se trata de un límite técnico de potencial **premutación**.

- **Alelos Premutación: ≈ 55-200 repeticiones CGG.**

En este rango de tamaños, los alelos **no** se asocian al FXS ni a discapacidad intelectual, pero en los portadores si representan riesgo incrementado para las patologías FXPOI y FXTAS.

Transmisión genética: Debido a la inestabilidad que presentan cuando se transmiten vía-meiosis materna, las madres portadoras de alelos-premutación se consideran en riesgo de procrear descendencia con FXS. (Fig.1)

- **Alelos con Mutación completa (“full mutation”): > 200 repeticiones CGG.**

Los niños y varones con este tipo de alelos suelen manifestar el cuadro clínico del síndrome del X-frágil (FXS), con su inherente variabilidad fenotípica. Las mujeres heterocigotas (portadoras) suelen manifestar una variante clínica moderada del FXS, en parte debido a la inactivación de uno de los cromosomas X. En ellas, también es frecuente observar mosaicismo alélico, debido a la inestabilidad generada vía recombinación mitótica somática post-cigótica.

♦ Trasmisión e Inestabilidad Alélica vía meiosis Materna

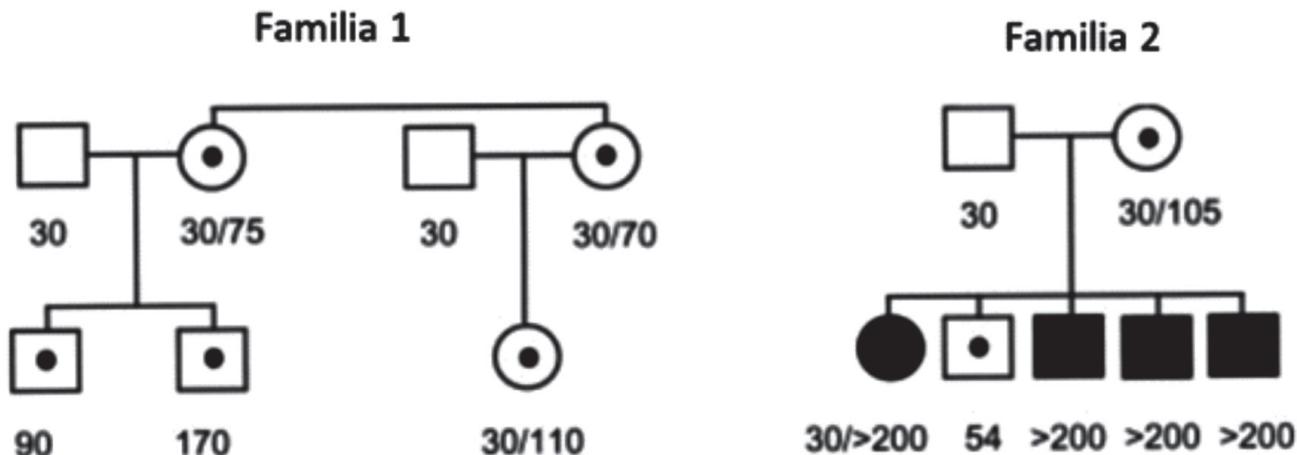


Fig.1: La familia 1 ilustra la inestabilidad de los alelos premutación cuando se transmiten vía materna. Ambas madres son portadoras de las premutaciones 75 y 70. Y estos alelos se expanden en la descendencia a 90, 170 y 110 repeticiones. La familia 2 muestra una excepcional expansión severa de la premutación 105 materna a 4 hijos afectados con alelos con la mutación-completa (>200 repeticiones) (Adaptado de ref. 4).

♦ Frecuencias Poblacionales

- Prevalencia de la **premutación**: 1 de cada 150-300 mujeres, y 1 de cada 400-850 hombres.
- Prevalencia de la **mutación completa**: Genera el FXS que afecta aproximadamente a 1 de 4000 varones, y 1 de 8000 mujeres.

