



CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA EN PEDIATRÍA

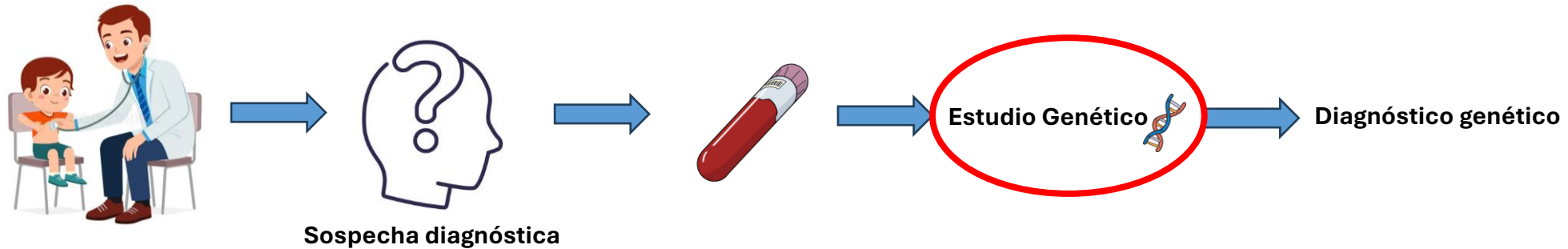
Dra. Elena García Payá

9 Abril 2025

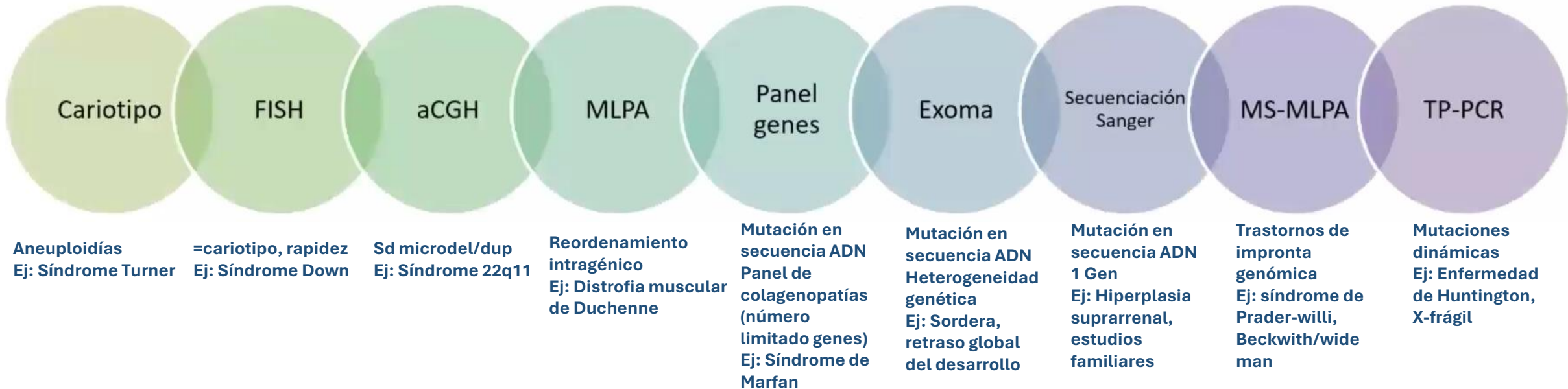


Tipos de estudios genéticos y tipos de mutaciones

Tipos de estudios genéticos

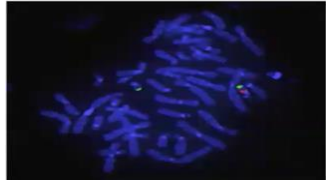


Actualmente para llegar a un diagnóstico genético, NO existe una tecnología perfecta y se suelen realizar varios estudios genéticos de forma paralela o secuencial.

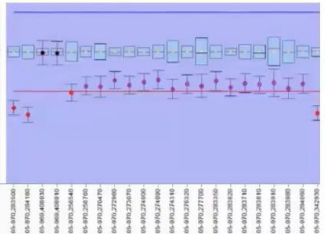


Tipos de estudios genéticos

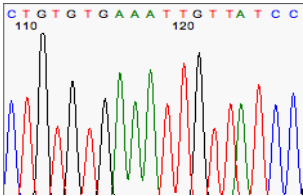
I. Técnicas dirigidas



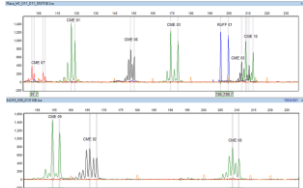
FISH: Sondas dirigidas a un cromosoma y fragmento cromosómico (Sd Down).



MLPA/MS-MLPA: Especificas de uno o varios genes (*DMD*).



Sanger: un solo gen o región de un solo gen (HSRC).

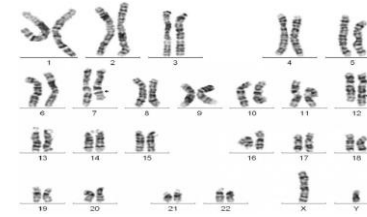


TP-PCR: un solo gen o región de un solo gen (EH, SXF).

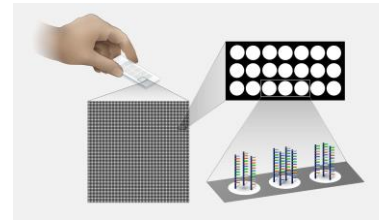


Paneles NGS: número limitado de genes relacionados con una patología concreta (colagenopatías). **Más ampliamente utilizada.**

II. Técnicas no dirigidas



Cariotipo: reordenamientos cromosómicos, CNVs (resolución de 5-10 Mb). Ej: aneuploidías, reproducción.



Array genómico: CNVs en todo el genoma (resolución de 20-200 Kb). Ej: Sd microdel/dup, TEA.



Secuenciación del exoma: todos los exones de todos los genes del genoma. **Más ampliamente utilizada.**

Tipos de estudios genéticos- Tipos de mutaciones

Síndrome de Down (47, +21)

Síndrome Turner (X0)

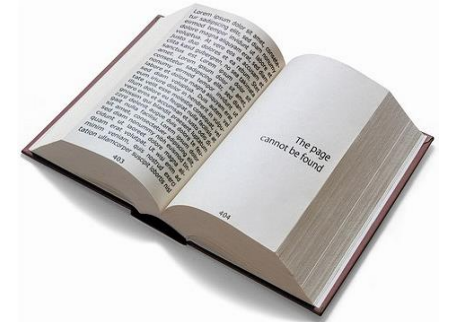
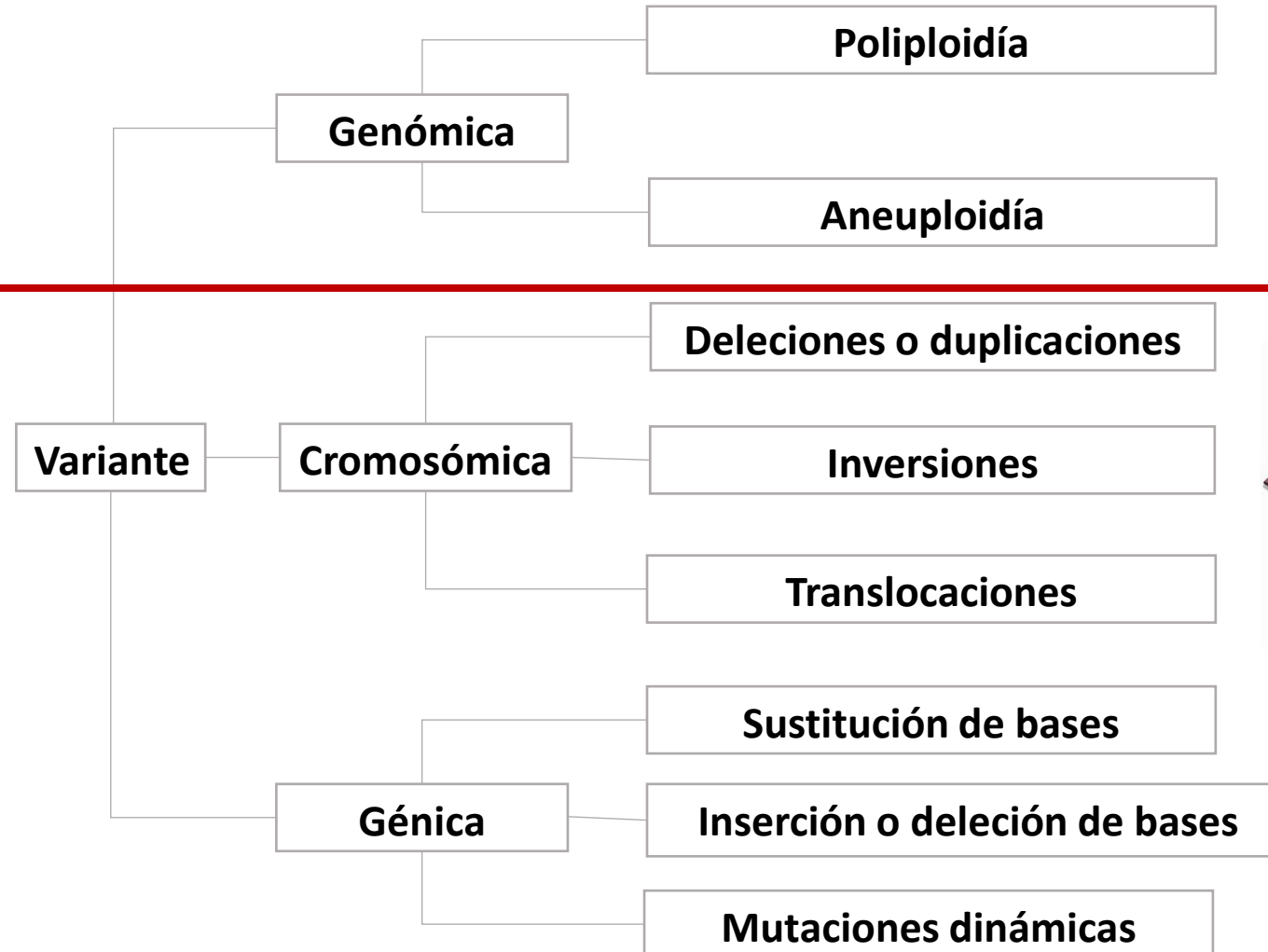


