

3-5 DE NOVIEMBRE
VALENCIA 2021



Asociación Española de Genética Humana



Asociación Española en Diagnóstico Prenatal



Sociedad Española de Asesoramiento Genético



Sección de Genética Clínica y Diagnóstico A.E.P.



Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica



CONGRESO INTERDISCIPLINAR EN **Genética Humana**

LIBRO DE ABSTRACTS



COMUNICACIONES ORALES

S01 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 1

Miércoles 3 de Noviembre

18:00-19:00 Auditorio 1

C-0154 HALLAZGOS INCIDENTALES EN CASOS DE TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS (PGT-M)

Estefanía Toro Toro; Carmen María Armada Sánchez; Diana Campos Rodero; Laura Álvarez Gómez; Elena García-Guixé; Álvaro Gómez Duro; Mireia Sandalinas Alabert; Carles Giménez Sevilla

Reprogenetics Spain, España

Introducción y Objetivos

El genotipado de SNPs en ciclos de PGT-M permite identificar el haplotipo de riesgo asociado al gen de interés en muestras de ADN de la pareja y de un familiar de primer grado (referencia) con estatus genético conocido. Además, esta técnica también detecta anomalías cromosómicas cualitativa y cuantitativamente, permitiendo establecer el origen parental de las anomalías meióticas y pudiendo visualizar alteraciones poco frecuentes no detectables con técnicas de análisis convencional. El objetivo de este estudio es identificar anomalías cromosómicas mediante genotipado de SNPs no detectables con técnicas de secuenciación masiva (haploidía, poliploidía, disomía uniparental y diploidía uniparental) y evaluar su incidencia en ciclos de PGT-M.

Métodos:

Se incluyen en el estudio 727 muestras de trofoectodermo procedentes de 160 ciclos de PGT-M que se procesan mediante: 1) amplificación múltiple por desplazamiento (MDA) y 2) genotipado de SNPs (HumanKaryomap, Illumina) para estudio de la enfermedad hereditaria y de anomalías cromosómicas. Los embriones con anomalías en el número de complementos cromosómicos o en su origen parental se clasificaron en: haploide, triploide, disomía uniparental y diploidía uniparental.

Resultados:

Un 1,5% de los embriones analizados (11/727) presentaban alteraciones en el número de complementos cromosómicos o en su origen parental: cuatro se clasificaron como triploidía de origen materno (3x69,XXX y 1x69,XXY), 5 como haploidía (4 solo cromosomas de origen materno y 1 solo de origen paterno) y dos como diploidía uniparental materna.

Conclusiones:

Solamente se han observado triploidías de origen materno, cuando se ha descrito que en la gran mayoría de casos tienen un origen paterno. Este hecho podría deberse al uso de la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides requerida en ciclos de PGT-M. Exceptuando el embrión triploide con cariotipo 69,XXY, el genotipado de SNPs ha permitido diagnosticar 10 anomalías cromosómicas que no se hubieran detectado con el análisis mediante técnicas de secuenciación masiva (1,4% vs 0,15%).

C-0156 RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS

Diana Campos Rodero; Julene Barkin Astillero; Elena García Guixé; Álvaro Gómez Duro; Esther Fernández García; Carles Giménez Sevilla; Mireia Sandalinas Alabert;

Reprogenetics Spain, España

Introducción y Objetivos

La técnica de Next Generation Sequencing (NGS) permite la diferenciación entre embriones euploides, aneuploides y mosaicos (embriones en los que coexisten dos o más líneas celulares con diferente dotación cromosómica en un 20-80% de las células analizadas). El 18,6% de los embriones analizados por NGS son mosaicos. Estos embriones tienen capacidad de implantar, si bien presentan una tasa de implantación inferior a los embriones euploides y una mayor tasa de aborto. Sin embargo, también pueden dar lugar a embarazos evolutivos y al nacimiento de niños sanos. El objetivo del estudio es realizar un seguimiento de los embriones diagnosticados como mosaicos mediante PGT-A entre los años 2018-2021.

Métodos:

34 embriones diagnosticados como mosaicos en ciclos de FIV-PGT-A analizados mediante NGS. Se clasificaron en función del número de alteraciones y el grado de mosaicismo.

Resultados:

La tasa de implantación, embarazo evolutivo y aborto de los embriones mosaicos analizados fue del 64,7% y el 52,9% y 18,2% respectivamente. Un 63,6% de los embriones que implantaron presentaban únicamente alteraciones segmentales (entre 7,3 y 127,7 pb). Los embriones clasificados como mosaico simple de aneuploidía completa son los que presentan una mayor tasa de implantación y embarazo evolutivo (70%), seguido de los embriones mosaicos de aneuploidías segmentales (66,7% y 52,4%) y finalmente los embriones mosaicos complejos (tasa de implantación del 33,3%). La tasa de aborto en los grupos de mosaico simple y de aneuploidías segmentales fue del 0%, mientras que todos los embriones mosaicos complejos transferidos acabaron en aborto.