♦ Patologías asociadas:

1. FXPOI – Falla Ovárica Prematura (FOP)

La FOP tiene una aparición temprana en mujeres menores de 40 años. Se caracteriza por un declive en la función ovárica, acelerada pérdida de ovocitos y foliculogénesis, y elevación en los niveles de gonadotropinas. Suele comprometer la **fertilidad**. También se define como hipogonadismo hipogonadotrópico prematuro⁵.

- Prevalencia del 1%-3.7% en mujeres < 40 años.
- Por lo general, el diagnóstico es inesperado, de difícil comunicación para el médico tratante, y de difícil aceptación por parte del paciente.

- Recientes estudios genético-moleculares, y en particular de secuenciación exómica (disponibles en [GenéticaLab](#)), sugieren que en por lo menos el 30% de los casos de POI idiopáticas, se pueden atribuir a causas genéticas no relacionadas con el gen *FMR1*^{5,6}.
- Pero en la práctica clínica de rutina, los estudios genéticos iniciales se deben enfocar al tamizaje molecular de la **premutación en el gen del X-frágil (*FMR1*)** (disponible en [GenéticaLab](#)).

Consecuencias clínico-genéticas:

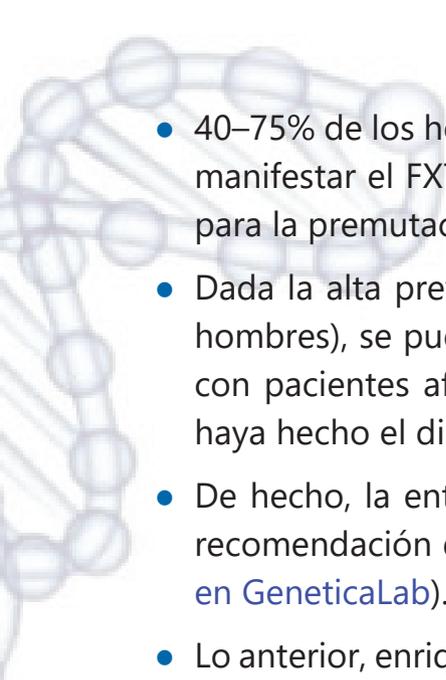
- Cerca del 20-30% de las **portadoras** de **premutación** desarrollan FOP. De ahí la recomendación del mencionado **examen molecular de rutina** del gen *FMR1* en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (< 40 años).
- Pero según la etnia o población estudiada, el riesgo puede ser diferente. Por ejemplo, un estudio poblacional reciente en Atlanta (USA) evidenció FOP en el 25-42% de mujeres portadoras de premutaciones en el rango de 84-119 repeticiones CGG. Curiosamente, aquellas con menos de 65 o más de 120 repeticiones, no mostraron riesgo de FOP⁷.
- Las portadoras de alelos con premutación tienen un riesgo incrementado de engendrar descendencia, niño/niña, con el síndrome clásico del X-frágil, debido a la expansión meiótica del alelo premutado a más de 200 repeticiones. (Fig. 1).
- Las mujeres con un alelo de mutación-completa, no están en riesgo de desarrollar FOP, ni muestran signos de reserva ovárica disminuida⁸ (Este es otro ejemplo paradójico de la compleja expresión y transmisión de este gen).

2. FXTAS - Síndrome de temblor/ataxia

Una porción de individuos que poseen la premutación en *FMR1*, pueden manifestar, en edades avanzadas, el cuadro clínico variable del síndrome FXTAS, que se caracteriza por: ataxia cerebelar progresiva, temblor de intención, seguido por deterioro cognitivo. Los trastornos psiquiátricos son comunes, tales como depresión, ansiedad y/o apatía. Los hombres y mujeres con demencia, pueden ser candidatos a portadores de la premutación, si manifiestan temblor, ataxia o parkinsonismo⁹.