Cariotipo/FISH

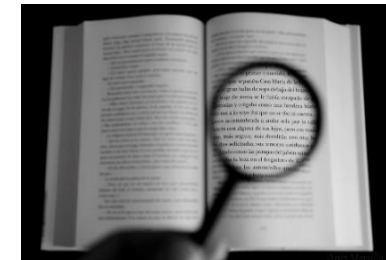
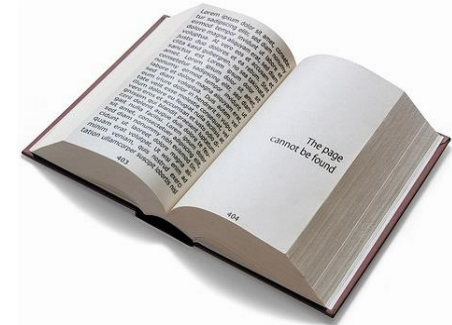
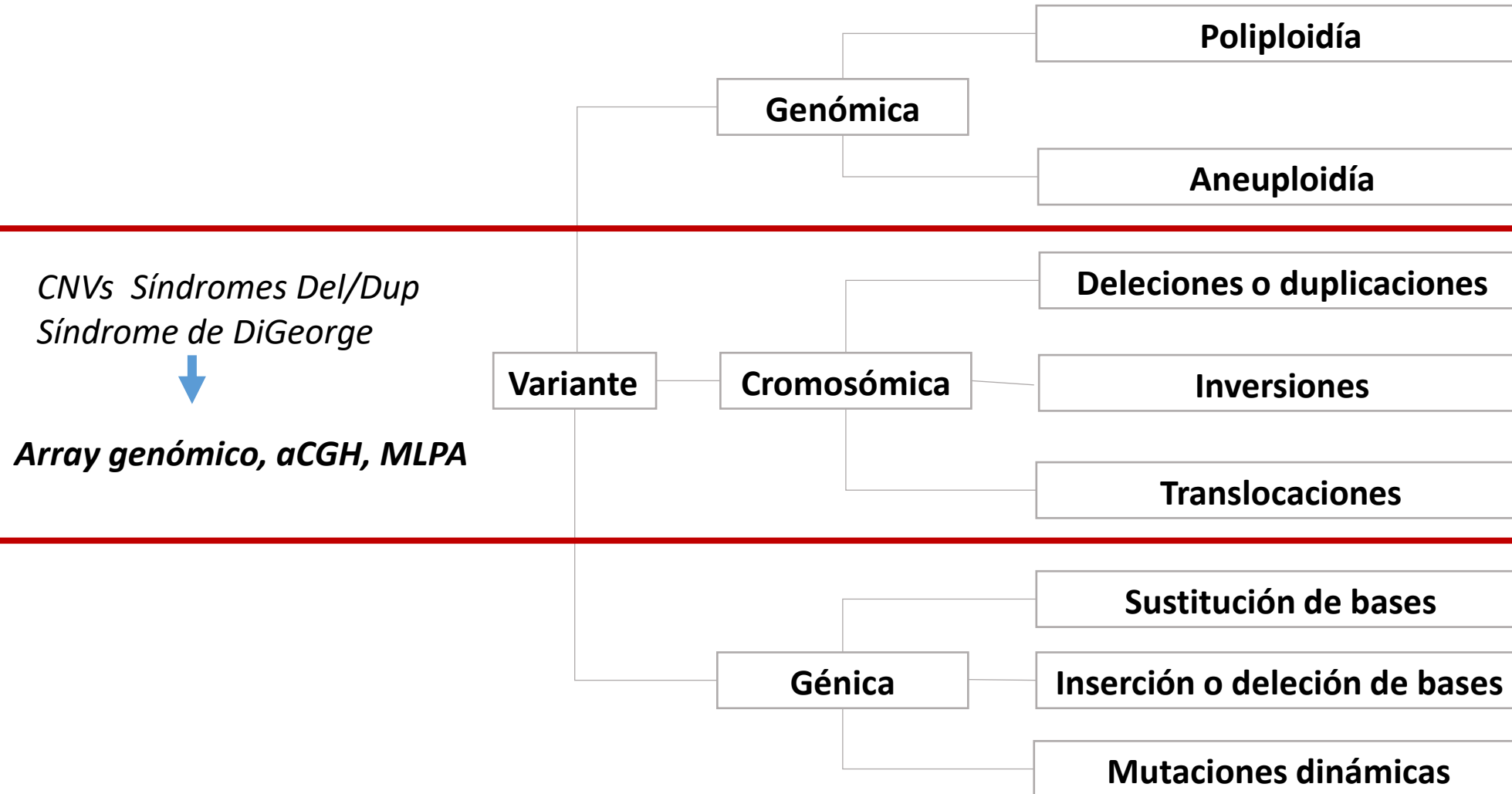
**Cambio permanente
en el material
genético**

Mutación

Variante genética



Tipos de estudios genéticos- Tipos de mutaciones



Tipos de estudios genéticos- Tipos de mutaciones

Mutación
Variante genética

**Cambio permanente
en el material
genético**

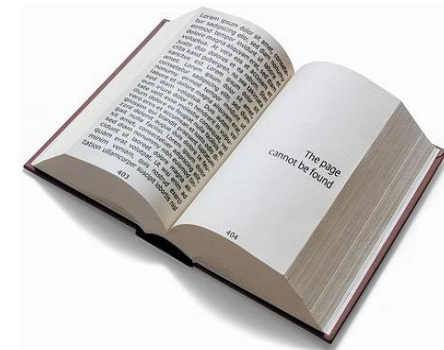
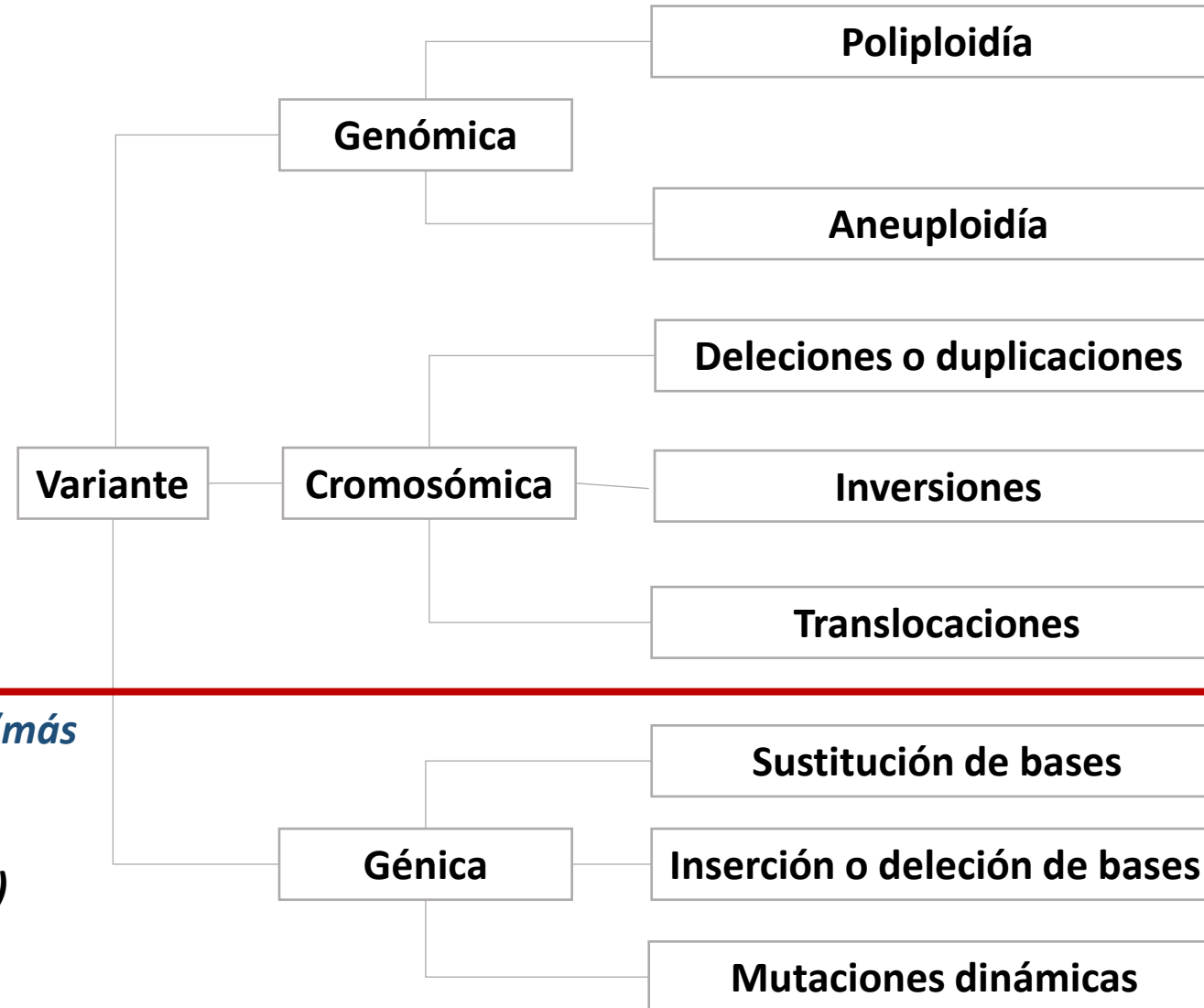
*Afectan a la secuencia de ADN (más
frecuentes)*

Next Generation Sequencing

Whole exome sequencing (WES)

Sanger

TP-PCR



Tipos de estudios genéticos

¿Qué aspectos tenemos en cuenta desde los laboratorios de genética?