Conclusiones:

A la vista de los resultados, en ausencia de embriones euploides, y previo asesoramiento genético y aceptación expresa de los pacientes, los embriones mosaicos pueden tenerse en consideración para su transferencia.

C-0263 EXPERIENCIA EN EL ESTUDIO DE EXOMA PRENATAL EN UN HOSPITAL PÚBLICO Terciario: RENDIMIENTO, REANÁLISIS Y DESCRIPCIÓN DE NUEVOS FENOTIPOS PRENATALES

Anna Abulí Vidal¹; Irene Valenzuela¹; Marta Codina-Solà¹; Alba Navarro¹; M^a Angeles Sánchez-Duran²; Carolta Rodó²; Anna Maria Cueto¹; Elena García-Arumí¹; Ivon Cuscó¹; Eduardo Tizzano¹

¹Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Spain;

²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Spain;

Introducción y Objetivos

La secuenciación del exoma completo en el ámbito prenatal permite aumentar la tasa diagnóstica en fetos con malformaciones. Uno de los retos en contexto prenatal es que el fenotipo fetal está limitado a la información obtenida por la ecografía o autopsia fetal y además, se desconoce la presentación prenatal de la mayoría de síndromes genéticos reconocibles a nivel postnatal. En el presente estudio se describe la experiencia del exoma prenatal en un hospital público terciario.

Métodos:

Estudio retrospectivo de 88 fetos con malformaciones, QF-PCR y arrayCGH normal y exoma completo realizado durante febrero 2018-junio 2021. La interpretación de los datos ha sido realizada por un equipo multidisciplinar, así como el reanálisis de los casos no concluyentes.

Resultados:

El rendimiento diagnóstico global del exoma ha sido del 40,9% (36/88). El rendimiento en fetos con afectación multisistémica ha sido del 52% (13/25). El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo en fetos con afectación del sistema esquelético (76,9%; 10/13) y en fetos con TN aumentada o hidrops fetal (71,4%; 10/14). En este último grupo, las causas identificadas han sido muy heterogéneas, mayoritariamente RASopatías, anemias congénitas y linfedema hereditario, permitiendo un manejo específico en cada uno de los casos. El reanálisis de los casos no

concluyentes en un período medio de 1,4 años permitió incrementar la tasa diagnóstica en un 7%.

Conclusiones:

El abordaje multidisciplinar ha sido fundamental para obtener una alta tasa diagnóstica del exoma prenatal. Esta ha sido muy elevada, especialmente en los fetos con sospecha de displasia esquelética y TN persistente. Asimismo, se describen nuevos fenotipos de enfermedades genéticas de las cuales se conoce muy poco su presentación prenatal. El reanálisis del exoma en este contexto permite aumentar la tasa diagnóstica y debería ser implementado de forma sistemática en la práctica clínica, considerando también el potencial beneficio reproductivo para estas parejas.

C-0311 REVISIÓN DE LOS HALLAZGOS SECUNDARIOS INFORMADOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES ANALIZADOS POR SECUENCIACIÓN DE EXOMA

Marta Carreño Hidalgo; Raquel García; Xavier Armengol; Olaya Villa; Maria Segura; Lluís Armengol;
Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, Barcelona, Spain.

Introducción y Objetivos

Recientemente se ha publicado una nueva actualización de las recomendaciones del American College of Medical Genetics (ACMG) para la notificación de hallazgos secundarios (HSs) en la secuenciación de exoma clínico y genoma, junto con el nuevo listado de 73 genes médicamente accionables ACMG SF v3.0 (Miller et al, 2021). En ésta, se expone también un análisis del impacto del uso del listado previo de 59 genes publicado en 2017 (ACMG SF v2.0; Kalia et al, 2017). El objetivo de nuestro estudio fue calcular las frecuencias en que se reportan HSs en nuestra cohorte de pacientes y compararlo con estudios previos publicados en la literatura y en la actualización de Miller.

Métodos:

Se ha realizado una investigación retrospectiva en 3638 pacientes, analizados por secuenciación del exoma completo durante el período comprendido entre la publicación de ambos listados ACMG (2017-2021).