El síndrome FXTAS genera atrofia cerebral y enfermedad de la sustancia blanca, usualmente en la porción media del pedúnculo cerebelar, el área periventricular, y el esplenio del cuerpo calloso⁹.

- Edad de inicio: Típicamente entre los 60 y 65 años.

- 
- 40–75% de los hombres y 16–20% de las mujeres que posean la premutación, suelen manifestar el FXTAS. Y la prevalencia aumenta en la vejez de hombres hemiciotos para la premutación.
 - Dada la alta prevalencia de la premutación (1 en 150-300 mujeres y 1 en 400-850 hombres), se puede inferir, por azar, que con frecuencia los médicos se encuentren con pacientes afectados con FXTA y portadores de la premutación, sin que se les haya hecho el diagnóstico genético⁹.
 - De hecho, la entidad FXTA-premutación se considera subdiagnosticada. De ahí la recomendación del examen molecular para esta población de pacientes ([disponible en GeneticaLab](#)).
 - Lo anterior, enriquecería la estadística poblacional del país, y precisaría el diagnóstico a nivel molecular (medicina de precisión).

3. FXS – Síndrome clásico de X-Frágil

Con una prevalencia aproximada de 1 de cada 4000 varones, y 1 de cada 8000 mujeres, el síndrome se manifiesta en el 99% de los jóvenes/hombres que posean el alelo con la mutación-completa (> 200 repeticiones CGG). Los varones afectados presentan retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y perturbaciones del comportamiento. Además, el 50-70 % de los pacientes, presentan trastornos del espectro **autista**.

Además, los hombres afectados suelen presentar moderadas malformaciones craneofaciales (más notorias con la edad) y pueden manifestar otros problemas médicos que incluyen hipotonía, reflujo gastroesofágico, estrabismo, convulsiones, trastornos del sueño, hiperlaxitud en articulaciones, pie plano, escoliosis y otitis media recurrente. En la adultez pueden presentar prolapso de la válvula mitral, o dilatación de la raíz aórtica.

Las mencionadas características físicas y de comportamiento, también se han reportado en **mujeres heterocigotas** para la mutación-completa, pero menos acentuados y en menor frecuencia. Ello, tal vez relacionado con los distintos niveles de expresión del gen y/o por la inactivación sesgada del cromosoma X mutado.

Nota: Los detalles clínicos de los afectados por el FXS, han sido ampliamente reportados en múltiples revisiones, tales como la del Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM-300624)

5. SIPONIMOD, ESCLEROSIS MÚLTIPLE y FARMACOGENÉTICA del CYP2C9

Desde marzo-2023, [GenéticaLab](#) ofrece la genotipificación RT-PCR del gen CYP2C9 en sus tres genotipos más fármaco-relevantes: CYP2C9*1 (alelo silvestre), y los *2 y *3 de reducida actividad metabólica. La importancia radica en las siguientes consideraciones:

CYP2C9 es la isoforma proteica CYP2C más abundante en el hígado humano. Por consiguiente, el **gen CYP2C9** es de gran importancia farmacogenética ya que su respectiva proteína participa en el metabolismo de 15-20% de los medicamentos de uso en humanos. Presenta variaciones inter-étnicas en las frecuencias poblacionales de sus variantes alélicas de un solo nucleótido (SNPs), que inciden en la cinética metabólica de varios fármacos de uso común, tales como la warfarina, tolbutamida, fenitoína, frulbiprofeno, y el recién introducido siponimod para **esclerosis múltiple**. De ahí, la importancia de la rápida genotipificación de sus alelos, antes de iniciar la terapia.

Como consecuencia de lo anterior, hace una década realizamos un estudio ciego en población paisa de pacientes y controles en el HSVP de Medellín, que iniciaban terapia con Warfarina¹⁰. De dicho estudio se obtuvieron las siguientes frecuencias genotípicas: 83% (*1*1), 28% (*1*2 + *1*3) y 2% (*2*2 + *2*3).