¿Existe una sospecha clínica dirigida? ¿es una enfermedad causada por un solo gen? (HSRC)

¿cuál es la “arquitectura genética” de la enfermedad?

- ¿cuántos genes se han descrito asociados? (Migraña hemipléjica familiar)
- ¿qué tipo de variantes se han descrito? (secuencia, CNV, reordenamientos..)
- ¿existe alguna variante recurrente o más frecuente en alguna población? (variantes fundadoras, freq)

¿cuál es el rendimiento diagnóstico de la técnica para esa enfermedad? (TEA)

¿la metodología empleada detecta todas las variantes descritas? (22q11, TBX1)

¿más genes siempre es mejor? (hallazgos incidentales, mayor número de VSI)



OMIM®

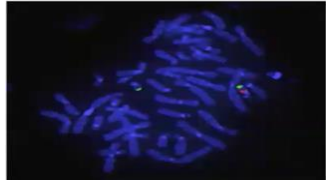
An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders
Updated March 19th, 2025

Search OMIM for clinical features, phenotypes, genes, and more...

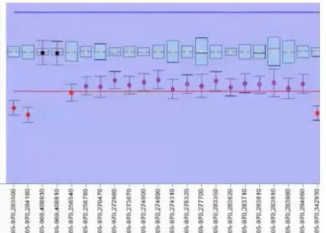


Tipos de estudios genéticos

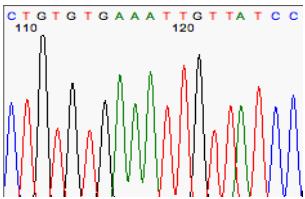
I. Técnicas dirigidas



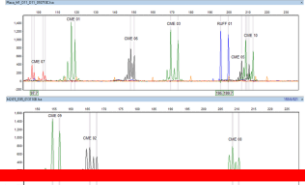
FISH: Sondas dirigidas a un cromosoma y fragmento cromosómico (Sd Down).



MLPA/MS-MLPA: Especificas de uno o varios genes (*DMD*).



Sanger: un solo gen o región de un solo gen (HSRC).

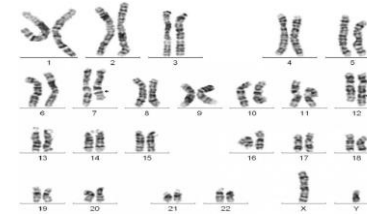


TP-PCR: un solo gen o región de un solo gen (EH, SXF).

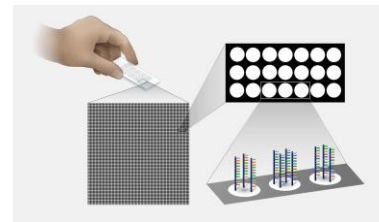


Paneles NGS: número limitado de genes relacionados con una patología concreta (colagenopatías). **Más ampliamente utilizada.**

II. Técnicas no dirigidas



Cariotipo: reordenamientos cromosómicos, CNVs (resolución de 5-10 Mb). Ej: aneuploidías, reproducción.



Array genómico: CNVs en todo el genoma (resolución de 20-200 Kb). Ej: Sd microdel/dup, TEA.



Secuenciación del exoma: todos los exones de todos los genes del genoma. **Más ampliamente utilizada.**

Mutaciones que afectan a la secuencia de ADN.

Posición concreta del genoma chr12:102102102				
	Sin Variante	Variante sinónima o Silenciosa	Variante missense o cambio de sentido	Variante sin sentido o nonsense
ADN	TTC	TTT	TCC	ATC
ARNm	AAG	AAA	AGG	UAG
Proteína	Lys	Lys	Arg	- Stop

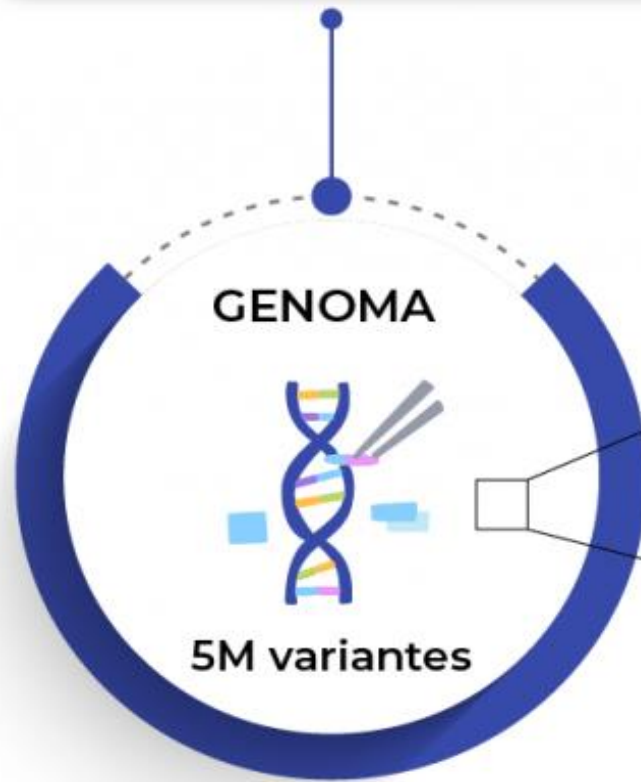
WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) NGS

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

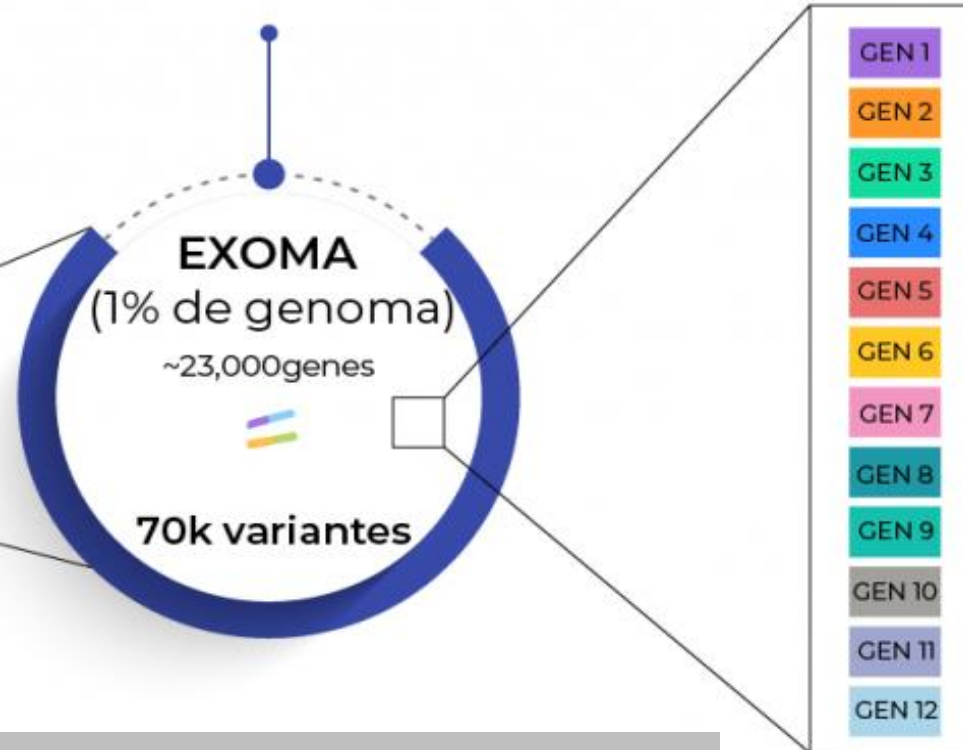
1. Secuenciación genoma (WGS)

2. Secuenciación exoma (WES)

3. Panel de genes



Rentabilidad Diagnóstica (40-60%)²



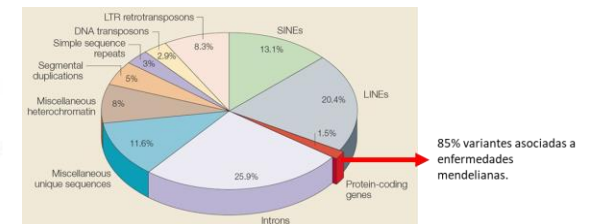
Rentabilidad Diagnóstica (30-40%)¹

- (+) Metodología similar.

- (+) Costes cada vez más baratos.

- (-) Dificultad de interpretación.

- (-) Almacenamiento.



