

# GENÉTICA PEDIÁTRICA

## I. CONCEPTOS DE GENÉTICA BÁSICA TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Dra. Elena García Payá

Noviembre 2023

## Primera sesión

- Genética básica, tipos de mutaciones, tipos de estudios genéticos, limitaciones e indicaciones de cada uno.

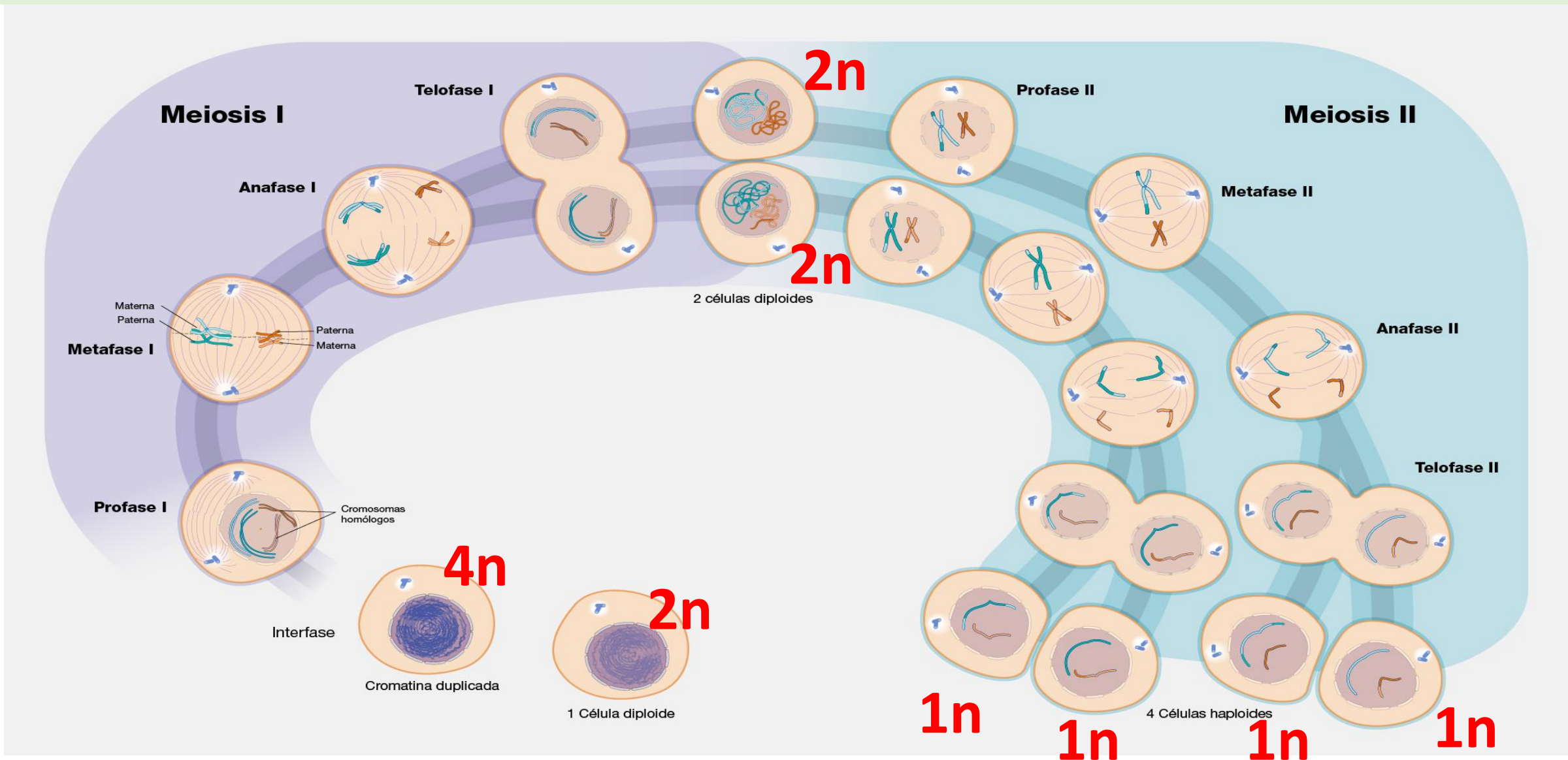
## Segunda sesión

- Exoma. Interpretación de variantes genéticas. Variantes de significado incierto y su manejo.

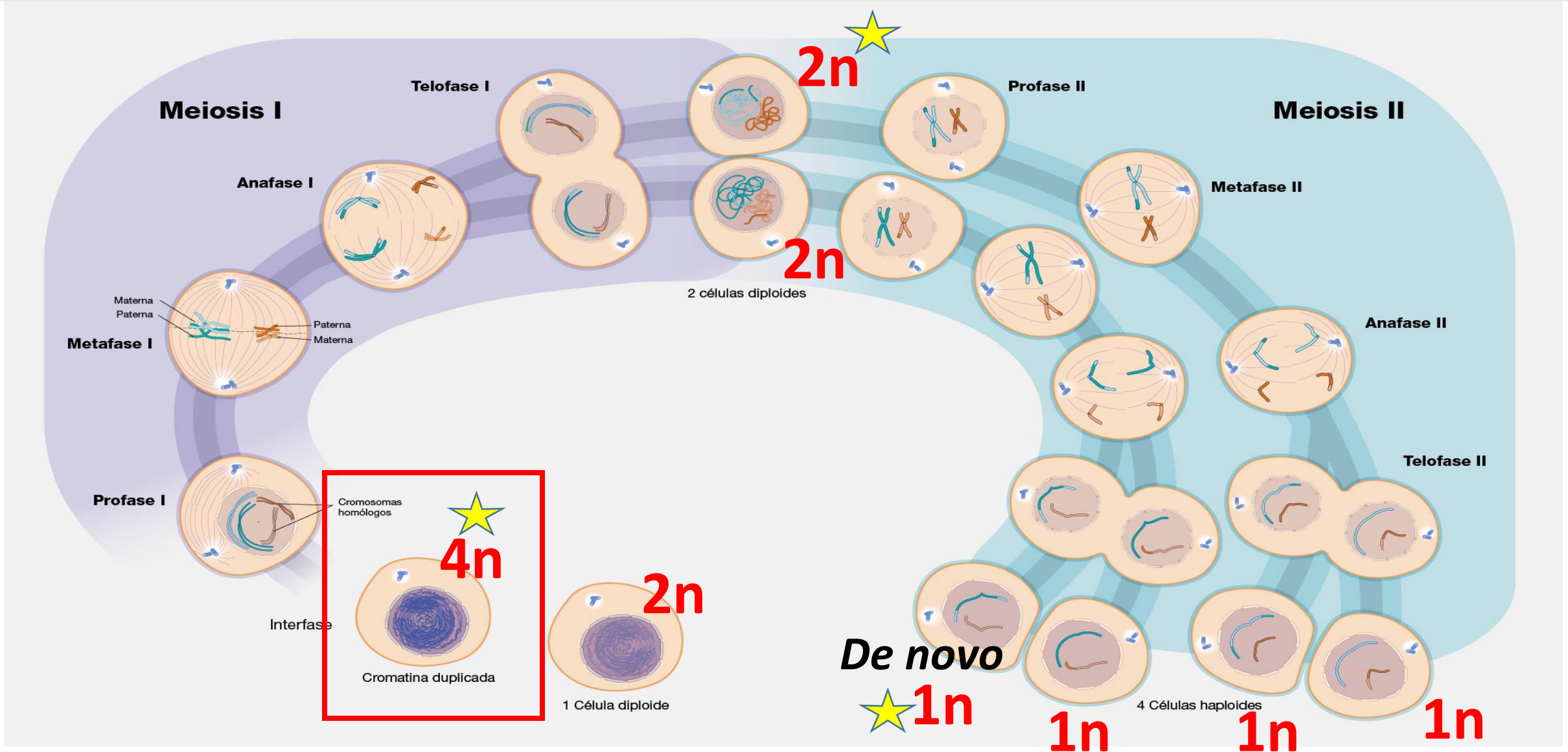
## Tercera sesión

- Asesoramiento genético pre/post test. Importancia del consentimiento informado. Manejo de hallazgos incidentales.

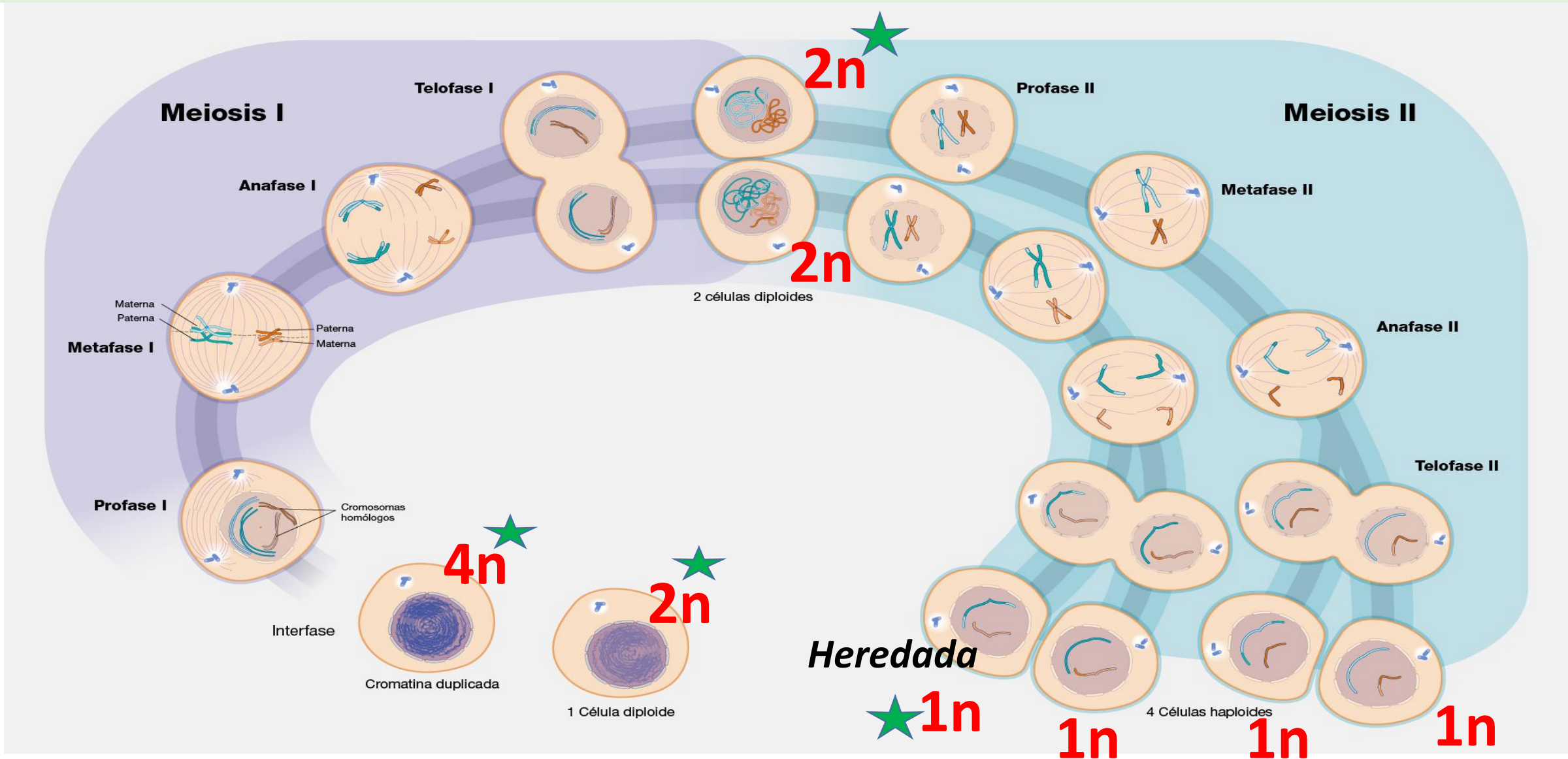
## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Gametogénesis