Y teniendo en cuenta el 60-65% estimado de ancestría caucásica de la población paisa¹¹, se pudo concluir que estas frecuencias no difieren significativamente de las obtenidas en otras poblaciones de ancestría similar. Sin embargo, para la población colombiana general, aún no se tienen estimativos. De ahí, la importancia de estas genotipificaciones de relevancia farmacogenética.

Veamos a continuación el caso del terapéutico SIPONIMOD

CYP2C9 y SIPONIMOD en ESCLEROSIS MÚLTIPLE secundaria progresiva.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC). Afecta a unos 2,5 millones de personas a nivel mundial, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. La edad media de aparición oscila alrededor de los 30 años. Y la prevalencia es de 100-125 casos por cada 100.000 habitantes¹².



Clásicamente, se han descrito cuatro tipos de EM según la evolución de la enfermedad: recurrente recidivante (**EMRR**), secundariamente progresiva (**EMSP**), progresiva primaria (**EMPP**) y progresiva recurrente (**EMPR**).

El **SIPONIMOD** es un medicamento de reciente aprobación y efectividad, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (**EMSP**) con enfermedad activa definida por características imagenológicas típicas de actividad inflamatoria¹³.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el estado metabolizador del citocromo **CYP2C9** del paciente, ya que **siponimod** está contraindicado en pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3 (0,3- 0,4% de la población caucásica). Y para los pacientes con genotipos *2*3 y *1*3 (1,4-1,7% y 9-12% de la población caucásica) se recomienda emplear una dosis de mantenimiento reducida de 1 mg una vez al día, mientras que para los genotipos restantes (*1*1, *1*2, *2*2) la dosis de mantenimiento recomendada de siponimod es de 2 mg/día¹²⁻¹³.

◆ Qué son los alelos *1, *2, *3

*1 es el alelo común en la población (alelo "silvestre").

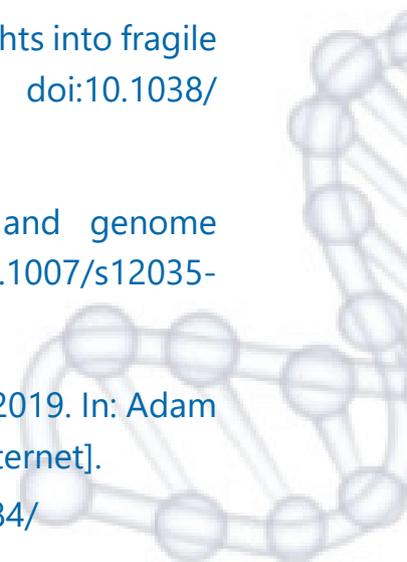
*2 es un alelo, con actividad metabolizadora disminuida (70%) (pobre-metabolizador) comparado con el alelo *1. Tiene un cambio de Arg por Cys (p.R144C) en el sitio activo de la enzima CYP2C9.

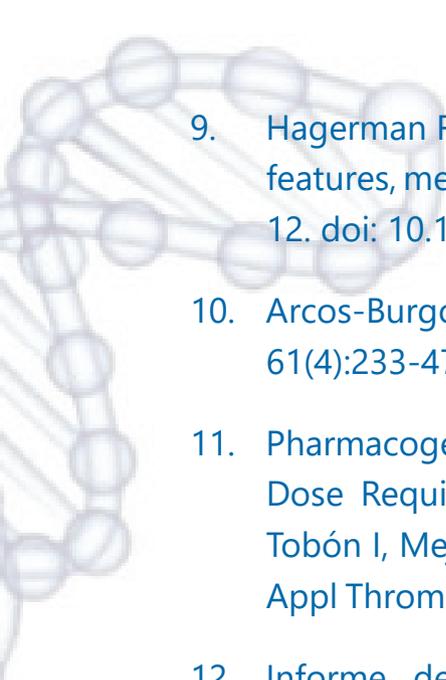
*3 es un alelo con actividad metabólica muy reducida (20%) comparado con el silvestre. Tiene un cambio de Iso por Leu (p.I359L) en el sitio activo de la enzima CYP2C9. Se les llaman polimorfismos tipo **SNPs** ("single nucleotide polymorphisms") dado que *2 y *3 solo difieren del alelo "normal" (*1) en un solo nucleótido a nivel del DNA.