Resultados:

En nuestra cohorte, se han reportado HSs en un total de 98 casos (frecuencia del 2,69%), siendo los genes BRCA2 y KCNQ1 los más frecuentemente notificados. Agrupando estos HSs por patología, los genes asociados a miocardiopatías hipertrófica y dilatada alcanzan la mayor frecuencia, siendo MYH7 el más común de este subgrupo. Del total de 98 hallazgos, únicamente encontramos un caso asociado a herencia autosómica recesiva (gen ATP7B, causante de la enfermedad de Wilson).

Conclusiones:

Si bien es difícil comparar distintos estudios dadas las ligeras diferencias en los listados de genes accionables utilizados y origen de las cohortes, las frecuencias obtenidas encajan perfectamente en los rangos de frecuencia descritos en la actualización. En la actualidad se ha implementado en nuestro laboratorio el nuevo listado ampliado, continuando con el objetivo de prevenir y reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Nuestro propósito es analizar el potencial diagnóstico de HSs del nuevo listado ACMG SF v3.0 y realizar una comparativa con el estudio actual.

C-0389 DIAGNÓSTICO PRENATAL DE FETOS AFECTOS DE ANOMALÍA GENÉTICA ASOCIADA A HIPOCRECIMIENTO: APRENDIZAJE NO SUPERVISADO EN LA IDENTIFICACIÓN DE PATRONES PRENATALES BIOQUÍMICO-ECOGRÁFICOS ASOCIADOS A RASOPATÍAS Y ANOMALÍAS DE GEN SHOX

LUIS MARIA LOPEZ GARCIA¹; N PONS FERNANDEZ¹; L CABERO SALT¹; C SANZ MARTI²; A BATALLER CALATAYUD³; V FERRER RIPOLLES⁴; Y MAÑES JIMENEZ¹; M REVERT GOMAR¹; S CLIMENT ALBEROLA⁴; R SILVESTRE BENEYTO²; M GARCIA HENAREJOS²; I MOSCARDO CHAFER¹; A ANTOLI FRANCES¹;

1.HOSPITAL LLUIS ALCANYIS, , XATIVA, ESPAÑA;

- 2.HOSPITAL VERGE DELS LLIRIS, , ALCOY, ESPAÑA;
3.HOSPITAL DE LA RIBERA, , ALZIRA, ESPAÑA;
4.HOSPITAL GENERAL DE ONTINYENT, , ONTINYENT, ESPAÑA;

Introducción y Objetivos

A excepción del cribado del síndrome de Down y trisomías 13 y 18, para el resto de anomalías genéticas asociadas a hipocrecimiento no existe una estrategia definida de despistaje prenatal. No hay criterios de selección bien establecidos para técnicas recientemente incorporadas al diagnóstico prenatal: técnicas de secuenciación masiva (paneles específicos, exoma prenatal).El objetivo del estudio es determinar si existen patrones de agrupamiento de instancias constituídas por los parámetros biofísicos, bioquímicos y ecográficos recogidos durante el control rutinario del primer y segundo Trimestres de la gestación asociados a dos vías patogénicas conocidas: RASopatías y síndromes relacionados con gen SHOX

Métodos:

Estudio observacional retrospectivo. La población de estudio está constituída por tres grupos: 140 fetos afectados de síndrome de Down (DOWNsd, 296 registros biométricos), 8 fetos afectados de RASopatía (RAS, 36 registros) y 15 afectados de síndromes relacionados con gen SHOX (SHOX, 30 registros). El grupo CONTROL está constituído por 1200 gestaciones en las que se obtuvo un neonato con peso adecuado a la edad gestacional y buen resultado perinatal. Se ha confeccionado un modelo multivariante con las variables explicativas continuas: edad materna, primer Trimestre (PAPP-A, HCG libre, sonolucencia nuchal), segundo Trimestre (DBP, Perímetro Cefálico, Perímetro Abdominal y LF) y variables independientes dicotómicas del segundo Trimestre: pielectasia renal fetal bilateral, arteria umbilical única, intestino hiperecogénico, espesor de la nuca aumentado, ventriculomegalia cerebral fetal y malformación estructural fetal. El análisis de machine learning se realizó mediante la aplicación WEKA.

Resultados:

El clustering mediante el algoritmo EM (expectation-maximization) muestra agrupamientos diferenciados para los grupos RAS y SHOX. SHOX y DOWNsd muestran entre sí un patrón similar de agrupamiento. Todos los grupos patológicos muestran agrupamientos diferenciados respecto al grupo CONTROL.

Conclusiones:

Las técnicas de machine learning permitirán establecer modelos predictivos para el diagnóstico prenatal de RASopatías y síndromes relacionados con gen SHOX.