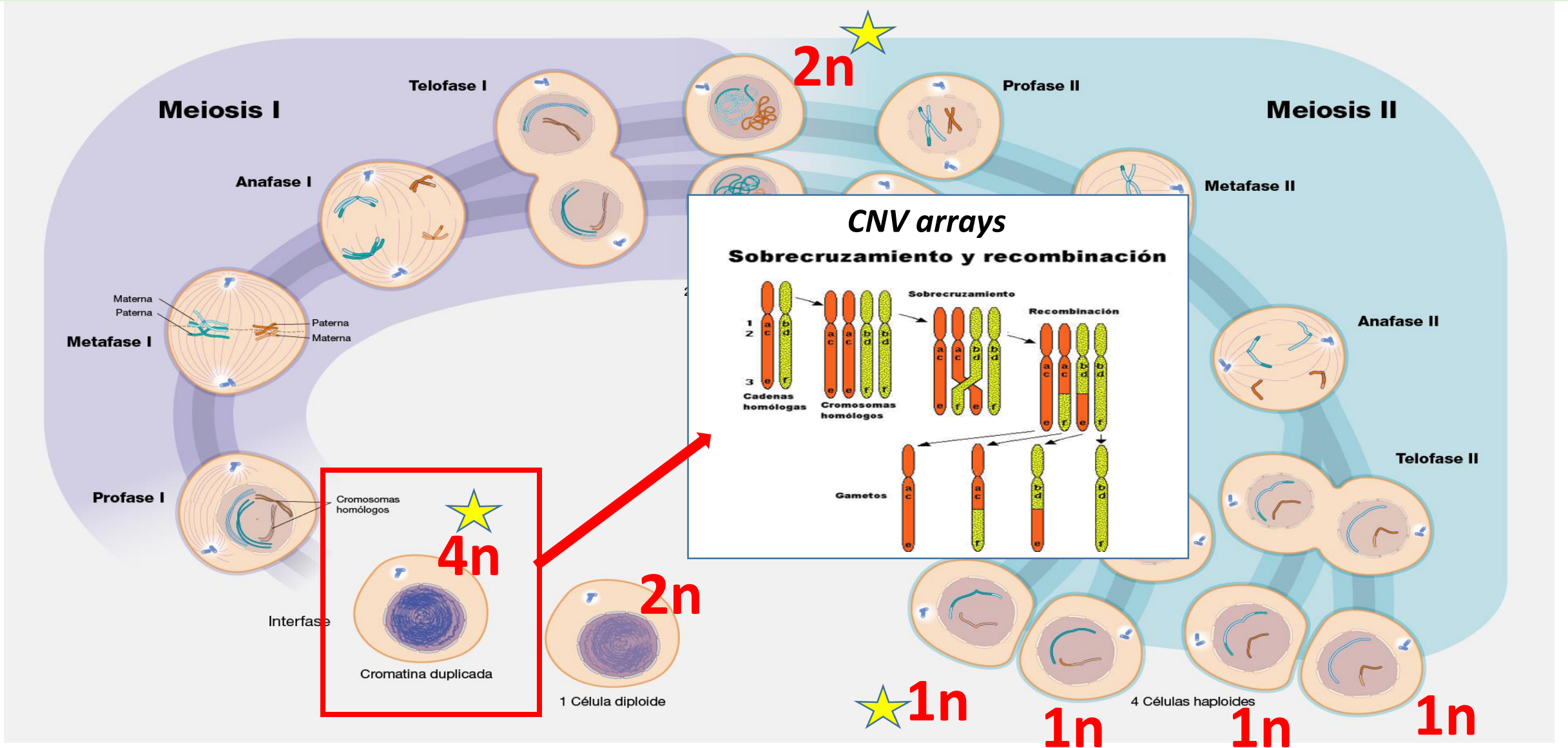
## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Gametogénesis



## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Gametogénesis

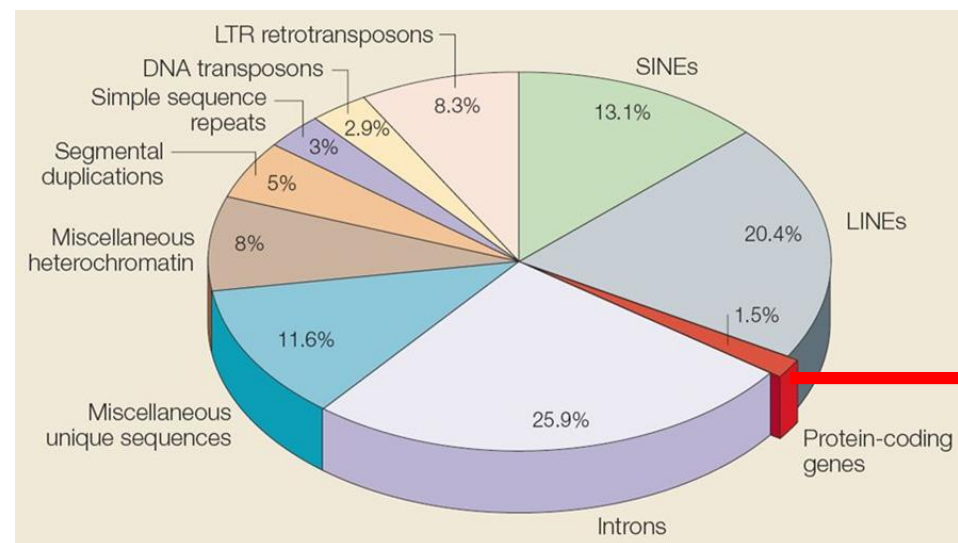
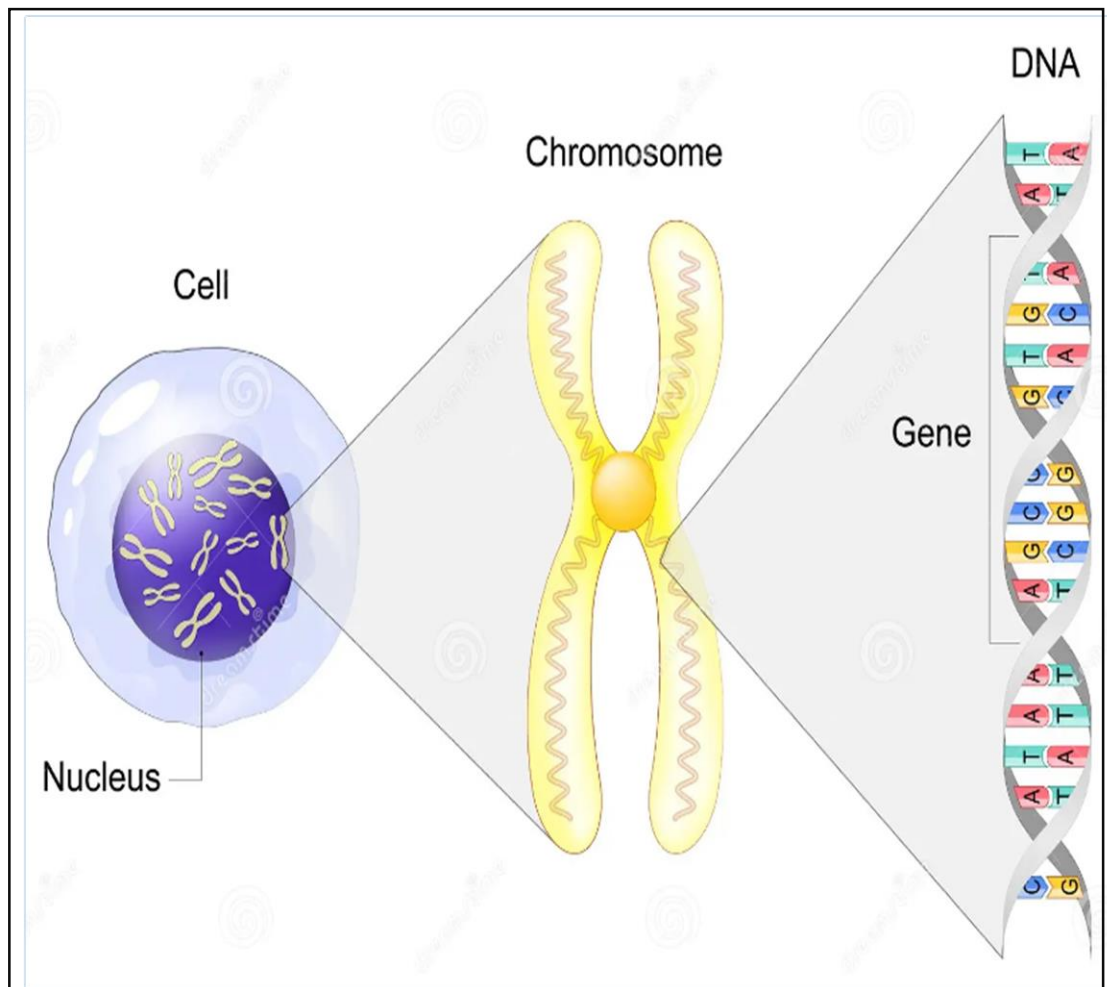


# ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Gametogénesis

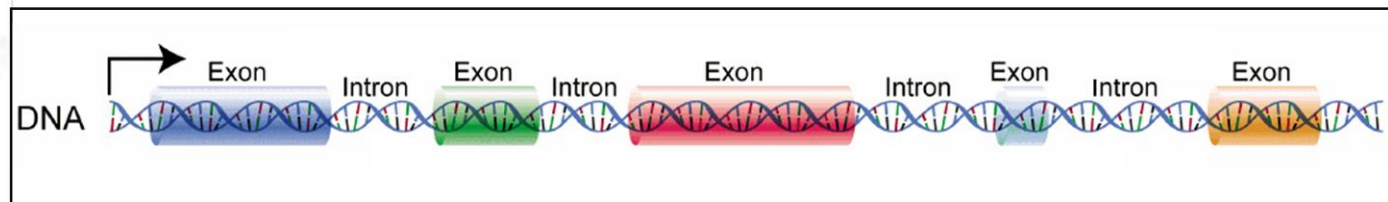


## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Genoma

3,200,000,000 A, C, T, G



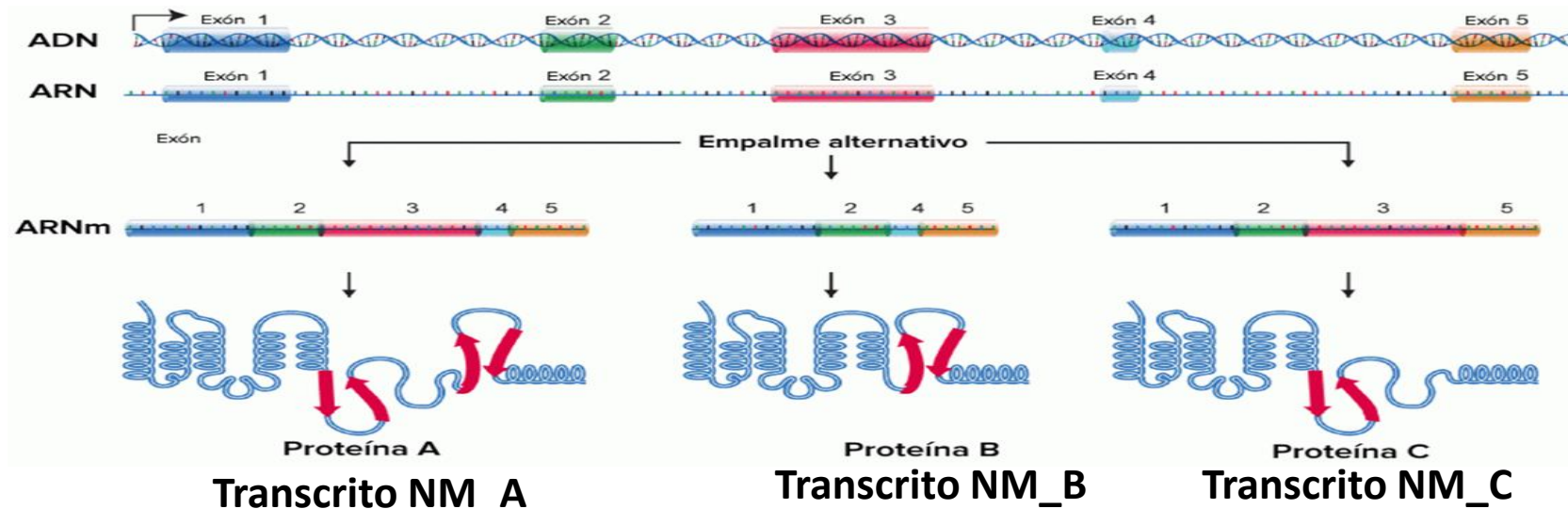
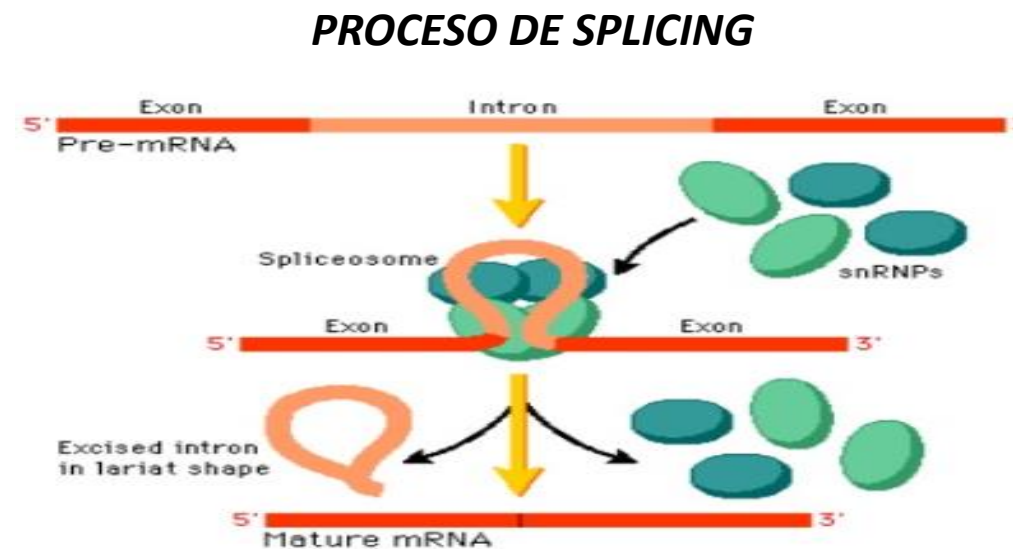
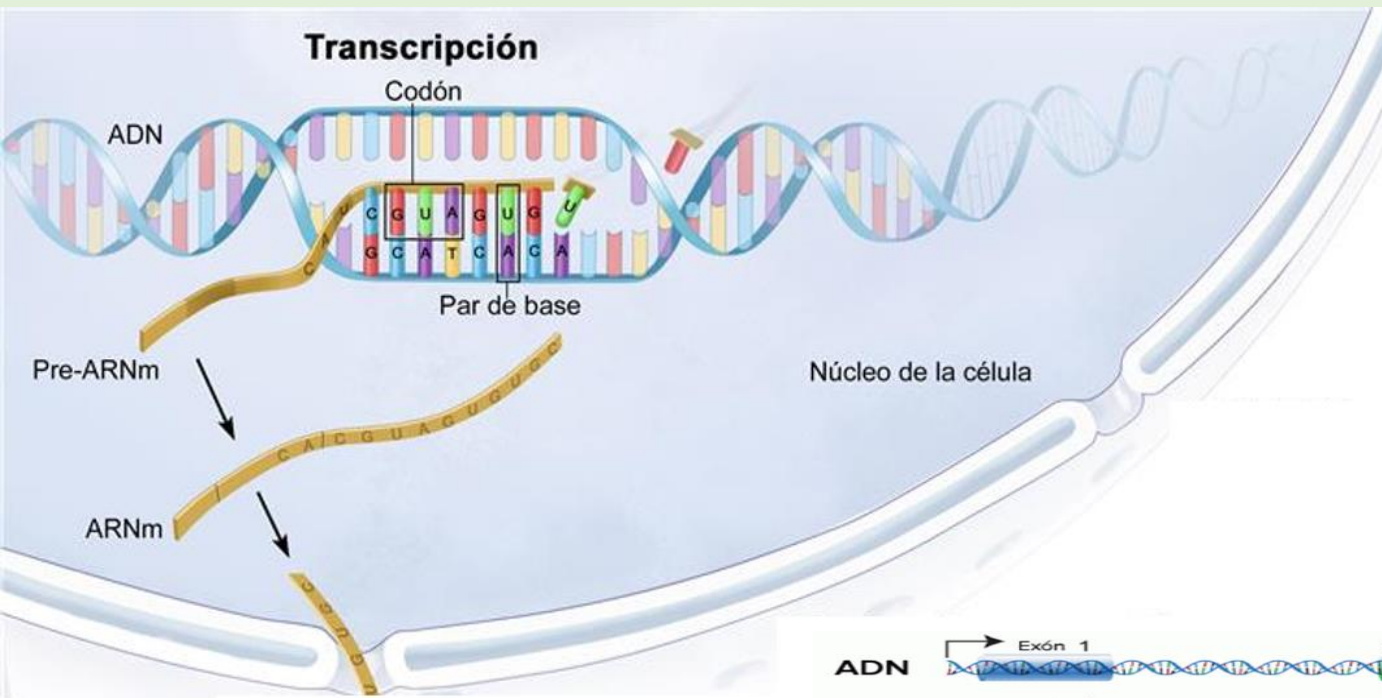
85% variantes asociadas a enfermedades mendelianas.



- ✓ Nuestro genoma aprox. 20,000 genes (mórbidos - 9,000).
- ✓ 300 nuevas relaciones gen-enfermedad al año<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bamshad MJ, et al Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight. Am J Hum Genet. 2019 Sep 5;105(3):448-455

## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Síntesis de proteínas

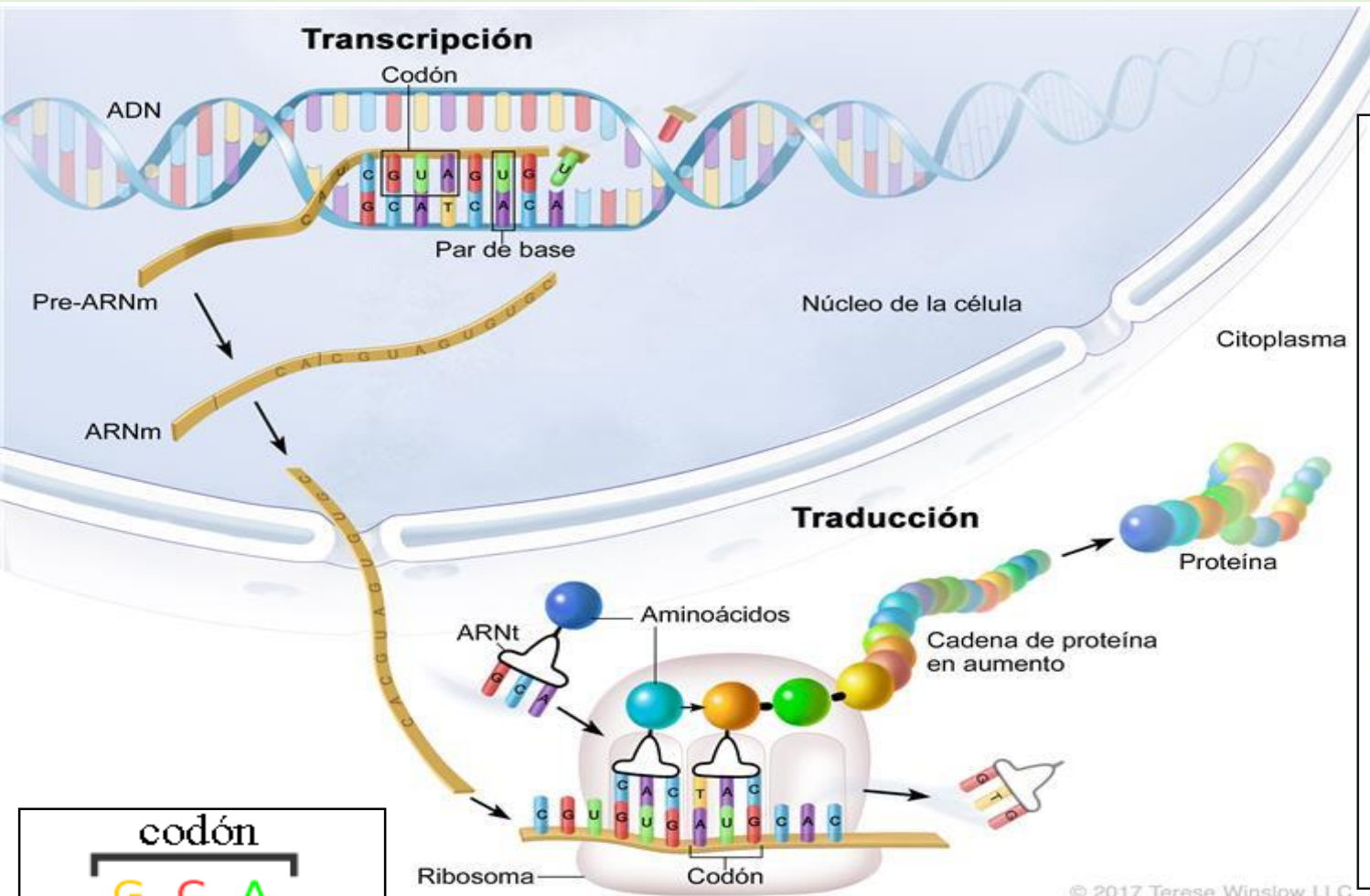


**Importancia de la nomenclatura de las variantes**





## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? Síntesis de proteínas

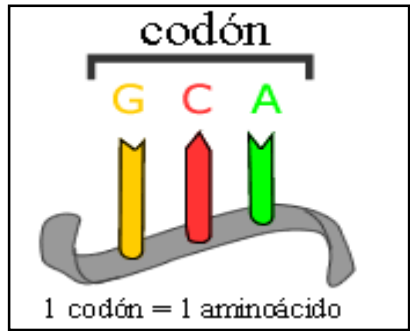


Timina (T) ADN=Uracilo (U) ARN

		Segunda Letra								
		U		C		A		G		
Primera Letra	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
		UUA	Leu	UCA	Ser	<b>UAA</b>	<b>STOP</b>	<b>UGA</b>	<b>STOP</b>	A
		UUG	Leu	UCG	Ser	<b>UAG</b>	<b>STOP</b>	UGG	Try	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
A	AUU	Iso	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
	AUC	Iso	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
	AUA	Iso	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
	<b>AUG</b>	<b>Met</b>	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