¹PMID: 35220969

²PMID: 35143101

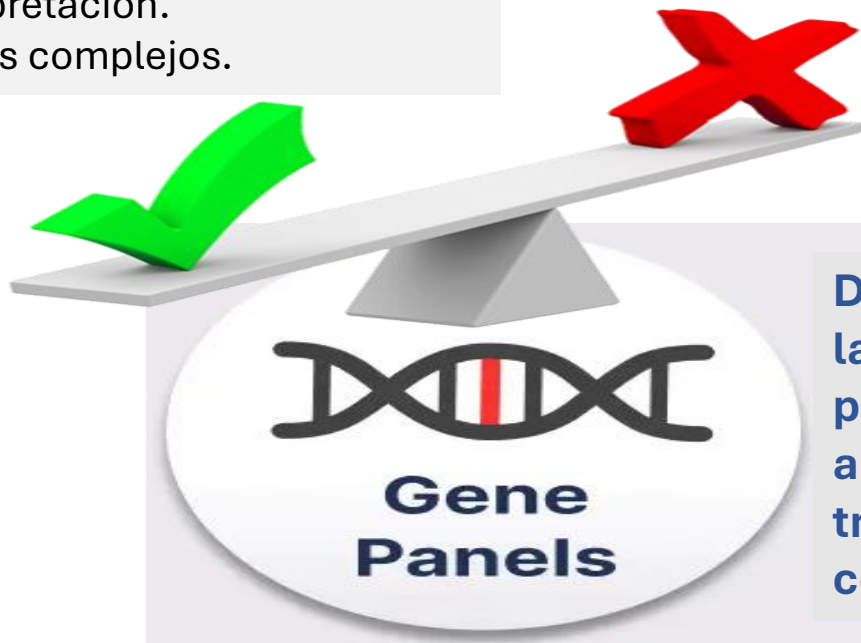
WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) NGS

Precio de la secuenciación €. **No hallazgos incidentales.**
Menor cantidad de **variantes de significado incierto.**
Mayor **facilidad** de interpretación.
Genes complejos.

Precio captura €€€. (personalización, *custom*).
Número **limitado** de genes <500 genes.
Patologías “**frecuentes**”.
Estanco: Aparición de nuevos fenotipos.

Precio captura €. **¿Hallazgos incidentales?**
>nº de variantes de significado incierto.
Sin “límite de genes”.
Heterogeneidad genética (discapacidad intelectual).
Posibilidad de **reanálisis** (nuevo fenotipo).
Posibilidad de **diagnóstico “retrospectivo”** (15% casos, PMID: 31216405).

Precio de la secuenciación €€. **¿Hallazgos incidentales?**
>nº de **variantes de significado incierto.**



Depende de cada laboratorio: Suelen coexistir paneles NGS con WES; aunque en pediatría se trabaja generalmente WES con paneles insilico.





Tipos de resultados

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

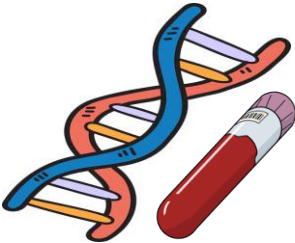


Resultado POSITIVO: resultado informativo. Se detecta una **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo es compatible con el motivo de la solicitud. Se denomina hallazgo primario. Generalmente un 30-40% de los estudios genéticos (dependiente de patología interrogada).

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Guías ACMG (2015): 28 criterios divididos en dos grupos que se combinan en un score para clasificar las variantes en 5 categorías

Estudio genético



ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics
in Medicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

5

Patogénica

4

Probablemente patogénica

3

Variante de significado clínico incierto

2

Probablemente benigna

1

Benigna

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

Criterios de evidencia para clasificar las variantes patogénicas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

► Evidencia Muy alta o *very strong*: +8 PUNTOS

PVS1 (variante nula, nonsense, frameshift, ± 1 or 2 splicing, initiation codon, single or multiexon deletion).

► Evidencia Moderada o *moderate*: +2 PUNTOS

PM1 (variante localizada en un hot spot o dominio funcional establecido sin variantes benignas)

PM2 (variante ausente o extremadamente infrecuente en controles)

PM3 (para enfermedades recesivas, configuración trans con una variante patogénica)

PM4 (la longitud de la proteína cambia como resultado de la delección o inserción in-frame en zonas no repetitivas o por variantes stop-loss)

PM5 (variante que produce un nuevo cambio aminoacídico en el mismo codón donde se han descrito variantes patogénicas)

PM6 (*De novo* asumido)

► Evidencia Alta o *strong*: +4 PUNTOS

PS1 (variante que da lugar al mismo cambio aminoacídico ya descrito como una variante patogénica)

PS2 (De novo, con paternidad y maternidad confirmada)

PS3 (estudios funcionales apoyan el efecto dañino sobre el gen)

PS4 (prevalencia de la variante en los individuos afectados aumenta significativamente en comparación con la prevalencia en los controles)

► Evidencia Probable o *supporting*: +1 PUNTOS

PP1 (Cosegregación en múltiples miembros de la familia afectos)

PP2 (Mayor variantes missense patogénicas/benignas en el gen donde las variantes missense son un mecanismo común de mutación)

PP3 (los algoritmos in silico apoya el efecto deletéreo sobre el gen)

PP4 (El fenotipo o los antecedentes familiares del paciente son muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética)

PP5 (Fuentes confiables reportan esa variante como una variante patogénica).

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

Criterios de evidencia para clasificar las variantes patogénicas

Variante patogénica (clase 5)

1.- 1 Muy alta (PVS1) y

≥1 Alta (PS1–PS4)

≥2 Moderada (PM1–PM6)

1 Moderada (PM1–PM6) y 1 Probable (PP1–PP5)

≥2 Probable (PP1–PP5)

2.- ≥ 2 Alta (PS1–PS4)

3.- 1 Alta (PS1–PS4) y

≥3 Moderada (PM1–PM6)

2 Moderada (PM1–PM6) y ≥2 Probable (PP1–PP5)

1 Moderada (PM1–PM6) y ≥4 Probable (PP1–PP5)

Score mayor o igual a 10 puntos

>99% probabilidad de que sea la causante del fenotipo ¹

Variante probablemente patogénica (clase 4)

1. 1 Muy alta (PVS1) y 1 Moderada (PM1–PM6)

2. 1 Alta (PS1–PS4) y 1–2 Moderada (PM1–PM6)

3. 1 Alta (PS1–PS4) y ≥2 Probable (PP1–PP5)

4. ≥3 Moderada (PM1–PM6)

5. 2 Moderada (PM1–PM6) y ≥2 Probable (PP1–PP5)

6. 1 Moderada (PM1–PM6) y ≥4 Probable (PP1–PP5)

Score de 6-9 puntos

95-99% probabilidad de que sea la causante del fenotipo ¹

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

Criterios de evidencia para clasificar las variantes benignas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Única: -8 PUNTOS

BA1 (la frecuencia poblacional es >5%, es benigna por definición).

Alta o strong: -4 PUNTOS

BS1 (la frecuencia poblacional es mayor a la esperada para el trastorno).

BS2 (observa en sanos adultos para un trastorno que debuta en edad temprana)

BS3 (estudios funcionales no muestran efecto sobre el gen)

BS4 (falta de cosegregación en miembros afectados de la familia o heredada de progenitor sano)

Variante Benigna

1 Stand-Alone (BA1) *OR*
≥2 Fuertes (BS1–BS4)

Score -7 o más

Probable o supporting: -1 PUNTO

BP1 (variante missense en un gen donde mayoritariamente las variantes truncantes son causa de enfermedad).

BP2 (trans para un trastorno dominante o en cis con otra variante patogénica sea cual sea la herencia).

BP3 (deleciones o inserciones in frame en zonas repetitivas sin función conocida)

BP4 (los algoritmos in sílico sugieren no impacto sobre el gen)

BP5 (Variante encontrada en un caso con una base molecular alternativa para la enfermedad)

BP6 (Fuentes confiables reportan esa variante como una variante benigna)

BP7 (variante sinónima de splicing que los algoritmos predicen con

Probablemente benigna

1 Strong (BS1–BS4) and 1 Supporting (BP1–BP7) *OR*
≥2 Supporting (BP1–BP7)

Score -6 a -1 puntos

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

TIPOS DE RESULTADOS

Criterios de evidencia para clasificar las variantes patogénicas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Evidencia Muy alta o *very strong*: +8 PUNTOS

PVS1 (variante nula, nonsense, frameshift, ± 1 or 2 splicing, initiation codon, single or multiexon deletion).

Evidencia Moderada o *moderate*: +2 PUNTOS

PM1 (variante localizada en un hot spot o dominio funcional establecido sin variantes benignas)

PM2 (variante ausente o extremadamente infrecuente en controles)

PM3 (para enfermedades recesivas, configuración trans con una variante patogénica)

PM4 (la longitud de la proteína cambia como resultado de la delección o inserción in-frame en zonas no repetitivas o por variantes stop-loss)

PM5 (variante que produce un nuevo cambio aminoacídico en el mismo codón donde se han descrito variantes patogénicas)

PM6 (*De novo* asumido)

*PMID: 25741868, 32720330

Evidencia Alta o *strong*: +4 PUNTOS

PS1 (variante que altera el lugar al mismo cambio aminoacídico ya descrito como una variante patogénica)

PP1 (estudios funcionales apoyan el efecto dañino sobre el gen)

PP2 (la prevalencia de la variante en los individuos afectados aumenta significativamente en comparación con la prevalencia en los controles)

Evidencia Probable o *supporting*: +1 PUNTOS

PP1 (Cosegregación en múltiples miembros de la familia afectados)

PP2 (Mayor variantes missense patogénicas/benignas en el gen donde las variantes missense son un mecanismo común de mutación)

PP3 (los algoritmos in silico apoyan el efecto deletéreo sobre el gen)

PP4 (El fenotipo o los antecedentes familiares del paciente son muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética)

PP5 (Fuentes confiables reportan esa variante como una variante patogénica).