S02 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 2

Miércoles 3 de Noviembre

Auditorio 2 18:00 19:00

C-0026 ESTUDIO DE LAS HABILIDADES NUMÉRICAS Y LAS PREFERENCIAS EN LA COMUNICACIÓN DEL RIESGO EN MUJERES CON HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA (CM)

Monica Pardo¹; Adrià López-Fernández¹; Eduard Pérez¹; Mara Cruellas¹; Àngela Velasco²; Àngel Izquierdo²; Àlex Teulé³; Gemma Llorca⁴; Carmen Yagüe⁴; Nuria Calvo⁵; Noemí Tuset⁶; Conxi Lázaro⁷; Orland Díez⁸; Joan Brunet⁹; Judith Balmaña¹⁰;

1.Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer. Servicio Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.;

2.Unidad de Consejo genético. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia de Girona.;

3.Unidad de Consejo genético. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia Hospitalet.;

4. Servicio de Oncología Médica. Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell.;

5.Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.;

6. Unidad de Consejo Genético en Cáncer Familiar. Servicio Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.;

7.Unidad de Diagnóstico Molecular. Institut Català d'Oncologia- IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat.;

8.Laboratori d'Oncogenètica. Àrea de Genètica Clínica i Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.;

9.Unidad de Consejo genético. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia de Girona i L'Hospitalet de Llobregat.;

10.Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer. Servicio Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.;

Introducción y Objetivos

El riesgo de desarrollar CM es multifactorial, y existen modelos de cuantificación de riesgo útiles para tomar decisiones de seguimiento. Su implementación clínica requiere investigar las habilidades numéricas de las mujeres, así como su percepción y preferencias en la comunicación del riesgo.

Métodos:

Cohorte de 482 mujeres sanas, de 30 a 65 años, familiares de primer grado de probandos con CM y estudio genético sin identificar variantes patogénicas en los genes BRCA1/2, PALB2, ATM, ni CHEK2. Se utilizó la escala Lipkus para habilidades numéricas y cuestionarios customizados para la percepción y preferencias de comunicación de riesgo.

Resultados:

El 30% considera que tiene un riesgo poblacional de CM, el 32% un riesgo moderado, y el 38% un alto riesgo. El 85% desea disponer de una estimación de riesgo personalizada, y una de cada tres presenta bajas habilidades numéricas. En un subgrupo de 40 participantes, el 52% prefirió los porcentajes frente a los iconos visuales (25%), los grupos (16%) y las fracciones (6%) para la comunicación de riesgo. La mayoría (95%) consideró relevante presentar el riesgo en formato positivo y negativo, y todas quisieron conocer su riesgo relativo en relación a la población general, priorizando el gráfico lineal para conocer este riesgo (50%) respecto a la tabla (20%) o al semáforo (29%). Las mujeres mayores de 40 años prefirieron conocer su riesgo a corto plazo (80%) frente al riesgo residual (20%) para decisiones de seguimiento, mientras que las más jóvenes consideraron ambos riesgos igual de relevantes (55% vs 45%).

Conclusiones:

Las mujeres con historia familiar de CM presentan interés en obtener un riesgo personalizado y diferentes habilidades numéricas. Usar porcentajes e iconos visuales, así como priorizar riesgos a corto plazo en mujeres mayores de 40 años, puede facilitar la comprensión y mejorar la toma de decisiones de detección precoz.

C-0038 VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE RESULTADO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO GCOS-24 ADAPTADA A NUESTRO MEDIO

Roser Lleuger Pujol¹; Eduardo Ortega Castelló²; Lorenzo Fernández Franco³; Manuel Eliecer Espinel Vallejo³; Patricia Muñoz Cabello⁴; Fernando Santos Simarro¹; Marion McAllister⁵; Sixto García-Miñaur¹;

1. Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid;

2. Departamento de Estadística e Investigación Operativa III, Facultad de Estudios Estadísticos Universidad Complutense, Madrid;

3. Departamento de Sociología I, Facultad de Ciencias Políticas y Sociología, Universidad Complutense, Madrid;

4. Unidad de Genética Clínica, Hospital del Mar/Parc de Salut Mar, Barcelona;

5. Centro de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Cardiff, Reino Unido;

Introducción y Objetivos

Con el fin de evaluar de forma objetiva el impacto del asesoramiento genético se ha desarrollado un cuestionario de 24 ítems (GCOS-24, Genetic Counselling Outcome Scale), que mide el grado de empoderamiento. En un trabajo anterior habíamos traducido y adaptado GCOS-24 a nuestro medio pero sin llegar a realizar un análisis de la validez estructural, validez del constructo y fiabilidad test-retest que lo validase para su utilización en otros centros.