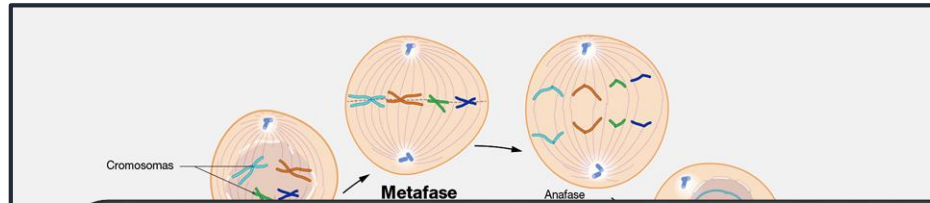
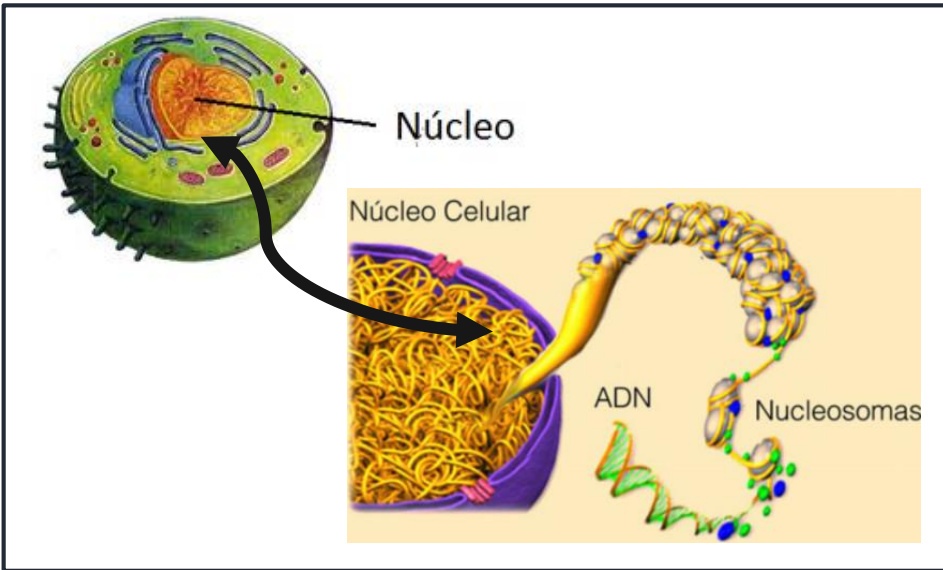
Tercera Letra

© BIOINNOVA innovabiologia.com

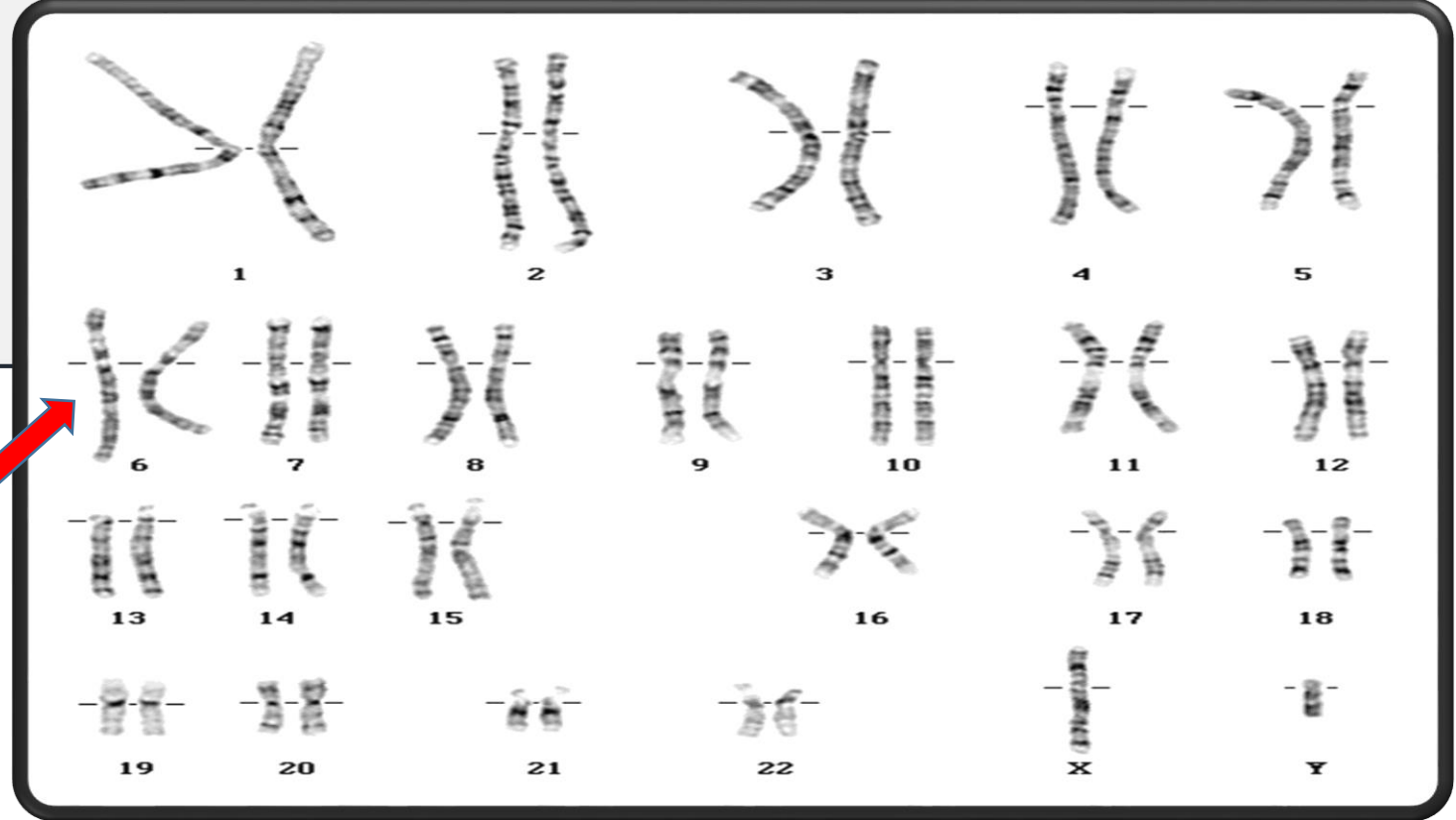
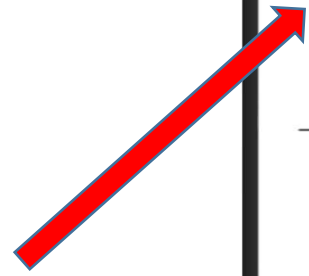


El código genético es degenerado  
El código genético es universal

## ¿Cómo funciona nuestra maquinaria genética? División celular



Cariotipo en sangre periférica



Síndrome de Down (47, +21)  
Síndrome Turner (X0)