Sesiones interservicio: Conceptos útiles de genética en pediatría 9 Abril 2025

Score de >6 puntos

VARIANTE DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO

Score de 0-5 puntos

*PMID: 25741868, 32720330

TIPOS DE RESULTADOS

Criterios de evidencia para clasificar las variantes benignas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Única: -8 PUNTOS

BA1 (la frecuencia poblacional es >5%, es benigna por definición).

Alta o *strong*: -4 PUNTOS

BS1 (la frecuencia poblacional es mayor a la esperada para el trastorno).

BS2 (observa en sanos adultos para un trastorno que debuta en edad temprana)

BS3 (estudios funcionales no muestran efecto sobre el gen)

BS4 (falta de cosegregación en miembros afectados de la familia o heredada de progenitor sano)

Variante Benigna

1 Stand-Alone (BA1) OR
≥2 Fuertes (BS1–BS4)

Score -7 o más

*PMID: 25741868, 32720330

Probable o *supporting*: -1 PUNTO

BP1 (variante missense en un gen donde mayoritariamente las variantes missense son causa de enfermedad).

BP2 (trastorno dominante o en cis con otra variante patogénica, o en trans con una variante patogénica, o sea la herencia).

BP3 (trastorno dominante o en cis con otra variante patogénica, o sea la herencia).

BP4 (trastorno dominante o en cis con otra variante patogénica, o sea la herencia).

BP5 (trastorno dominante o en cis con otra variante patogénica, o sea la herencia).

BP6 (Fuentes confiables reportan esa variante como una variante benigna)

BP7 (variante sinónima de splicing que los algoritmos predicen con alta probabilidad de ser benigna)

Probablemente benigna

1 Strong (BS1–BS4) and 1 Supporting (BP1–BP7) OR
≥2 Supporting (BP1–BP7)

Score -6 a -1 puntos

Sesiones interservicio: Conceptos útiles de genética en pediatría 9 Abril 2025

Score de <0 puntos



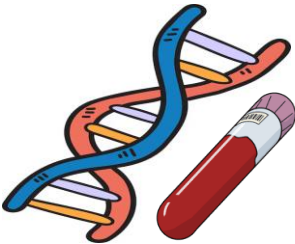
Sesiones interservicio: Conceptos útiles de genética en pediatría 9 Abril 2025

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO



Resultado POSITIVO: resultado informativo. Se detecta una **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo es compatible con el motivo de la solicitud. Se denomina hallazgo primario. Puede llevar a estudios en demás miembros de la familia.

Estudio genético



Resultado positivo*

5

Patogénica

4

Probablemente patogénica

- AD heredada:** 50% de descendencia afecta.
- AD de novo:** riesgo similar a población general (mosaicismo en línea germinal, prenatal?)
- AR:** descendencia portadora (no afecta). Progenitores 25% de descendencia afecta.
- XLD (H):** hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.
- XLD (M):** hijas (1/2 portadoras), hijos (1/2 afectados). Generalmente madre portadora.
- **XLR (H):** hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.

Opciones reproductivas

- Embarazo espontáneo y **estudio prenatal** que detecte la variante/s.
- Embarazo mediante FIV y posterior **diagnóstico genético de preimplantacional (SNS CV):**
 - Se realiza en el HGUA, no limitado a enfermedades concretas. Todas las que cumplan unas características (monogénica, enfermedad severa/crónica/neurodegenerativa sin tratamiento, riesgo de transmisión). Listado de enfermedades ASEBIR¹.
 - Madre <40 años, y sin ningún hijo sano, FIV viable.
- **Diagnóstico genético de preimplantacional (privado):** sin límite de edad ni *status* de la descendencia.
- **Donación gametos:** <35 años

AD: autosómico dominante
AR: autosómico recesivo
XLD: ligado al X dominante
XLR: ligado al X recesivo
• Patrones herencia más frecuentes (se excluye herencia mitocondrial), ni impronta genómica...

H:Hombre
M:Mujer
FIV: Fecundación in vitro

1.- <https://revista.asebir.com/assets/asebir-diciembre-2010.pdf>

TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)

Estudio genético



Resultado POSITIVO: resultado informativo. Se detecta una **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo es compatible con el motivo de la solicitud. Se denomina hallazgo primario. Generalmente un 30-40% de los estudios (dependiente de patología interrogada).



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**.

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO POSITIVO

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

TIPOS DE RESULTADOS

Criterios de evidencia para clasificar las variantes patogénicas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Evidencia Muy alta o very strong: +8 PUNTOS
PVS1 (variante nula, nonsense, frameshift, s1 or 2 splicing, initiation codon, single or multiple deletion).

Evidencia Moderada o moderate: +2 PUNTOS
PM1 (variante localizada en un hot spot o dominio funcional establecido en variantes benignas).
PM2 (variante ausente o extremadamente infrecuente en controles).
PM3 (para enfermedades recesivas, configuración trans con la variante patogénica).
PM4 (la longitud de la proteína cambia como resultado de la delección o inserción, lo que en sí mismo no repetitivo o por variantes stop-loss).
PVS (variante que produce un nuevo cambio aminoacídico en el mismo codón donde se han descrito variantes patogénicas).
PVS1 (De novo asumiendo).

Evidencia Alta o strong: +4 PUNTOS
PS1 (base de datos de la literatura o bases de datos de variantes patogénicas confirmadas por estudios de funcionalidad y/o estudios de asociación genética).
PS2 (base de datos de la literatura o bases de datos de variantes patogénicas confirmadas por estudios de asociación genética).
PS3 (la frecuencia poblacional es mayor a la esperada para el trastorno).
PS4 (frecuencia poblacional es mayor a la esperada para el trastorno).
PS5 (estudios funcionales no muestran efecto sobre el gen).
PS6 (falta de cosegregación en miembros afectados de la familia o herencia de progenitor sano).

Evidencia Probable o supporting: +1 PUNTOS
PP1 (cosegregación en múltiples miembros de la familia afectos).
PP2 (mayor variante patogénica/benigna en el gen donde las variantes mismas son un mecanismo común de mutación).
PP3 (los algoritmos de filtrado de variantes patogénicas).
PP4 (el fenotipo o los antecedentes familiares del paciente son muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética).
PP5 (Puentes confiables reportan esa variante como una variante patogénica).
PP6 (Puentes confiables reportan esa variante como una variante patogénica).

PMID: 25741868, 32720330

Score de >6 puntos

TIPOS DE RESULTADOS

Criterios de evidencia para clasificar las variantes benignas

¿Cómo clasificamos las variantes genéticas?

Única: -8 PUNTOS
BS1 (la frecuencia poblacional es >5%, es benigna por definición).

Alta o strong: -4 PUNTOS
BS1 (la frecuencia poblacional es mayor a la esperada para el trastorno).
BS2 (observa en sanos adultos para un trastorno que debuta en edad temprana).
BS3 (estudios funcionales no muestran efecto sobre el gen).
BS4 (falta de cosegregación en miembros afectados de la familia o herencia de progenitor sano).

Probable o supporting: -1 PUNTO
BP1 (variante presente en un gen donde mayoritariamente las variantes patogénicas son causa de enfermedad).
BP2 (variante presente en un gen donde mayoritariamente las variantes patogénicas son causa de enfermedad).
BP3 (variante presente en un gen donde mayoritariamente las variantes patogénicas son causa de enfermedad).
BP4 (variante presente en un gen donde mayoritariamente las variantes patogénicas son causa de enfermedad).
BP5 (variante presente en un gen donde mayoritariamente las variantes patogénicas son causa de enfermedad).
BP6 (Puentes confiables reportan esa variante como una variante benigna).
BP7 (variante sinónima de splicing que los algoritmos predicen con benignidad).

Variantes Benignas
1 Stand-Alone (BA1) OR
2-2 Fuertes (BS1-BS4)
Score -2 o más

Probablemente benigna
1 Strong (BS1-BS4) and 1 Supporting (BP1-BP7) OR
2-2 Supporting (BP1-BP7)
Score -6 a -1 puntos

PMID: 25741868, 32720330

Score de <0 puntos

VARIANTE DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO

Score de 0-5 puntos



TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI son muy frecuentes en los estudios genéticos y son un reto tanto para clínicos como para genetistas.