Métodos:

Se seleccionó e invitó a participar a 880 pacientes/familias que acudieron a nuestra consulta de genética clínica entre abril 2017 y julio 2018. Se diseñó un cuestionario online mediante la plataforma REDCap. En una primera fase los participantes respondieron o la versión adaptada de GCOS-24 y escalas ya validadas en nuestro medio de ansiedad (STAI), satisfacción (SWL) y locus de control de la salud (MHLC). En una segunda fase, respondieron de nuevo GCOS-24, 2-4 semanas más tarde, sin haber mediado intervención alguna.

Resultados:

Se confirma la fiabilidad test-retest con una buena consistencia interna. Se confirma la validez convergente con las escalas SWL y STAI, aunque no del todo con MHLC. La estructura factorial resultante del análisis de la versión adaptada de GCOS-24 consta de 6 factores que acumulan el 68% de la varianza compartida por los 21 ítems que quedan en el modelo. Aplicando el mismo análisis a las otras escalas, se comprueba una correlación significativa y consistente con los factores de las escalas SWL y STAI, pero no con los factores de la escala MLHC.

Conclusiones:

Los resultados de este trabajo validan a efectos prácticos la versión adaptada de GCOS-24 a nuestro medio, lo que contribuye al esfuerzo internacional de su validación como instrumento para evaluar y mejorar el asesoramiento genético. Su uso en otros centros ayudará a reforzar su validación.

C-0192 GLUT1DS: UNA ENFERMEDAD GENÉTICAMENTE MUY HETEROGÉNEA

Obdulia Sánchez Lijarcio¹; Delia Yubero²; Fátima Leal¹; María L. Couce³; Luis González Gutiérrez-Solana⁴; Eduardo López-Laso⁵; Àngels García-Cazorla²; Leticia Pías-Peleteiro²; Begoña de Azua Brea⁶; Salvador Ibáñez-Micó⁷; Gonzalo Mateo Martínez⁸; Magdalena Ugarte¹; Rafael Artuch²; Belén Pérez¹;

1. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Madrid, España;

2. Institut de Recerca y Hospital Universitario Sant Joan de Déu, CIBERER, Barcelona, España;

3. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, CIBERER, MetabERN,;

4. Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, CIBERER, Madrid, España.;

5. Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERER, Córdoba, España.;

6. Servicio de Pediatría, Hospital Son Llàtzer, Mallorca, España;

7. Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España;

8. Sección de Neuropediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España;

Introducción y Objetivos

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1DS) es un trastorno neurometabólico causado por una haploinsuficiencia de la proteína GLUT1, que produce un transporte de glucosa defectuoso al cerebro. Alrededor del 70% de los casos presentan variantes patogénicas en SLC2A1. En este trabajo se describe la base genética de 60 pacientes con GLUT1DS remitidos desde distintas unidades neurológicas españolas para su confirmación genética y el reposicionamiento del fármaco FGF21 para el tratamiento de GLUT1DS.

Métodos:

Se ha realizado el análisis genético a 60 pacientes con sospecha de GLUT1DS. Se comenzó con la secuenciación exómica de SLC2A1. Seguidamente, se secuenciaron sus regiones no codificantes. A los casos sin resolver se les secuenció el exoma clínico y/o completo. La expresión de SLC2A1 fue analizada en fibroblastos de pacientes mediante RT-qPCR. Por último, se analizó el efecto de FGF21 en la expresión de SLC2A1.

Resultados:

Todos los pacientes presentaban características clínicas y bioquímicas de la enfermedad. 34 pacientes (56.7%) presentan variantes exónicas patogénicas en SLC2A1. El análisis de las regiones intrónicas internas, 3' y 5' UTR y la metilación de la isla CpG proximal de SLC2A1 permitió resolver un caso más (1.7%). Gracias a la secuenciación del exoma clínico y/o completo se han detectado variantes patogénicas en 13 genes, aumentando el ratio diagnóstico en un 21.6%. El análisis de la expresión de SLC2A1 sugiere que hay una reducción de GLUT1 en pacientes con variantes patogénicas en SLC2A1, en el paciente con una variante en SLC9A6 y en tres pacientes sin diagnóstico genético. Los datos de RT-qPCR parecen indicar que el uso de FGF21 no aumenta la cantidad de mRNA de SLC2A1 en los modelos celulares usados.

Conclusiones:

Nuestros resultados respaldan que GLUT1DS es una enfermedad neurometabólica genéticamente heterogénea, con diferentes loci asociados a los mismos hallazgos clínicos y bioquímicos.