Cariotipo

Genómica

Poliploidía

Aneuploidía



Cambio permanente  
en el material  
genético

Variante

Cromosómica

Deleciones o duplicaciones

Inversiones

Translocaciones



Sustitución de bases

Mutación

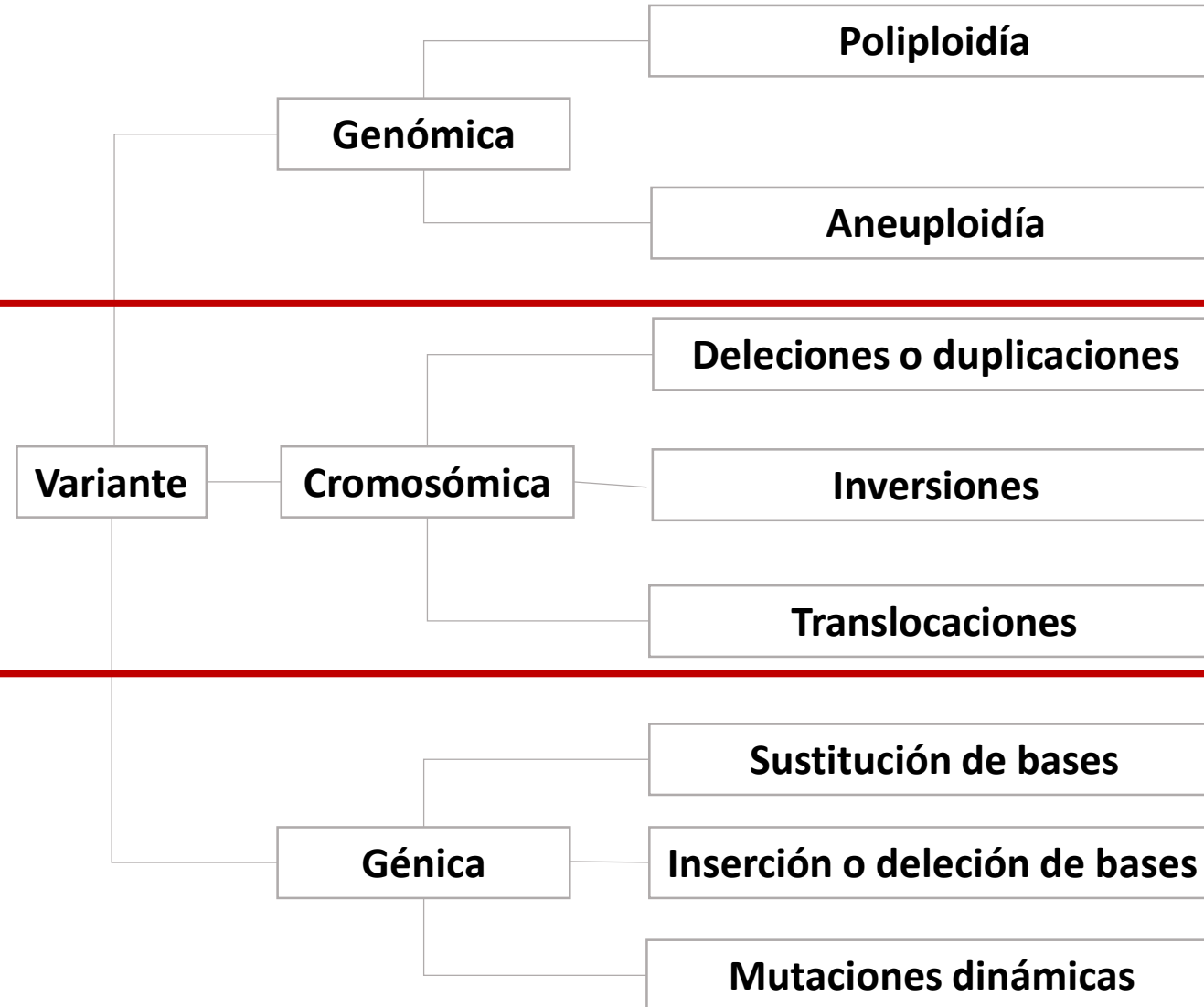
Variante genética

Génica

Inserción o delección de bases

Mutaciones dinámicas

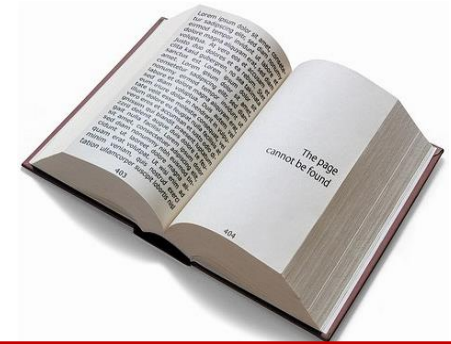




CNVs Síndromes Del/Dup  
Síndrome de DiGeorge

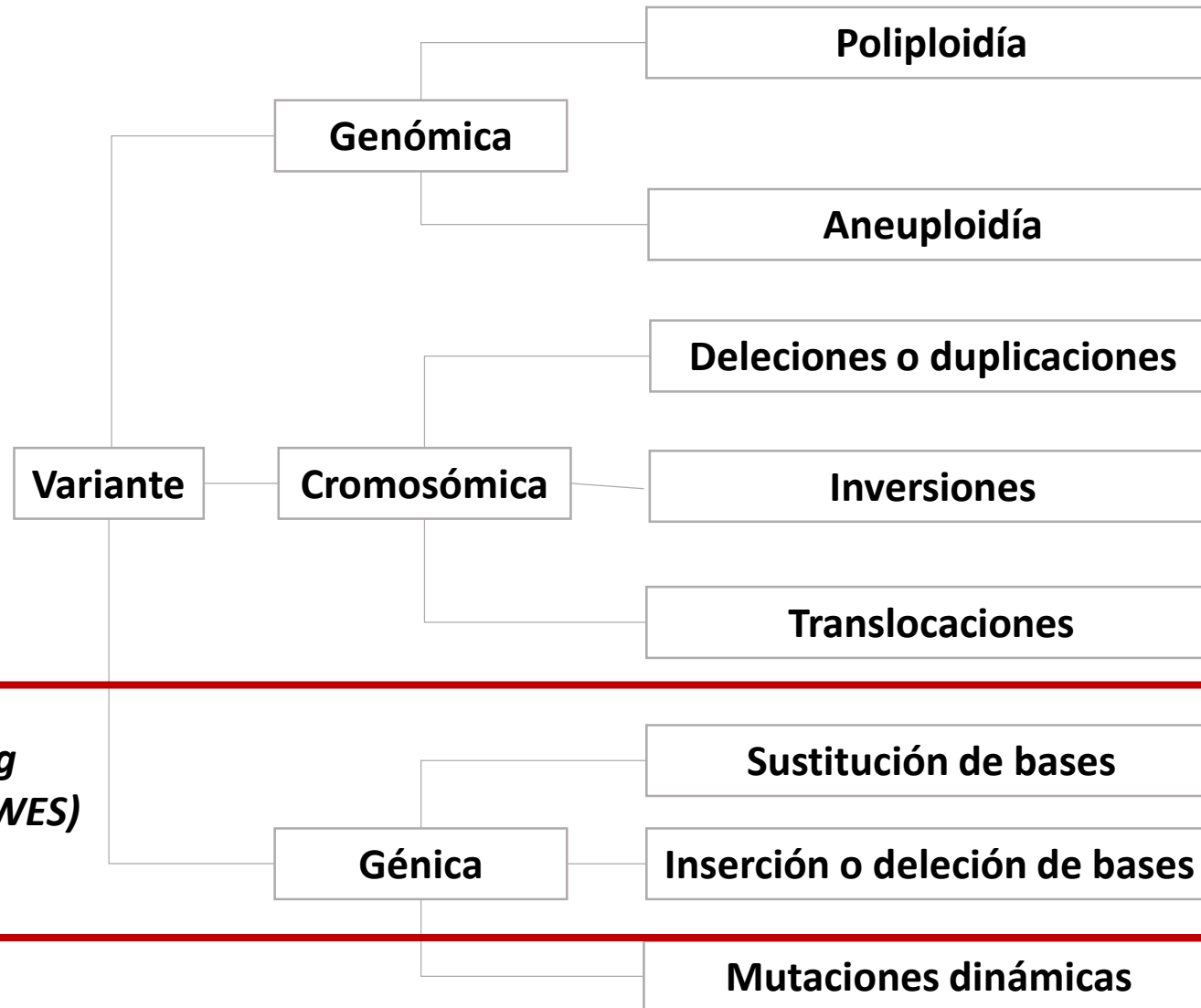


**Array genómico**

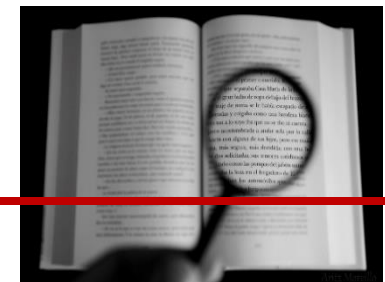


**Mutación**  
**Variante genética**

**Cambio permanente en el material genético**



*Next Generation Sequencing*  
*Whole exome sequencing (WES)*  
*Sanger*



## ¿Qué tipo de estudio genético debo solicitar?

Actualmente para llegar a un diagnóstico genético, NO existe una tecnología perfecta y se suelen realizar varios estudios genéticos de forma paralela o secuencial.

Orion Clinic	Solicitud de estudio genético
Cariotipo	Exoma*
Array CGH *	Paneles de genes (epilepsia, displasia esquelética, talla baja...)*
Síndrome de X-frágil*	Unidad de genética de La Fe (Síndrome de Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann; SHOX..)

ALACANT HOSPITAL GENERAL DEPARTAMENT DE SALUT  
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Hoja de solicitud de estudios genéticos  
Nº Registro (1):

PEGAR ETIQUETA CON CÓDIGO DE BARRAS O Rellenar		Médico Solicitante
Apellido 1		Apellidos
Apellido 2		Nº Colegiado
Nombre		
Sexo		Nombre y firma
Número SIP	Nº IP Clínica Fecha Nacimiento	
Solicitud de estudios genéticos		
Código de Muestra (2)		Fecha
Fecha de Extracción (2)		Tipo de muestra
Fecha de Resultados (2)		<input type="checkbox"/> Sangre total EDTA
		<input type="checkbox"/> Líquido amniótico
		<input type="checkbox"/> Biopsia
		<input type="checkbox"/> Otros:
<p><b>Cumplimentación obligatoria del médico solicitante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Declaro que se ha cumplido el Art. 47 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica <input type="checkbox"/></li> <li>- La solicitud se ajusta a guías de práctica clínica <input type="checkbox"/> o MBE <input type="checkbox"/></li> <li>- Es indicación precisa para el diagnóstico <input type="checkbox"/> pronóstico <input type="checkbox"/> y/o tratamiento <input type="checkbox"/></li> <li>- Declaro que se ha firmado el consentimiento informado para realizar la prueba <input type="checkbox"/></li> <li>- Declaro que se ha informado de la posibilidad de hallazgos incidentales en estudios tipo Exoma, a ella/paciente o tutor/a legal, y SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> quiero conocer dicha información.</li> </ul>		
<p>SENECIO: _____</p> <p>UNIDAD: _____</p> <p>CONSULTA: _____</p>		
Escriba el nombre completo del estudio solicitado (3) y CÓDIGO OMIM		
Información clínica relevante del paciente y familiares y justificación del estudio solicitado (3)		
Antecedentes de estudios genéticos del: (En caso afirmativo señalar NOMBRE y CÓDIGO OMIM)		
Paciente: NO <input type="checkbox"/> SI: <input type="checkbox"/>		
Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/>		
Hermano <input type="checkbox"/>		
Sello y firma del médico solicitante	VºBº del Jefe de Servicio (4) Sello y firma	VºBº de la Dirección Sello y firma
Fecha:	Fecha:	Fecha:

(1) A rellenar por Dirección (2) A cumplimentar por el Servicio de Análisis Clínicos (3) NO cumplimentar a mano (4) IMPRESIONABLE para cubrir la solicitud  
Fecha impresión: 05/10/2023 07:47

Síndrome de Down (47, +21)  
Síndrome Turner (X0)



Cariotipo

Genómica

Poliploidía

Aneuploidía



Cambio permanente  
en el material  
genético

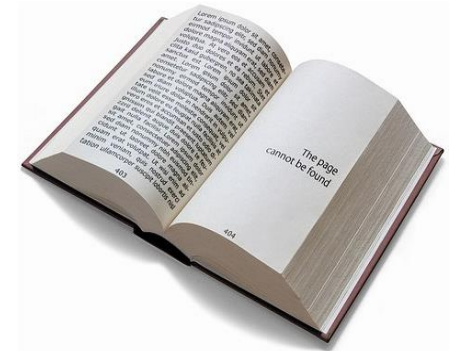
Variante

Cromosómica

Deleciones o duplicaciones

Inversiones

Translocaciones



Sustitución de bases

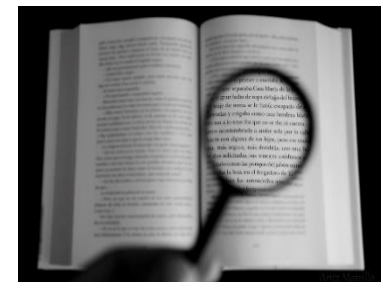
Mutación

Variante genética

Génica

Inserción o deleción de bases

Mutaciones dinámicas

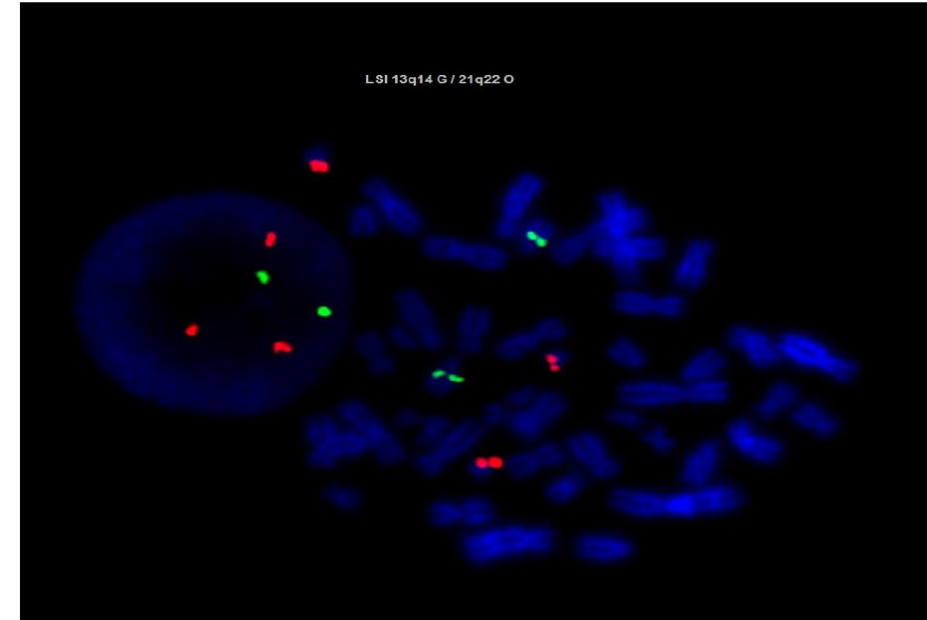
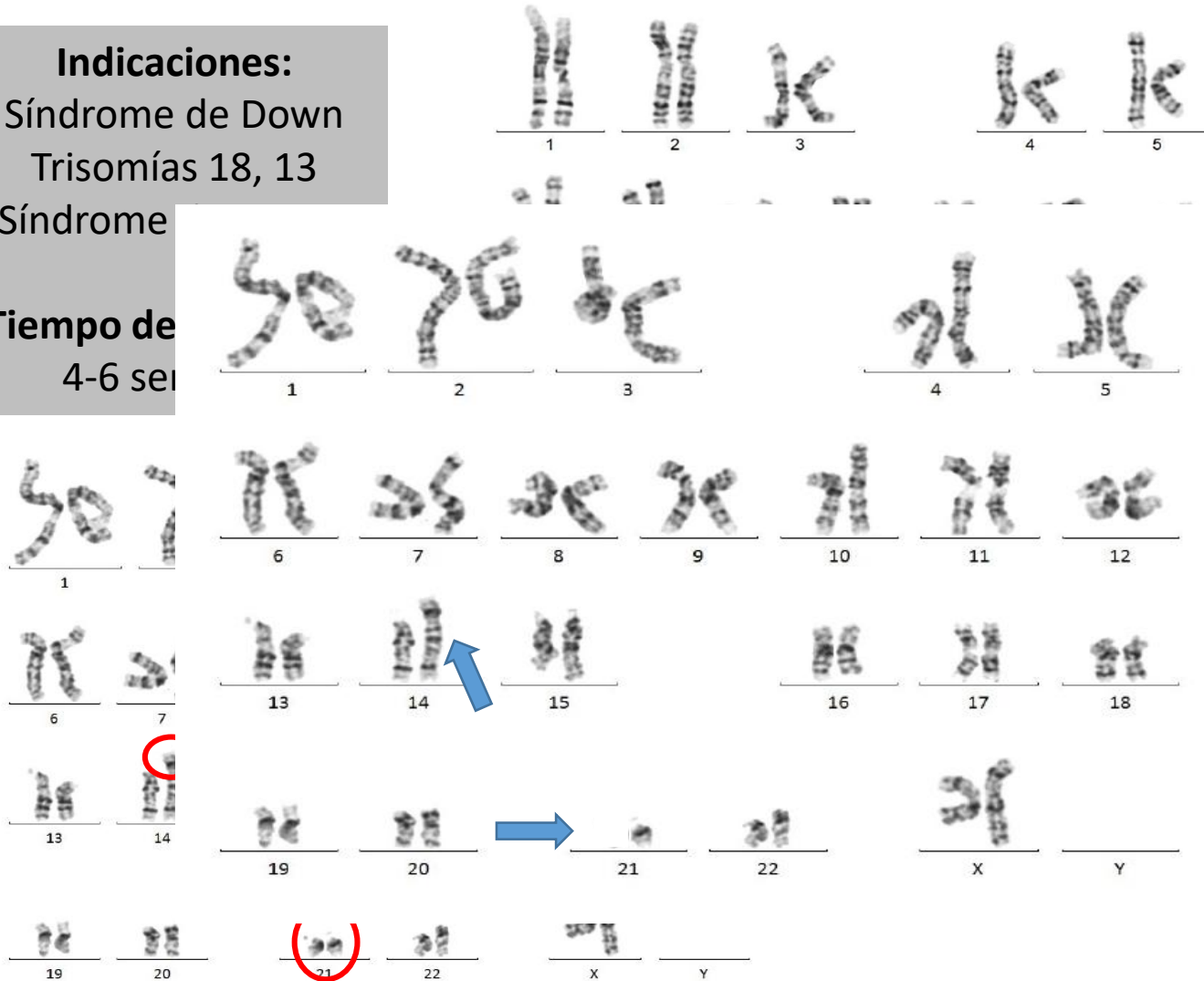