Técnicamente estos **SNPs** se detectan por varias metodologías. En el pasado lo hacíamos mediante la técnica RFLP: amplificación-PCR y corte con enzima de restricción en el sitio del SNP¹¹. En la actualidad se prefiere la metodología del RT-PCR (PCR en tiempo real), de extrema sensibilidad y especificidad. ([disponible en GenéticaLab](#)).

REFERENCIAS

1. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2021 Apr;22(4):209-222. doi:10.1038/s41583-021-00432-0.
2. Dockendorff TC, Labrador M. The fragile X protein and genome function. *Mol Neurobiol.* 2019 Jan;56(1):711-721. doi: 10.1007/s12035-018-1122-9
3. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. FMR1 Disorders. 2019. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
4. Nolin SL, Glicksman A, Ding X, Ersalesi N, Brown WT, Sherman SL, Dobkin C. Fragile X analysis of 1112 prenatal samples from 1991 to 2010. *Prenat Diagn.* 2011 Oct;31(10):925-31. doi: 10.1002/pd.2815.
5. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
6. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen Z-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):795-807. doi: 10.1016/j.tem.2018.07.002.
7. Allen EG, Charen K, Hipp HS, Shubeck L, Amin A, He W, Nolin SL, Glicksman A, Tortora N, McKinnon B, Shelly KE, Sherman SL. Refining the risk for fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) by FMR1 CGG repeat size. *Genet Med.* 2021 Sep;23(9):1648-1655. doi: 10.1038/s41436-021-01177-y.
8. Avraham S, Almog B, Reches A, Zakar L, Malcov M, Sokolov A, Alpern S, Azem F. The ovarian response in fragile X patients and premutation carriers undergoing IVF-PGD: reappraisal. *Hum Reprod.* 2017 Jul 1;32(7):1508-1511. doi: 10.1093/humrep/dex090.