C-0229 ESTUDIO DE LA L-ERGOTIONEINA COMO NUEVO TRATAMIENTO PARA LA CISTINURIA

Clara Mayayo Vallverdú¹; Esther Prat²; Federico Pallardó³; Miguel López de Heredia²; Virginia Nunes⁴;

1. Laboratorio de Genética Molecular Humana. Programa Genes, Enfermedad y terapia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona;

2. Laboratorio de Genética Molecular Humana. Programa Genes, Enfermedad y terapia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona Sección de Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas, facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona;

3. Departamento de Fisiología. Universidad de Valencia-INCLIVA. Valencia.;

4. Laboratorio de Genética Molecular Humana. Programa Genes, Enfermedad y terapia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona Sección de Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas, facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona;

Introducción y Objetivos

La Cistinuria es una aminoaciduria hereditaria causada por un defecto en el sistema de transporte b0,+ . Este defecto se debe a mutaciones en los dos genes que codifican este sistema de transporte, SLC3A1 y SLC7A9, cuya disfunción conlleva la hiperexcreción de cistina, lisina, arginina y ornitina. Debido a que la cistina no es soluble en orina, la principal manifestación clínica de la Cistinuria es la formación de litiasis de cistina en el sistema urinario. No existe un tratamiento efectivo para la Cistinuria debido a que los descritos hasta ahora presentan severos efectos secundarios. En nuestro grupo estamos estudiando el potencial terapéutico del antioxidante L-Ergotioneina en la litiasis de cistina usando modelos animales de la enfermedad.

Métodos:

Realizamos un tratamiento preventivo, des del destete y durante 6 meses, en el modelo de Cistinuria Slc7a9^{-/-}, administrando una dosis de L-Ergotioneina de 16 mg/kg-día vía oral (suplementando el agua de bebida). La aparición y seguimiento del crecimiento de las piedras de cistina se realizó tomando imágenes de Rayos-X mensuales. La semana final del tratamiento se recogieron las orinas de los ratones mediante jaulas metabólicas y se extrajeron los riñones e hígados para posteriores análisis, cómo la cuantificación de las diferentes fracciones de glutatión mediante LC-MS/MS.

Resultados:

Durante los 6 meses de tratamiento observamos una reducción del 50 % en el número de ratones con litiasis (7 en el grupo control vs 3 en el tratado) y, en los tratados que formaron cálculos, un retraso de 2 meses en la aparición de estos. Investigando el mecanismo mediante el cual ejerce el efecto la L-Ergotioneina, detectamos un defecto en el estado oxidativo de los riñones del modelo Slc7a9^{-/-} que mejora con el tratamiento administrado.

Conclusiones:

Estos resultados, juntamente con las propiedades del compuesto, sugieren que la L-Ergotioneina podría ser un buen tratamiento para prevenir la litiasis de cistina.

C-0329EXOMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: PREFERENCIAS Y PREVALENCIA DE HALLAZGOS SECUNDARIOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Marta Codina Solà¹; Dolors Palau Contintente¹; Anna Abulí Vidal¹; Eulàlia Rovira Moreno¹; Estela Carrasco López²; Irene Valenzuela Palafoll¹; Anna M Cueto González¹; Amaia Lasa Aranzasti¹; Ivon Cuscó Martí¹; Elena García Arumí¹; Eduardo Fidel Tizzano Ferrari¹;

1.Área de Genética Clínica y Molecular, Hospital Vall Hebron, , Barcelona, España;

2.Unidad de Genética Clínica del Cáncer, Departamento de Oncología Médica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España;

Introducción y Objetivos

La implementación de la secuenciación de exoma ofrece la posibilidad de estudiar genes no relacionados con el motivo de consulta asociados con enfermedades clínicamente accionables (hallazgos secundarios; HHSS). Estudios previos han mostrado una prevalencia del 2-3% y una alta aceptabilidad. Sin embargo, no existen estudios en población española. El objetivo de este trabajo es analizar las preferencias y prevalencia de los HHSS en pacientes españoles en los que se ha realizado exoma en la práctica clínica en un hospital público terciario.

Métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo de 982 pacientes en los que se ha realizado exoma por indicación clínica. Se ha definido la lista de HHSS de acuerdo con las recomendaciones de la ACMG de 2017 (59 genes). Se ha analizado la tasa de aceptación de HHSS y su correlación con factores demográficos. Asimismo, se ha calculado la prevalencia de HHSS en 740 pacientes en los que se dispone actualmente de la información, revisando también la historia familiar antes y después del resultado.

Resultados:

El 92% de pacientes optó por conocer los HHSS. Un contexto prenatal, o el sexo masculino se asociaron con menor aceptabilidad (72% y 84%, respectivamente, $x^2 p < 0,05$). La prevalencia de HHSS en nuestra población es del 3.9% (29/740). Un 11% de familias presentaban antecedentes familiares de la patología antes de conocerse el HS. Tras conocerse el resultado, al reinterrogar a la familia y realizar pruebas complementarias, la historia familiar fue positiva en un 33% de los casos.