## CARIOTIPO

### Indicaciones:

Síndrome de Down  
Trisomías 18, 13  
Síndrome

Tiempo de  
4-6 se



**FISH:** No permite saber la localización del material genético

**Tiempo de respuesta:** 5-8 días



## CARIOTIPO

### Indicaciones:

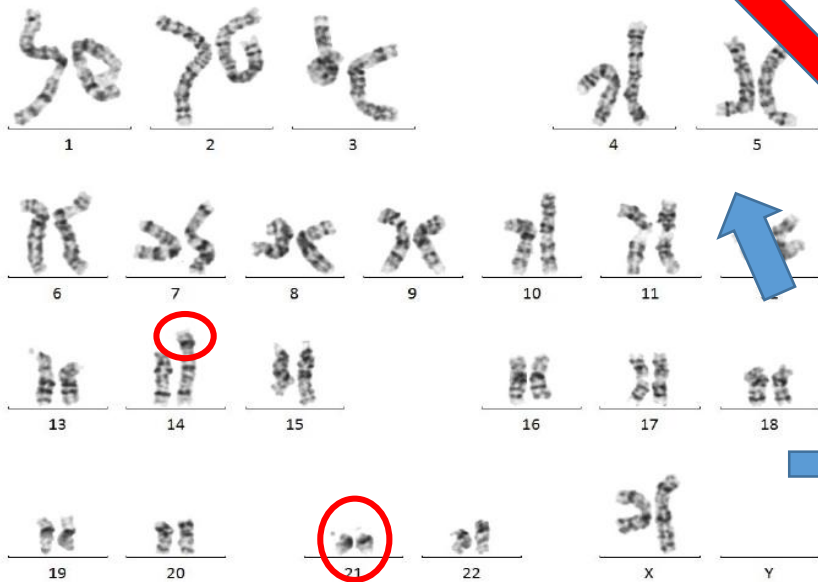
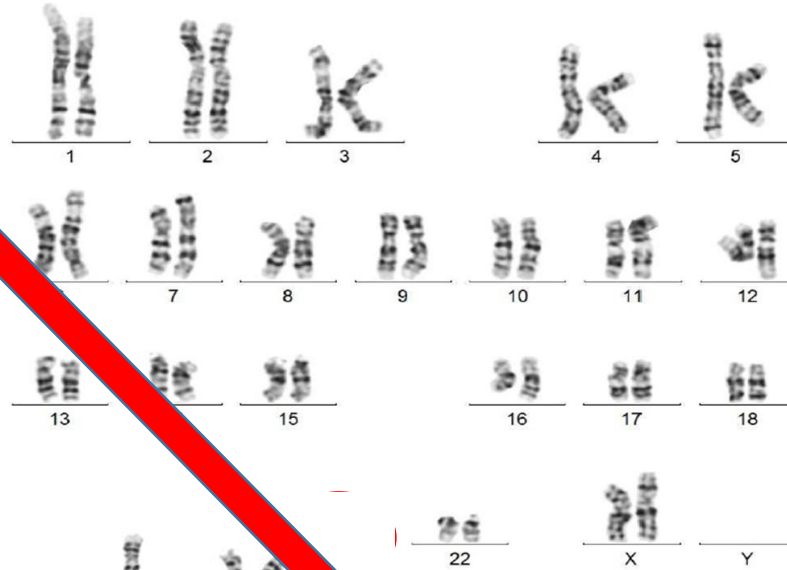
Síndrome de Down

**Trisomías 18, 13**

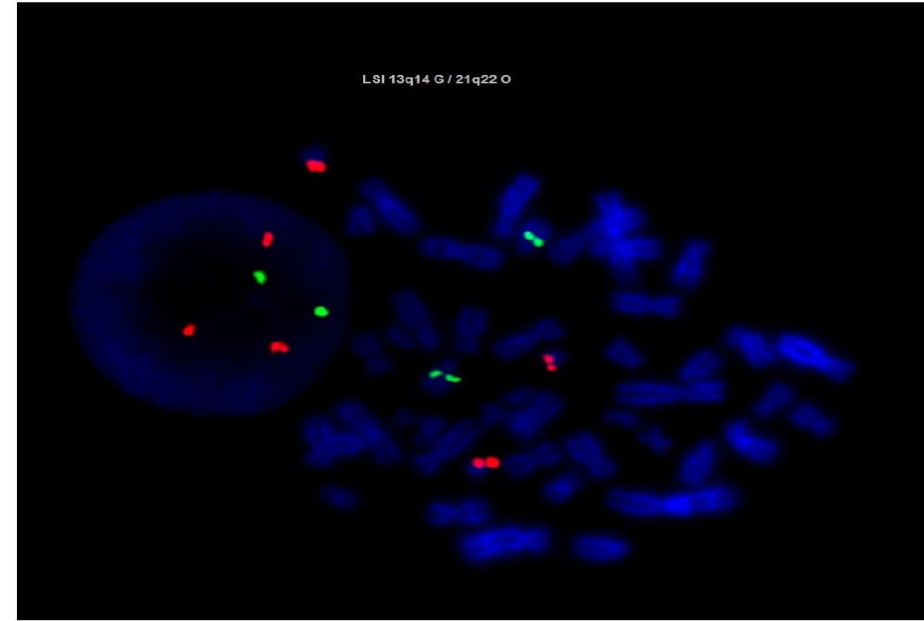
Síndrome de Turner

Tiempo de respuesta

4-6 semanas



**Array genómico más rentabilidad diagnóstica**



**FISH:** No permite saber la localización del material genético

Tiempo de respuesta: 5-8 días

**Rentabilidad Diagnóstica (<1%)**

## ¿Qué tipo de estudio genético debo solicitar?

Actualmente para llegar a un diagnóstico genético, NO existe una tecnología perfecta y se suelen realizar varios estudios genéticos de forma paralela o secuencial.

I.

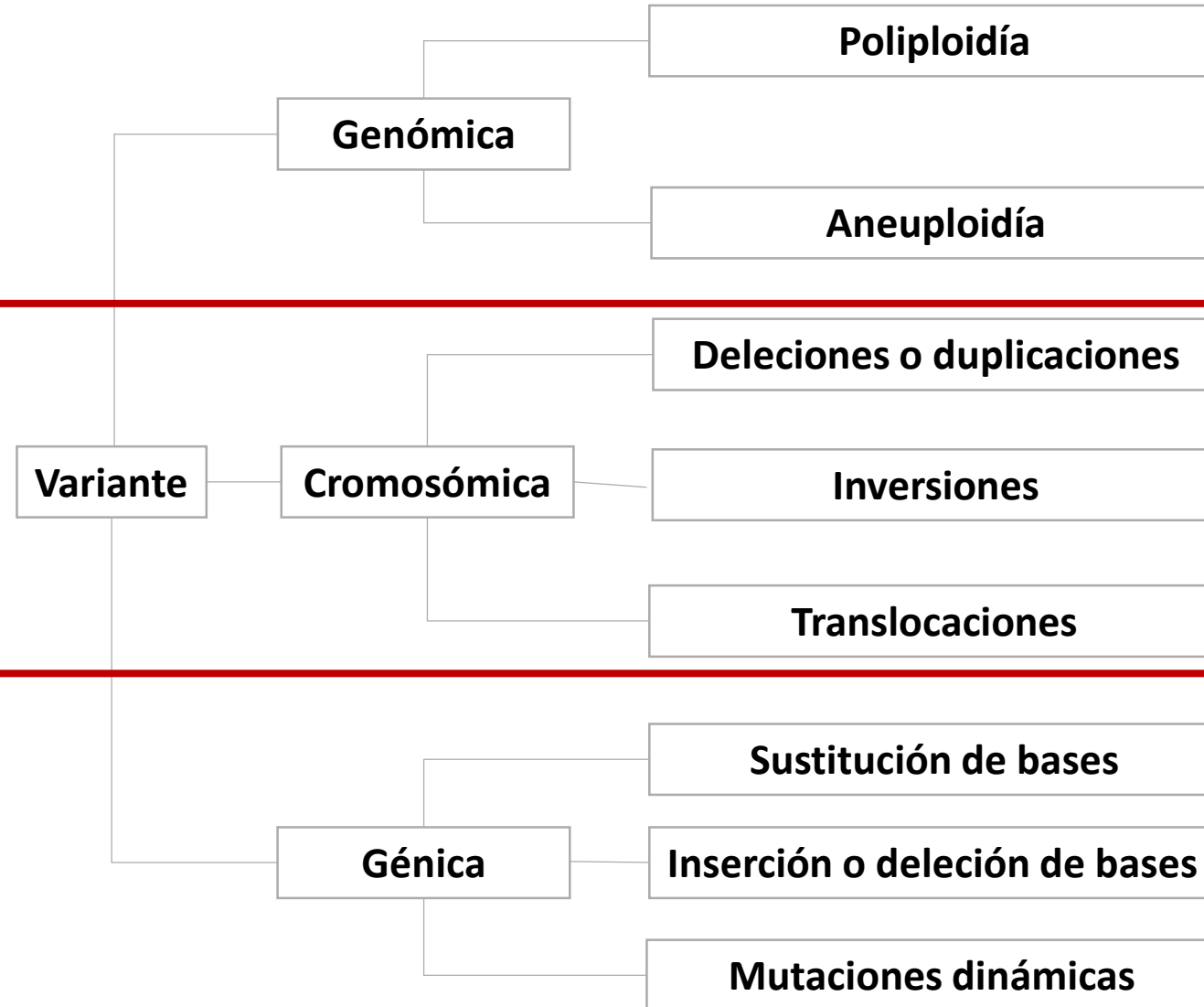


**Sospecha:**  
Aneuploidía

**Prueba solicitada/tiempo de respuesta:**

Cariotipo (diagnóstico, 4-6 semanas) \*

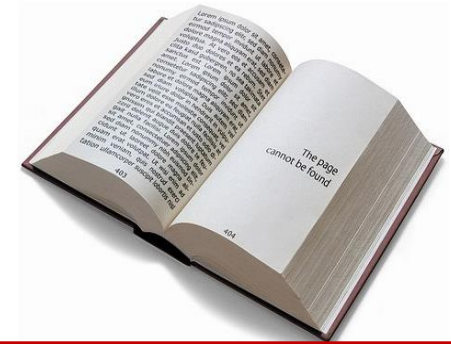
FISH (rapidez pero no diagnóstico, 1 semana)