VARIANTE DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO



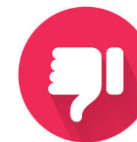
Score de 0-5 puntos

ACMG/AMP guidelines ¹	Points ²	Posterior probability ³	VUS temperature scale ⁴
Pathogenic	≥10	99%	
Likely pathogenic	6-9	95%	
1 strong + 1 supporting OR 2 moderate + 1 supporting OR 1 moderate + 3 supporting	5	81.2%	Hot
1 strong OR 2 moderate OR 1 moderate + 2 supporting OR 4 supporting	4	67.5%	Warm
Uncertain significance	3	50%	Tepid
1 moderate + 1 supporting OR 3 supporting	3	50%	Tepid
1 moderate OR 2 supporting	2	32.5%	Cool
1 supporting	1	18.8%	Cold
	0	10%	Ice cold
Likely benign	-1 to -6	0.1%	
Benign	<-6		

Uncertain significance*	Yes	Variant of uncertain significance identified – consider further action	Further testing or investigations could be undertaken to re-classify the variant as likely pathogenic.
VUS where further testing or investigations could be considered as the results have the potential to change the classification to likely pathogenic		Clearly describe in the report the action required that could change the classification to likely pathogenic	Examples include: a) testing parents to determine whether de novo b) mRNA analysis for variants predicted to cause aberrant splicing c) testing affected relatives to show co-segregation d) Clinical assessment and/or investigation(s) to provide phenotypic specificity evidence e) trial of a treatment that is specific for the genetic aetiology f) determining the location and/or orientation of copy number gains



Uncertain significance*	No	A genetic cause for the patient's clinical presentation has not been identified	These variants are almost invariably unlikely to be disease-causing and are potentially confusing if included in the report. They should only be reported in exceptional circumstances following MDT discussion (see section 7.1.1).
VUS where no further evidence can be obtained		State in the result text that the result does not exclude a genetic diagnosis	

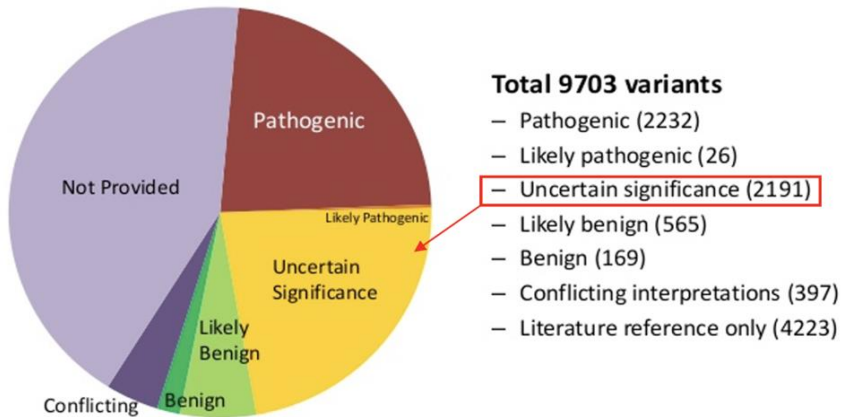


TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente. Las VSI son muy frecuentes en los estudios genéticos y son un reto tanto para clínicos como para genetistas. **Score de 0-5 puntos**

ClinVar BRCA1/2 Variants



En mi paciente se detecta una VSI ¿Y ahora qué?

“Una VSI es inocente hasta que se demuestre lo contrario”

Se debe de intentar deben invertir esfuerzos desde los laboratorios de genética o desde los clínicos peticionarios para intentar reclasificar dichas variantes en benignas o patogénicas.

¿cómo podemos añadir “puntuación” a esa hot/warm VSI?

ACMG/AMP guidelines ¹	Points ²	Posterior probability ³	VIS temperature scale ⁴
Pathogenic	≥ 10	99%	
Likely pathogenic	6-9	90%	
Uncertain significance	1 strong + 1 supporting OR 2 moderate + 1 supporting OR 1 moderate + 3 supporting	5	81.2%
	1 strong OR 2 moderate OR 1 moderate + 2 supporting OR 4 supporting	4	67.5%
	1 moderate + 1 supporting OR 3 supporting	3	50%
	1 moderate OR 2 supporting	2	32.5%
	1 supporting	1	18.8%
	0	10%	
Likely benign	-1 to -6	0.1%	
Benign	≤ -6		

TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente. Las variantes de significado clínico incierto son muy frecuentes en los estudios genéticos y son un reto tanto para clínicos como para genetistas. **Score de 0-5 puntos. VSI hot/warm (4-5 puntos)**

➤ Evidencia Muy alta o *very strong*: +8 PUNTOS

PVS1 (variante nula, nonsense, frameshift, ± 1 or 2 splicing, initiation codon, single or multiexon deletion).

➤ Evidencia Alta o *strong*: +4 PUNTOS

PS1 (variante que da lugar al mismo cambio aminoacídico ya descrito como una variante patológica)

PS2 (De novo, con paternidad y maternidad confirmada)

PS3 (estudios funcionales apoyan el efecto dañino sobre el gen)

PS4 (prevalencia de la variante en los individuos afectados aumenta significativamente en comparación con la prevalencia en los controles)

➤ Evidencia Moderada o *moderate*: +2 PUNTOS

PM1 (variante localizada en un hot spot o dominio funcional establecido sin variantes benignas)

PM2 (variante ausente o extremadamente infrecuente en controles)

PM3 (para enfermedades recesivas, configuración trans con una variante patológica)

PM4 (la longitud de la proteína cambia como resultado de la delección o inserción in-frame en zonas no repetitivas o por variantes stop-loss)

PM5 (variante que produce un nuevo cambio aminoacídico en el mismo codón donde se han descrito variantes patológicas)

PM6 (De novo asumido)

➤ Evidencia Probable o *supporting*: +1 PUNTOS

PP1 (Cosegregación en múltiples miembros de la familia afectados)

PP2 (Mayor variantes missense patológicas/benignas en el gen donde las variantes missense son un mecanismo común de mutación)

PP3 (los algoritmos in silico apoya el efecto deletéreo sobre el gen)

PP4 (El fenotipo o los antecedentes familiares del paciente son muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética)

PP5 (Fuentes confiables reportan esa variante como una variante patológica).

TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)

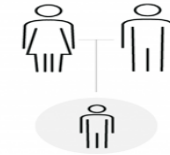


Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente. Las variantes de significado clínico incierto son muy frecuentes en los estudios genéticos y son un reto tanto para clínicos como para genetistas. **Score de 0-5 puntos. VSI hot/warm (4-5 puntos)**

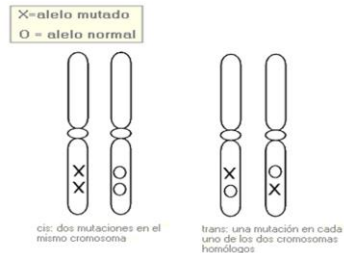
Estudio en otros miembros de la familia



Estudio en progenitores (cuadro dominante): si es de novo > **PS2 +4** (parentesco probado); **PM6 +2** (paternidad asumida)



Estudio en progenitores (cuadro recesivo) cuando hay dos variantes en el mismo gen, heterocigosis compuesta: si están en *trans* cumpliría **PM3 +2**.



Estudio de segregación familiar: **PP1 >+1**.

Am J Hum Genet. 2016 Jun 2;98(6):1077-1081. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.003. Epub 2016 May 26.

Consideration of Cosegregation in the Pathogenicity Classification of Genomic Variants

Gail P Jarvik¹, Brian L Browning²

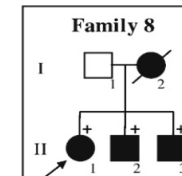
Affiliations + expand

PMID: 27236918 PMCID: PMC4908147 DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.003

➤ **Evidencia probable: +1**
($\leq 1/8$ en una sola familia, 3 o 4 meiosis, $\leq 1/4$ en >1 familia).

➤ **Moderada +2**
($\leq 1/16$ en una sola familia, 5 o 6 meiosis, $\leq 1/8$ en >1 familia).

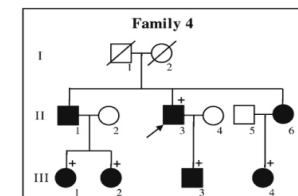
➤ **Fuerte +4**
($\leq 1/32$ en una sola familia, 10 o 12 meiosis, $\leq 1/16$ en >1 familia).



$$N = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

$$BF = 3.99 \sim 1/N$$

No ACMG evidence



Affecteds: $(1/2)^6$
Unaffecteds: no data
Total: $N = (1/2)^6 = 1/64$
 $BF = 63.3$

ACMG strong evidence

TIPOS DE RESULTADOS- NO CONCLUYENTE (VSI)



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente. Las variantes de significado clínico incierto son muy frecuentes en los estudios genéticos y son un reto tanto para clínicos como para genetistas. **Score de 0-5 puntos. VSI hot/warm (4-5 puntos)**

➤ **PS3** (estudios funcionales apoyan el efecto dañino sobre el gen) **+4 PUNTOS:** medición enzimática, IHC..

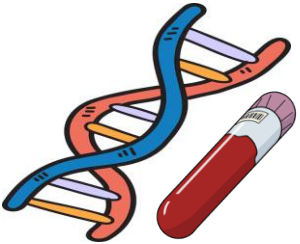
➤ **PP4** (El fenotipo o los antecedentes familiares del paciente son muy específicos de una enfermedad con una única etiología genética). Síndrome de Kabuki, Síndrome de Joubert, enfermedades con criterios clínicos. **+1 PUNTOS**



!!!!!!CONSULTAR CON GENÉTICA!!!!!!

TIPOS DE RESULTADOS

Estudio genético



Resultado POSITIVO: resultado informativo. Se detecta una **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo es compatible con el motivo de la solicitud. Se denomina hallazgo primario. Generalmente un 30-40% de los estudios (dependiente de patología interrogada).



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente.



Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. Generalmente un 60-70% de los estudios (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.