Conclusiones:

La gran mayoría de pacientes (92%) desean conocer HHSS. La prevalencia de HHSS está en el rango de la descrita



Asociación Española de Genética Humana



Asociación Española de Diagnóstico Prenatal



Sociedad Española de Asesoramiento Genético



Sociedad de Genética Clínica y Citogenética A.E.P.



Asociación Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

en estudios previos. La identificación de HHSS ha permitido implementar un seguimiento en las familias implicadas y el diagnóstico precoz en algunos casos.

S03 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 3

Miércoles 3 de Noviembre

Auditorio 3 18:00 19:00

C-0057 MUTACIONES INTRÓNICAS PROFUNDAS Y SU IMPLICACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE USHER

Belén García Bohórquez, Cinta Navarro Moreno, Elena Aller, Teresa Jaijo, Irene Perea Romero, Inmaculada Martín Mérida, Carmen Ayuso, Gema García García, José María Millán Salvador.

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS-La Fe), VALENCIA, España

Introducción y Objetivos

El síndrome de Usher (USH) es una enfermedad rara autosómica recesiva caracterizada por asociar retinosis pigmentaria, sordera de tipo neurosensorial y, a veces, alteración de la función vestibular. USH se clasifica en tres subtipos, Usher 1, Usher 2 and Usher 3 dependiendo de la edad de manifestación y gravedad de los síntomas. Se han descrito 13 genes asociados con USH (MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G, CIB2, USH2A, ADGRV1, WHRN, CLRN1, CEP250, HARS, PDZD7) y, recientemente, 6 mutaciones intrónicas profundas que alteran el splicing dando lugar a la inclusión de un pseudoexón (PE), cinco en USH2A y una en CLRN1. Por ello, quisimos estudiar las regiones no codificantes de los genes USH en 132 pacientes (15-20%) portadores de una mutación en alguno de ellos.

Métodos:

Analizamos las mutaciones intrónicas previamente descritas como patogénicas en USH2A mediante Sanger en pacientes con una mutación en este gen. Además, se diseñó un panel de genes que incluyera los genes USH completos, cuyas variantes identificadas se analizaron con predictores bioinformáticos como Human Splicing Finder (HSF) o NNSplice, y aquellas clasificadas como candidatas se estudiaron mediante ensayos funcionales con minigenes debido a la baja expresión de algunos de los genes USH en sangre.

Resultados:

Entre los 61 pacientes estudiados por Sanger, en 11 de ellos se identificó la variante c.7595-2144A>G del intrón 40 de USH2A (dos en homocigosis), tres portaban la mutación c.9959-4159A>G del intrón 50 y en uno se identificó la variante c.14134-3169A>G del intrón 64. Por otro lado, en 26 pacientes se ha analizado el panel USH diseñado, identificando la variante c.15298-1176A>G en el intrón 70 de USH2A, que daba lugar a la inclusión de un PE en la región codificante.

Conclusiones:

Los resultados obtenidos resaltan la importancia del estudio de las regiones intrónicas en el diagnóstico genético del síndrome de Usher.

C-0064 SÍNDROME DE TENORIO: DESCRIPCIÓN DE 14 NUEVOS CASOS Y REVISIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES

Jair Antonio Tenorio Castaño¹, Pedro Arias², Alberto Fernandez-Jaén³, Guillermo Lay-Son⁴, Gloria Bueno-Lozano⁵, Allan Bayat⁶, Laurence Faivre⁷, Natalia Gallego⁸, Sergio Ramos⁹, Kameryn M. Butler¹⁰, Chantal Morel¹¹, Stasia Hadjiyannakis¹², James Lespinasse¹³, Frederic Tran-Mau-Them¹⁴, Fernando Santos-Simarro¹⁵, Lucile Pinson¹⁶, Antonio Federico Martínez-Monseny¹⁷, María del Mar O'Callaghan Cord¹⁸, Sara Alvarez¹⁹, Elliot S. Stolerman²⁰, Camerun Washington²¹, Feliciano J. Ramos²², The S. O. G. R. I. Consortium²³, Pablo Lapunzina²⁴

¹Hospital Universitario La Paz, Instituto de Genética Médica y Molecular, Madrid, España

²ICIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain ²⁰Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UA)