CNVs Síndromes Del/Dup  
Síndrome de DiGeorge

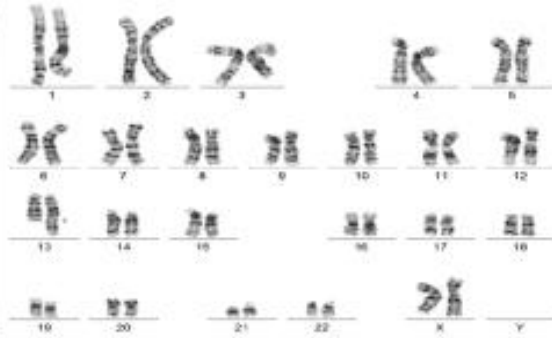


**Array genómico**

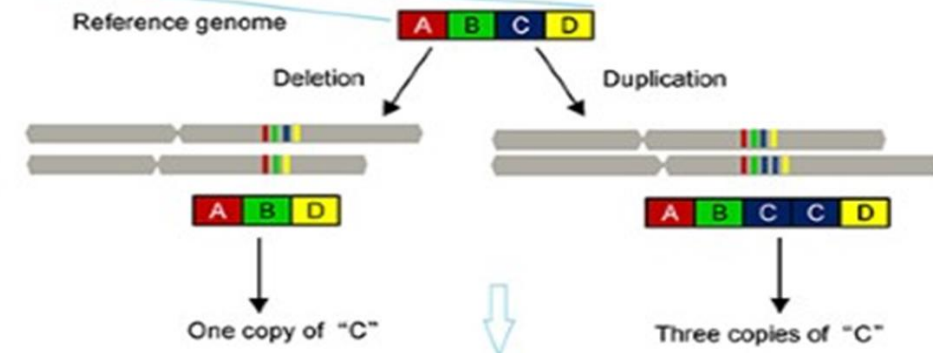


## ARRAY GENÓMICO

### Array genómico vs cariotipo



### Variaciones en el número de copia (CNVs)



Mayor resolución >5 Mb vs <5 kb

- Primer test en pacientes con retraso global del desarrollo, múltiples anomalías congénitas y discapacidad intelectual (síndromes de del/dup de genes contiguos, Sd. DiGeorge, Sd. Williams-Beuren).
- También gran cantidad de variantes de significado incierto (15-20%)<sup>1</sup>.
- Técnica de validación.

**Rentabilidad Diagnóstica (10-11%)<sup>1</sup>**

## ¿Qué tipo de estudio genético debo solicitar?

Actualmente para llegar a un diagnóstico genético, NO existe una tecnología perfecta y se suelen realizar varios estudios genéticos de forma paralela o secuencial.

I.



Sospecha:  
Aneuploidía

Prueba solicitada/tiempo de respuesta:  
Cariotipo (diagnóstico, 4-6 semanas) \*  
FISH (rapidez pero no diagnóstico, 1 semana)

II.



Sospecha:  
trastorno generalizado del desarrollo,  
discapacidad intelectual, múltiples anomalías  
congénitas, TEA

Prueba solicitada/tiempo de respuesta:  
Array genómico (4-6 sem) \*  
Si negativo valorar EXOMA (8 sem)

Review > [Am J Hum Genet. 2010 May 14;86\(5\):749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.](#)

**Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies**

David T Miller<sup>1</sup>, Margaret P Adam, Swaroop Aradhya, Leslie G Biesecker, Arthur R Brothman, Nigel P Carter, Deanna M Church, John A Crolla, Evan E Eichler, Charles J Epstein, W Andrew Faucett, Lars Feuk, Jan M Friedman, Ada Hamosh, Laird Jackson, Erin B Kaminsky, Klaas Kok, Ian D Krantz, Robert M Kuhn, Charles Lee, James M Ostell, Carla Rosenberg, Stephen W Scherer, Nancy B Spinner, Dimitri J Stavropoulos, James H Tepperberg, Erik C Thorland, Joris R Vermeesch, Darrel J Waggoner, Michael S Watson, Christa Lese Martin, David H Ledbetter

Affiliations + expand

PMID: 20466091 PMID: PMC2869000 DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006

> [Genet Med. 2021 Nov;23\(11\):2029-2037. doi: 10.1038/s41436-021-01242-6. Epub 2021 Jul 1.](#)

**Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)**

Kandamurugu Manickam<sup>1,2</sup>, Monica R McClain<sup>3</sup>, Laurie A Demmer<sup>4</sup>, Sawona Biswas<sup>5</sup>, Hutton M Kearney<sup>6</sup>, Jennifer Malinowski<sup>7</sup>, Lauren J Massingham<sup>8,9</sup>, Danny Miller<sup>10</sup>, Timothy W Yu<sup>11,12</sup>, Fuki M Hisama<sup>13</sup>; ACMG Board of Directors

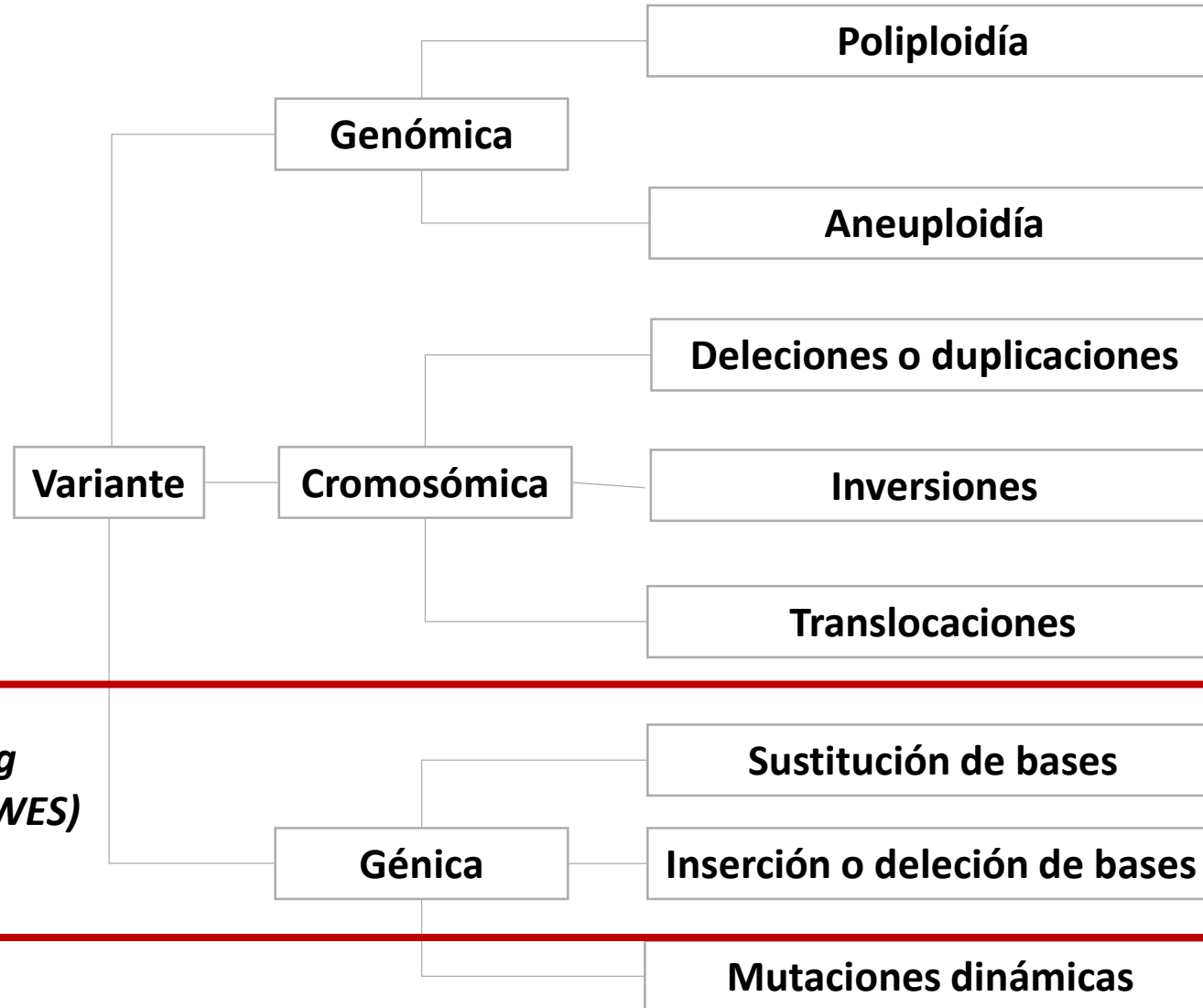
Affiliations + expand

PMID: 34211152 DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6

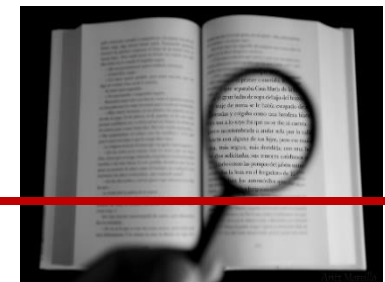
Free article

**Mutación**  
**Variante genética**

**Cambio permanente en el material genético**



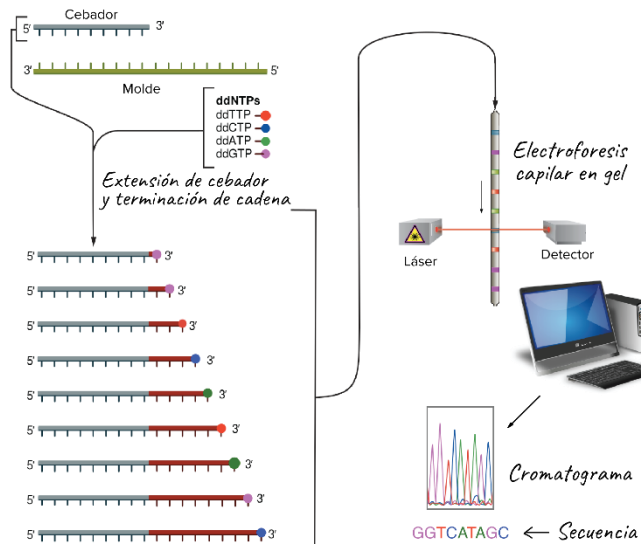
*Next Generation Sequencing*  
*Whole exome sequencing (WES)*  
*Sanger*



## SECUENCIACIÓN

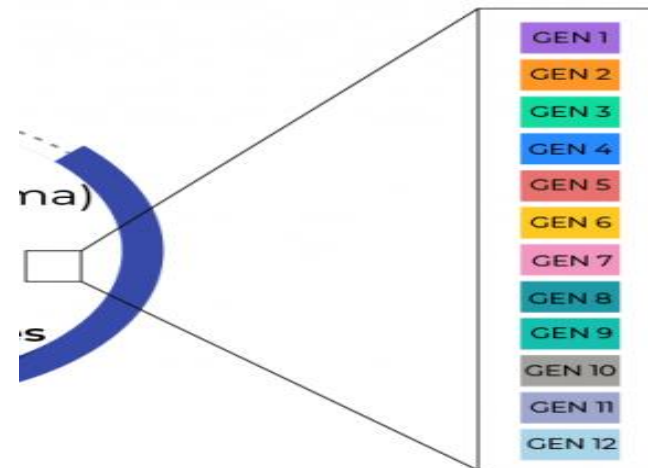
# Determinar qué base nitrogenada hay en una posición concreta de nuestro genoma