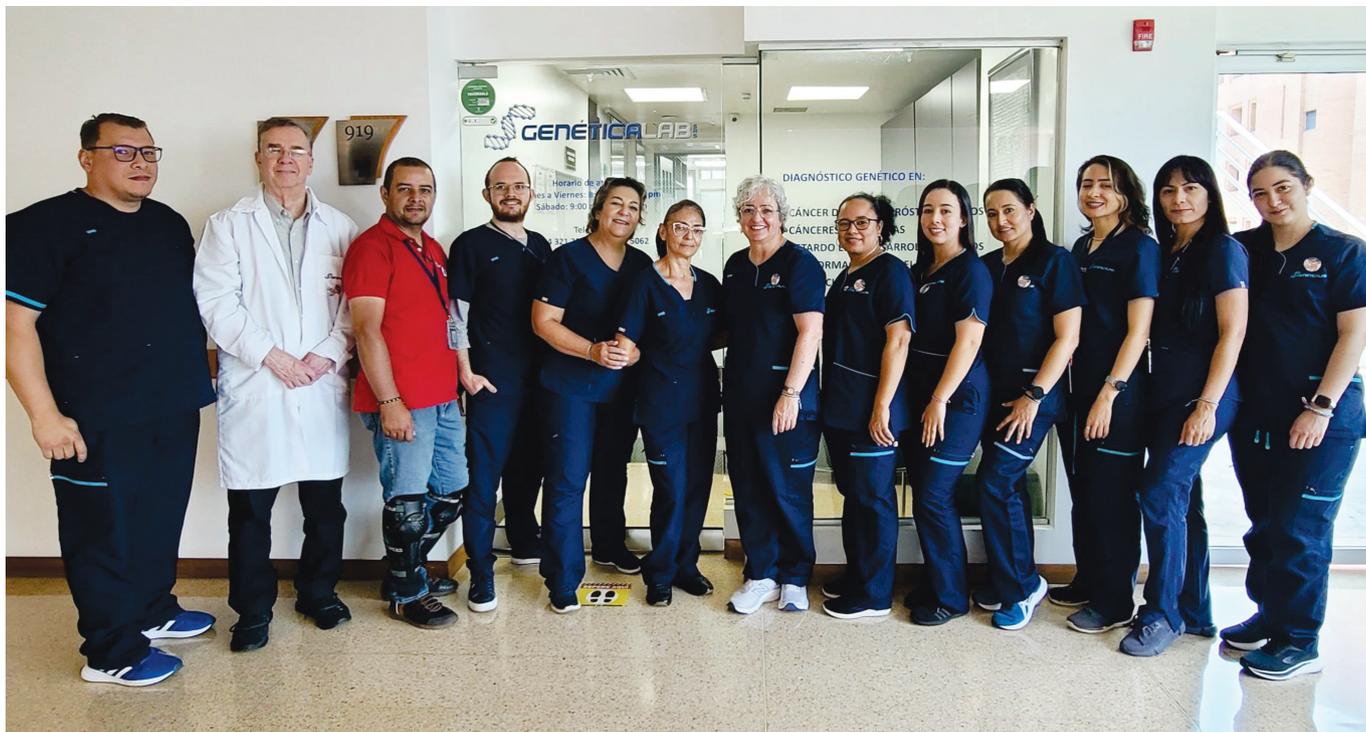


- 
9. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome - features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Jul;12(7):403-12. doi: 10.1038/nrneurol.2016.82.
 10. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet* 61(4):233-47, 2022. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610401.x.
 11. Pharmacogenetic Impact of VKORC1 and CYP2C9 Allelic Variants on Warfarin Dose Requirements in a Hispanic Population Isolate. Palacio L, Falla D, Tobón I, Mejía F, Lewis JE, Martínez AF, Arcos-Burgos M, Camargo M. *Clin Appl Thromb Hemost* 16(1):83-90 (2010). doi: 10.1177/ 1076029608330472.
 12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Siponimod (Mayzent®) en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (2021).[https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes Públicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes_Públicos/docs/2021/IPT_15-2021-Mayzent.pdf)
 13. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191414001/FT_1191414001 .pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191414001/FT_1191414001.pdf)

Autor: Mauricio Camargo G.
(Genetista, PhD)

Revisores: Ana L. Zea A. (MD)
Olga L. Zea R. (Esp. Citog.)

Grupo Humano que conforman GenéticaLab



Gustavo A. Blandón F. (Microb.), Mauricio Camargo G. (MSc, PhD, Director Científico),
Byron López P. (Mensajero), Jorge Alberto Álvarez M. (Biol), Nora S. Saldarriaga U. (Aux. Lab),
Myrian Molina V. (Aux. Oper), Olga L. Zea R. (Biol, Esp. Citog., Directora Administrativa),
Cruz Bertina García (Aux. Lab), Verónica Castro A. (Aux. Lab.), María E. Álvarez R. (Asist. Adm),
Sara Zea M, (Bact, MSc), Eni Crespo Ch. (Aux. Adm.), Ana Lucía Zea A. (MD).

Contáctenos

Torre Intermédica Centro de Especialistas, Medellín, Colombia

Calle 7 No. 39-197 - Consultorios 918 - 919

Teléfonos: 604-321 33 40 - 604-321 29 29

WhatsApp: + 57 315 506 5062

geneticalabsas@gmail.com

www.geneticalabsas.com