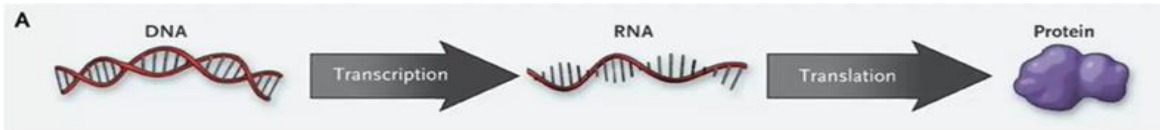
TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO NEGATIVO



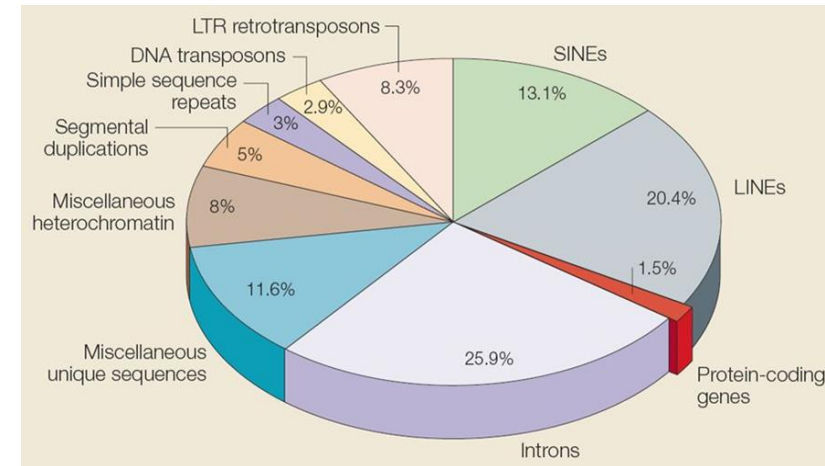
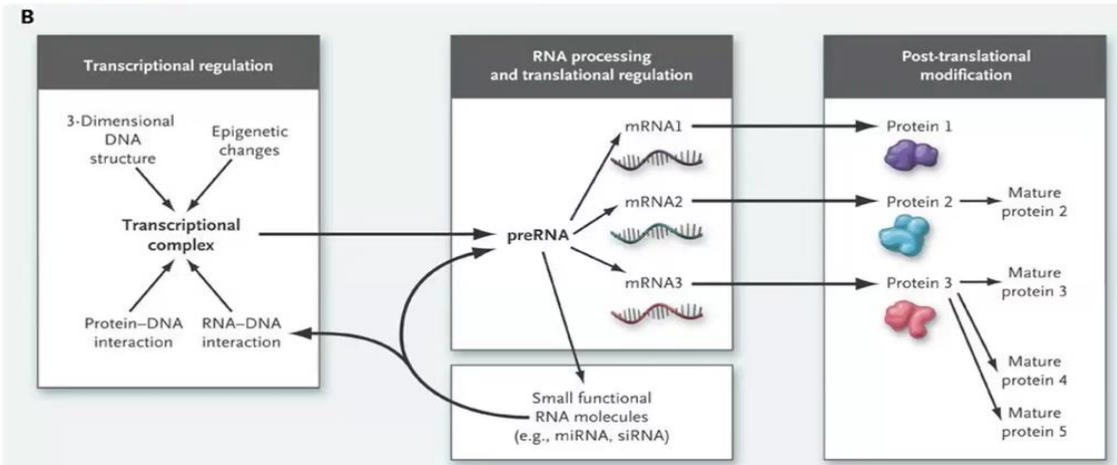
Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. **Generalmente un 70-60% de los estudios** (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.

1.- Papel de la región no codificante.

Dogma central (Crick 1970)



Regiones no codificantes: ENCODE Project, PMID: 22955616



85% variantes asociadas a enfermedades mendelianas.

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO NEGATIVO



Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. **Generalmente un 70-60% de los estudios** (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.

1.- Papel de la región no codificante.

2.- Genes todavía no identificados.

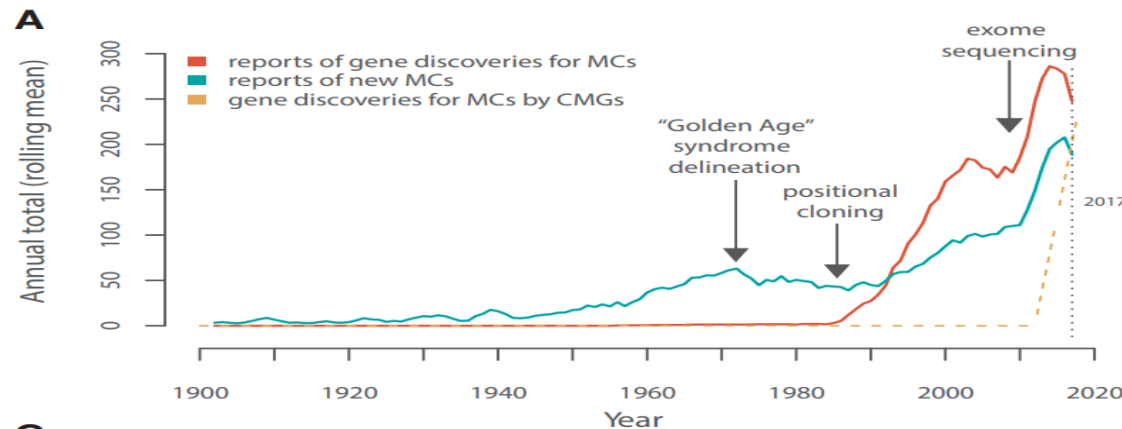
> Am J Hum Genet. 2019 Sep 5;105(3):448-455. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.07.011.

Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight

Michael J Bamshad ¹, Deborah A Nickerson ², Jessica X Chong ³

Affiliations + expand

PMID: 31491408 PMCID: PMC6731362 DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.07.011



300 nuevas relaciones gen-enfermedad al año

¹ PMID: 35220969

TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO NEGATIVO



Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. **Generalmente un 70-60% de los estudios** (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.

- 1.- Papel de la región no codificante.
- 2.- Genes todavía no identificados.
- 3.- Variante de significado clínico incierto

ACMG/AMP guidelines ¹	Points ²	Posterior probability ³	VUS temperature scale ⁴
Pathogenic	≥10	99%	
Likely pathogenic	6-9	90%	
Uncertain significance	5 1 strong + 1 supporting OR 2 moderate + 1 supporting OR 1 moderate + 3 supporting	81.2%	Hot
	4 1 strong OR 2 moderate OR 1 moderate + 2 supporting OR 4 supporting	67.5%	Warm
	3 1 moderate + 1 supporting OR 3 supporting	50%	Tepid
	2 1 moderate OR 2 supporting	32.5%	Cool
	1 1 supporting	18.8%	Cold
	0	10%	Ice cold
Likely benign	-1 to -6	0.1%	
Benign	<-6		

VARIANTE DE
SIGNIFICADO
CLÍNICO INCIERTO

Score de 0-5 puntos



TIPOS DE RESULTADOS- RESULTADO NEGATIVO



Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. **Generalmente un 70-60% de los estudios** (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.

- 1.- Papel de la región no codificante.
- 2.- Genes todavía no identificados.
- 3.- Variante de significado clínico incierto
- 4.- Limitaciones de la tecnología: zonas de baja cobertura, regiones difíciles por tecnología NGS, mosaicos en bajo grado, diferentes mecanismos mutacionales..

Received: 20 January 2022

Revised: 26 April 2022

Accepted: 27 April 2022

DOI: 10.1002/jimd.12507

REVIEW



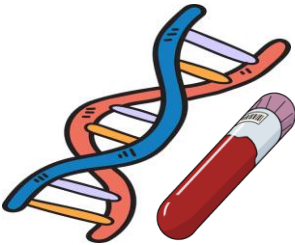
SSIEM

WILEY

How to proceed after “negative” exome: A review on genetic diagnostics, limitations, challenges, and emerging new multiomics techniques

TIPOS DE RESULTADOS

Estudio genético



Resultado POSITIVO: resultado informativo. Se detecta una **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo es compatible con el motivo de la solicitud. Se denomina hallazgo primario. Generalmente un 30-40% de los estudios (dependiente de patología interrogada).



Resultado NO concluyente: se detecta una **variante de significado incierto (VSI)**. Las VSI no deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones clínicas. A día de hoy la VSI NO justifica en fenotipo del paciente.



Resultado Negativo: resultado no informativo. **NO se detectan variantes** relevantes en genes asociados con el fenotipo del motivo de la solicitud. Generalmente un 30-40% de los estudios (dependiente de patología interrogada). No se descarta una enfermedad genética hereditaria.



***Resultado inesperado:** **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud.

***Resultado secundario:** **variante patogénica o probablemente patogénica** en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud, pero que aparece en un listado de genes que se considera “accionable”, es decir, se presupone un beneficio clínico de conocer dicha condición genética.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>

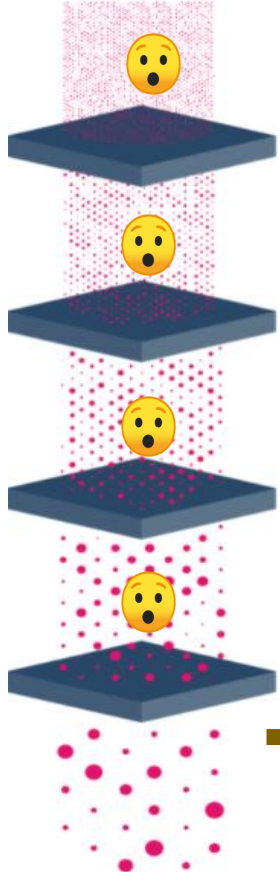
**Solo en caso de WES*

TIPOS DE RESULTADOS



Resultado inesperado: variante patogénica o probablemente patogénica en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud. **Hallazgo incidental:** hallazgos adicionales que pueden tener o no implicaciones para la salud, pero no están relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba “*off-target results, secondary findings, iatrogenic findings*”.