### I. SECUENCIACIÓN SANGER



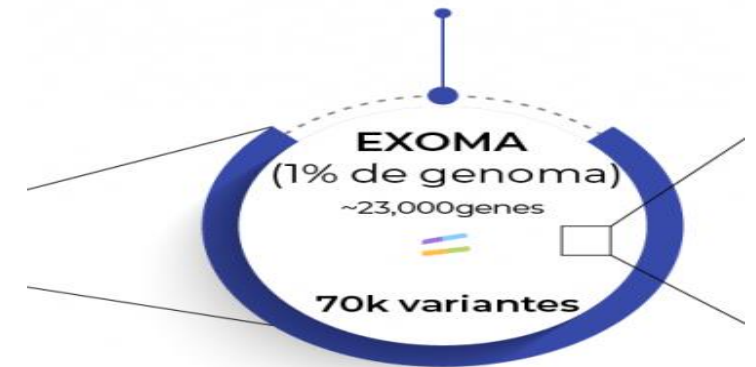
Gold estándar-Confirmación de la NGS  
Estudio de mutaciones puntuales  
Genes de pequeño tamaño

### II. NGS (next generation sequencing)



Secuenciación de gran número de genes  
Personalización de paneles de genes (2-500 genes)  
Coste menor/personalización mayor  
Ausencia de hallazgos incidentales  
*Colagenopatías*

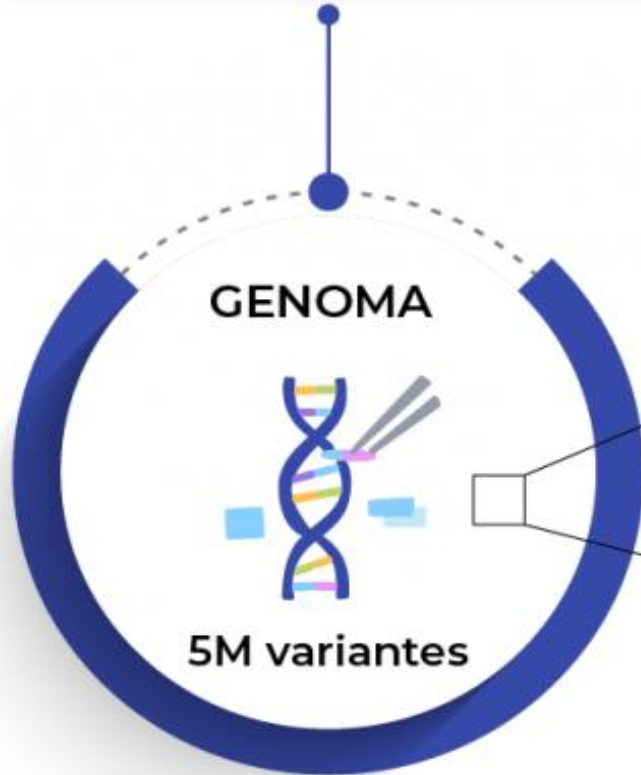
### III. Whole Exome sequencing (WES)



Potente herramienta de diagnóstico genético

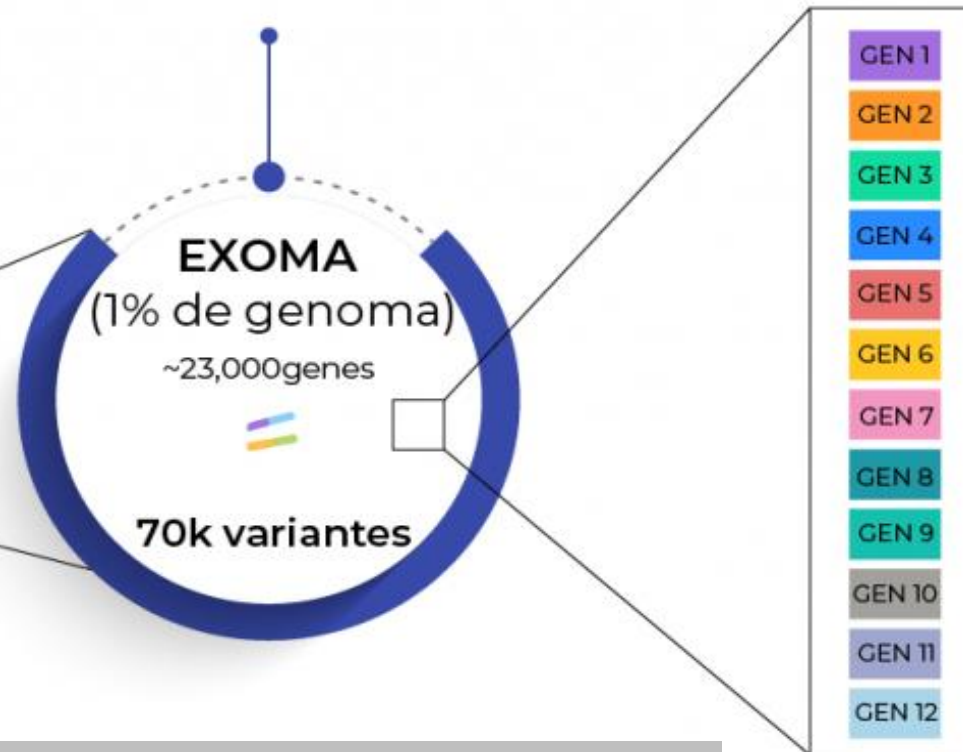
## WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) NGS

### 1. Secuenciación genoma (WGS)



**Rentabilidad Diagnóstica (40-60%)<sup>2</sup>**

### 2. Secuenciación exoma (WES)



**Rentabilidad Diagnóstica (30-40%)<sup>1</sup>**

### 3. Panel de genes

**-(+) Metodología similar**

**- (+) Costes cada vez más baratos.**

**-(-) Dificultad de interpretación.**

**-(-) Almacenamiento.**

<sup>1</sup>PMID: 35220969

<sup>2</sup>PMID: 35143101

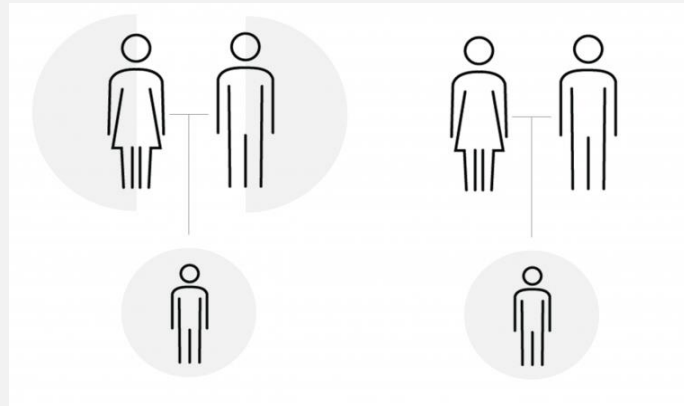


## WHOLE EXOME SEQUENCING (WES)

**Exoma completo:** genes asociados a enfermedad (mórbidos) y no. Nuevas asociaciones. 20,000 genes. El que se realiza en HGUA.

**Exoma clínico:** Genes en los cuales se ha asociado enfermedad. 9,000 genes. Interpretación HGUA

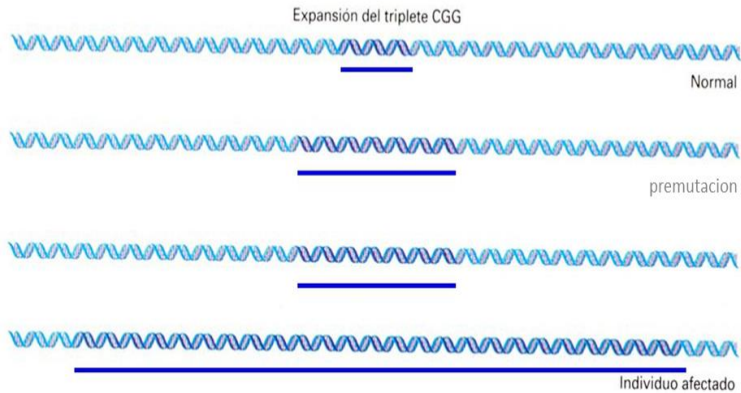
**Exoma trío:** exoma a paciente y padres (casos excepcionales). Patología AR o de novo. Aplicación prenatal.



**Paneles virtuales:** solo se interpretan variantes en los genes relacionados con el fenotipo.

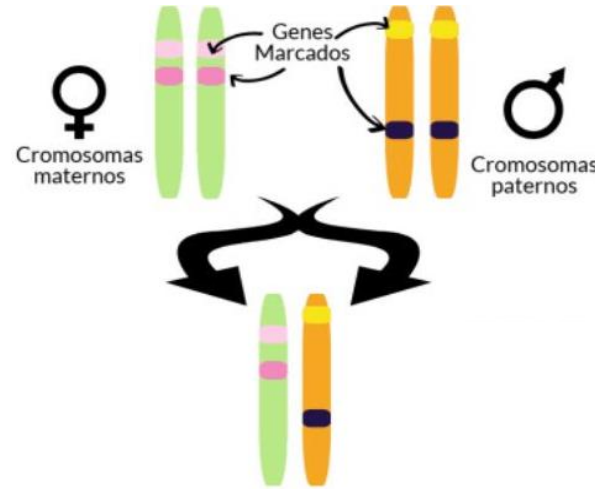
## OTRAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO

### IV. Análisis de fragmentos



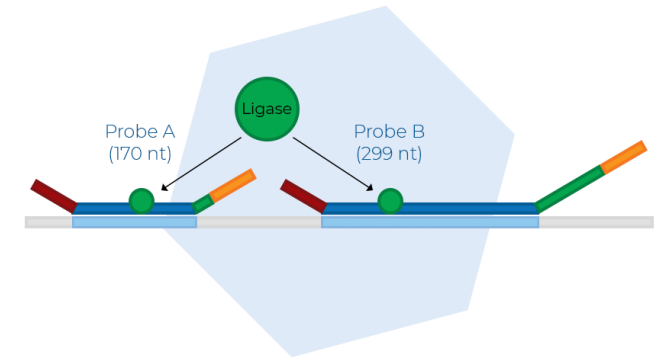
- **Distrofia miotónica tipo 1** (CTG) $n$  3' no traducida (3'UTR) del gen DMPK. AD
- **Síndrome del X-Frágil** (CGG) $n$  5' no traducida del gen FMR1. AD
- **Ataxias espinocerebelosas autosómicas** (CAG) $n$  exónica de los genes ATXN1, ATXN2, ATXN3, CACNA1A, ATXN7. AD
- **Corea de Huntington** (CAG) $n$  exón 1 del gen HTT. AD
- **Ataxia de Friedrich** dos alelos (GAA) $n$  intron 1 del gen FXN. AR

### V. Metilación o trastornos de impronta



- **Cromosoma 7:** Síndrome de Silver Russell
- **Cromosoma 4:** Síndrome de Kagami-Ogata/Temple
- **Cromosoma 11:** Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- **Cromosoma 15:** síndrome de Prader-Willi/Angelman

### VI. MLPA (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification)



- **Reordenamientos intragénicos:** SHOX, DMD, SMN1.
- **Búsqueda de segunda variante en cuadro autosómico recesivo.**
- **Validación de Del/Dup** obtenidas por array o WES.

## CONCLUSIONES

- **Actualmente para llegar a un diagnóstico genético, NO existe una tecnología perfecta y se suelen realizar varios estudios genéticos de forma paralela o secuencial.**
- **El estudio cuanto más dirigido a una patología concreta más sensible será.**
- **40-50% de resultados no son informativos:**
  - **Gen todavía no identificado.**
  - **Variante de significado incierto ¿patogenicidad?**
  - **Falsos negativos por técnica usada inadecuada o problemas de cobertura.**

## CONCLUSIONES



**Correo personal:** [garcia\\_marpayb@gva.es](mailto:garcia_marpayb@gva.es)

**Correo corporativo:** [genetica\\_hgua@gva.es](mailto:genetica_hgua@gva.es)

**Busca:** 445110; **Despacho:** 965 913958

**Interconsulta Orion:** CEX\_ANÁLISIS CLÍNICOS>GENÉTICA-INTERCONSULTA

**Comité de Genética:** reuniones periódicas