Data from
secondary analysis



Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

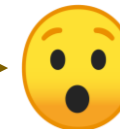
Robert C Green¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker;
American College of Medical Genetics and Genomics

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

Free PMC article

Panel Virtual o Filtrado por HPO



HALLAZGO INCIDENTAL

TIPOS DE RESULTADOS



Resultado inesperado: variante patogénica o probablemente patogénica en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud. Hallazgos adicionales que pueden tener o no implicaciones para la salud, pero no está relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba “*off-target results, secondary findings, iatrogenic findings*”. **Hallazgo incidental vs hallazgo secundario.**

2013

Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

1.ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

Robert C Green ¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker;
American College of Medical Genetics and Genomics

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

Free PMC article

56 genes

2014: se establece el
secondary findings
maintenance working group
(SF WG)

2017

> Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17.

Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics

Sarah S Kalia ¹, Kathy Adelman ², Sherri J Bale ³, Wendy K Chung ⁴ ⁵, Christine Eng ⁶, James P Evans ⁷, Gail E Herman ⁸, Sophia B Hufnagel ⁹, Teri E Klein ¹⁰, Bruce R Korf ¹¹, Kent D McKelvey ¹² ¹³, Kelly E Ormond ¹⁰, C Sue Richards ¹⁴, Christopher N Vlangos ¹⁵, Michael Watson ¹⁶, Christa L Martin ¹⁷, David T Miller ¹⁸

Affiliations + expand

PMID: 27854360 DOI: 10.1038/gim.2016.190

59 genes

2023

Practice Guideline > Genet Med. 2023 Aug;25(8):100866. doi: 10.1016/j.jgim.2023.100866. Epub 2023 Jun 22.

ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller ¹, Kristy Lee ², Noura S Abul-Husn ³, Laura M Amendola ⁴, Kyle Brothers ⁵, Wendy K Chung ⁶, Michael H Gollub ⁷, Adam S Gordon ⁸, Steven M Harrison ⁹, Ray E Hershberger ¹⁰, Teri E Klein ¹¹, C Sue Richards ¹², Douglas R Stewart ¹³, Christa Lese Martin ¹⁴,
ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net ¹⁵

Affiliations + expand

PMID: 37347242 PMCID: PMC10524344 (available on 2024-08-01)
DOI: 10.1016/j.jgim.2023.100866

82 genes

2021

> Genet Med. 2021 Aug;23(8):1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub 2021 May 20.

ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller ¹, Kristy Lee ², Wendy K Chung ³, Adam S Gordon ⁴, Gail E Herman ⁵, Teri E Klein ⁶, Douglas R Stewart ⁷, Laura M Amendola ⁸, Kathy Adelman ⁹, Sherri J Bale ¹⁰, Michael H Gollub ¹¹, Steven M Harrison ¹², Ray E Hershberger ¹³, Kent McKelvey ¹⁴, C Sue Richards ¹⁵, Christopher N Vlangos ¹⁶, Michael S Watson ¹⁷, Christa Lese Martin ¹⁸;
ACMG Secondary Findings Working Group

73 genes

2022

Editorial > Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414. doi: 10.1016/j.jgim.2022.04.006. Epub 2022 Jun 17.

ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller ¹, Kristy Lee ², Noura S Abul-Husn ³, Laura M Amendola ⁴, Kyle Brothers ⁵, Wendy K Chung ⁶, Michael H Gollub ⁷, Adam S Gordon ⁸, Steven M Harrison ⁹, Ray E Hershberger ¹⁰, Teri E Klein ¹¹, Carolyn Sue Richards ¹², Douglas R Stewart ¹³, Christa Lese Martin ¹⁴;
ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net ¹⁵

78 genes

TIPOS DE RESULTADOS



Resultado inesperado: variante patogénica o probablemente patogénica en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud. Hallazgo secundario: hallazgos intencionalmente buscados y secundarios al objetivo que motivo la secuenciación del exoma, búsqueda de variantes en un listado de genes concreto de genes que se consideran accionables, donde se presupone que una intervención temprana sobre los portadores puede alterar el desarrollo de la enfermedad y obtener un beneficio clínico.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>

Genes related to cancer phenotypes

Familial adenomatous polyposis	1.0	175100	APC
Familial medullary thyroid cancer/multiple endocrine neoplasia 2	1.0	155240	RET
		171400	
		162300	
Hereditary breast and/or ovarian cancer	1.0	604370	BRCA1
	1.0	612555	BRCA2
	3.0	114480	PALB2
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	1.0	168000	SDHD
	1.0	601650	SDHAF2
	1.0	605373	SDHC
	1.0	115310	SDHB
	3.0	171300	MAX
	3.0	171300	TMEM127
Juvenile polyposis syndrome	2.0	174900	BMPT1A
Juvenile polyposis syndrome/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome	2.0	175050	SMAD4
Li-Fraumeni syndrome	1.0	151623	TP53
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	1.0	609310	MLH1
		120435	MSH2
		614350	MSH6
		614337	PMS2
Multiple endocrine neoplasia type 1	1.0	131100	MEN1
MUTYH-associated polyposis	1.0	608456	MUTYH
NF2-related schwannomatosis	1.0	101000	NF2
Peutz-Jeghers syndrome	1.0	175200	STK11
PTEN hamartoma tumor syndrome	1.0	158350	PTEN
Retinoblastoma	1.0	180200	RB1
Tuberous sclerosis complex	1.0	191100	TSC1
	1.0	613254	TSC2
von Hippel-Lindau syndrome	1.0	193300	VHL
WT1-related Wilms tumor	1.0	194070	WT1

Genes related to cardiovascular phenotypes

Aortopathies	1.0	154700	FBN1
	1.0	609192	TGFBR1
	1.0	610168	TGFBR2
	1.0	613795	SMAD3
	1.0	611788	ACTA2
	1.0	132900	MYH11
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (a subcategory of arrhythmogenic cardiomyopathy)	1.0	609040	PKP2
	1.0	607450	DSP ^b
	1.0	610476	DSC2
	1.0	604400	TMEM43
	1.0	610193	DSG2
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	1.0	604772	RYR2
	3.0	611938	CASQ2
	3.0	615441	TRDN ^c
DCM	1.0	601494	TNNT2 ^d
	1.0	115200	LMNA ^e
	3.0	617047	FLNC ^d
	3.0	604145	TTN ^f
	3.1	613881	BAG3
	3.1	604765	DES
	3.1	613172	RBM20
	3.1	611879	TNNC1
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	1.0	130050	COL3A1
Familial hypercholesterolemia	1.0	143890	LDLR
	1.0	144010	APOB
	1.0	603776	PCSK9
HCM ^g	1.0	192600	MYH7 ^b
	1.0	115197	MYBPC3
	1.0	613690	TNNI3
	1.0	115196	TPM1
	1.0	608751	MYL3
	1.0	612098	ACTC1
	1.0	600858	PRKAG2
	1.0	608758	MYL2
LQTS types 1 and 2	1.0	192500	KCNQ1
LQTS3; Brugada syndrome	1.0	613688	KCNH2
LQTS types 14-16	1.0	603830	SCN5A ^b
		601144	
	3.2	616247	CALM1 ^g
		616249	CALM2 ^g
		618782	CALM3 ^g

TIPOS DE RESULTADOS



Resultado inesperado: variante patogénica o probablemente patogénica en un gen cuyo fenotipo no guarda relación con el motivo de la solicitud. Hallazgo secundario: hallazgos intencionalmente buscados y secundarios al objetivo que motivo la secuenciación del exoma, búsqueda de variantes en un listado de genes concreto de genes que se consideran accionables, donde se presupone que una intervención temprana sobre los portadores puede alterar el desarrollo de la enfermedad y obtener un beneficio clínico.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>

Genes related to inborn errors of metabolism phenotypes

Biotinidase deficiency	3.0	253260	BTB
Fabry disease	1.0	301500	GLA ^h
Ornithine transcarbamylase deficiency	2.0	311250	OTC
Pompe disease	3.0	232300	GAA

Genes related to miscellaneous phenotypes

Hereditary hemochromatosis	3.0	235200	HFE
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	3.0	600376	ACVRL1
	3.0	187300	ENG
Malignant hyperthermia	1.0	145600	RYR1 ^j
	1.0	601887	CACNA1S
Maturity-onset of diabetes of the young	3.0	600496	HNF1A
RPE65-related retinopathy	3.0	204100,	RPE65
		613794	
Wilson disease	2.0	277900	ATP7B
Hereditary TTR amyloidosis	3.1	105210	TTR

“cribado genómico oportunista”

- Aprovecho que realizo un exoma para si, hay una variante patogénica en esos genes> se informa.
- Un exoma sin SFs no asegura que no tengas variantes clase 4/5 en los genes del listado SF v3.2.

Frecuencia de los hallazgos secundarios: 1.38%
WES susceptibilidad a cáncer hereditario, 0.87%
enfermedad cardiovascular¹

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.

Las técnicas de secuenciación masiva y la secuenciación del exoma **han revolucionado el diagnóstico genético** de enfermedades, no obstante, seguimos teniendo un alto porcentaje de resultados “negativos”.

El resultado negativo, NO excluye una enfermedad genética hereditaria.

El abordaje de los estudios genéticos son una muestra de la **multidisciplinariedad** en el manejo de paciente donde la comunicación entre el laboratorio de genética y otros servicios implicados es imprescindible para la interpretación de resultados.

CONCLUSIONES



Correo personal: garcia_marpayb@gva.es

Correo corporativo: genetica_hgua@gva.es

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

Interconsulta Orion: CEX_ANÁLISIS CLÍNICOS>GENÉTICA-INTERCONSULTA

Comité de Genética: reuniones periódicas