³Hospital Universitario Quironsalud Madrid, Universidad Europea de Madrid, Spain

- ⁴Unidad de Genética, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
- ⁵Unit of Clinical Genetics, Service of Paediatrics, School of Medicine, University Hospital 'Lozano Blesa, University of Zaragoza, CIBERER-GCV02 and ISS-Aragon, Zaragoza, Spain
- ⁶Department of Pediatrics, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Denmark
- ⁷Ithaca, European Reference Network, Brussels, Belgium
- ⁸Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
- ⁹UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon,
- ⁸CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ²Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UA)
- ⁹CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ²Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UA)
- ¹⁰Cytogenetics Laboratory, Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina, USA
- ¹¹University Health Network, Fred A. Litwin Family Centre in Genetic Medicine, Toronto, Ontario, Canada
- ¹²Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
- ¹²Division of Endocrinology and Metabolism, Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- ¹³Service de Cytogénétique, Centre Hospitalier de Chambéry, Chambéry, France
- ¹⁴UF6254 Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares Bat, Pôle de Biologie, CHU, Dijon, France
- ¹⁵CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ³Ithaca, European Reference Network, Brussels, Belgium
- ¹⁶Clinical Genetics section, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Univer
- ¹⁶Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
- ¹⁷Clinical Genetics section, Department of Genetic and Molecular Medicine and Pediatric Institute of Rare Diseases (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain
- ¹⁹Department of Pediatric Neurology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain
- ¹⁸Clinical Genetics section, Department of Genetic and Molecular Medicine and Pediatric Institute of Rare Diseases (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain
- ²⁰NIMGENETICS, Calle de Anabel Segura, Madrid, Spain
- ²⁰Cytogenetics Laboratory, Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina, USA
- ²¹Cytogenetics Laboratory, Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina, USA
- ²²CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ⁶Unit of Clinical Genetics, Service of Paediatrics, School of Medicine, University Hospital 'Lozano Blesa, University of Zaragoza, CIBERER-GCV02 and ISS-Aragon
- ²³CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ²Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UA)
- ²⁴CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain
- ²Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UA)

Introducción y Objetivos

El síndrome de Tenorio (TNORS) (OMIM #616260) es un trastorno relativamente reciente. Las características clínicas incluyen macrocefalia, discapacidad intelectual, hipotonía, ventrículos agrandados y enfermedades autoinmunes. El mecanismo molecular subyacente demostró la existencia de variantes en el gen RNF125, un gen que codifica una proteína ubiquitina ligasa E3. El objetivo de este trabajo es refinar las características clínicas y añadir nuevos casos no descritos previamente.

Métodos:

Los pacientes fueron identificados a través de la plataforma GeneMatcher y centros colaboradores. La

caracterización clínica se realizó en los centros de referencia donde se realizó el seguimiento de los pacientes. Todos los casos fueron analizados por diferentes plataformas NGS, incluyendo WES y paneles específicos a medida.

Resultados:

Se identificaron 14 casos adicionales con fenotipado extensivo se hizo una revisión general de todos los casos con variantes patogénicas en RNF125, haciendo un total de 20 casos. No todos los pacientes presentaban sobrecrecimiento, sino que la mayoría de ellos mostraban un patrón común de enfermedad del neurodesarrollo, macrocefalia y/o frente grande. El análisis de segregación mostró que, aunque la variante se heredaba en algunos pacientes de un progenitor aparentemente asintomático, el fenotipado extensivo sugería una forma leve de la enfermedad en algunos de ellos.

Conclusiones:

Se presentan 14 pacientes con TNORS y revisamos los hallazgos clínicos y moleculares del total de 20 pacientes, resaltando la amplia heterogeneidad del síndrome, incluso entre miembros de la misma familia. Los principales hallazgos clínicos de un trastorno del neurodesarrollo con rasgos dismórficos craneofaciales, especialmente macrocefalia con frente grande, en la mayoría de los pacientes. A nivel molecular, hemos demostrado que la mayoría de las variantes patogénicas se localizan en el dominio ring-finger de RNF125. Se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo específico por mecanismo específico por el que la haploinsuficiencia de RNF125 conduce al desarrollo de TNORS.

C-0103 ESPECTRO CLÍNICO Y GENÉTICO DEL COLOBOMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: UNA PROPUESTA PARA EL ABORDAJE INTEGRAL DE LOS PACIENTES CON COLOBOMA

Laia Baleta Riera; David Ferri Rufete; Dídac Casas-Alba ; Jaume Català ; Ester Casas ; Jesus Diaz ; Marina Barraso; Antonio F. Martínez-Monseny

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Introducción y Objetivos

El coloboma es un defecto del cierre de la fisura óptica que puede afectar a cualquier parte del globo ocular. Ha sido descrito de forma aislada o junto a otras alteraciones oftalmológicas o sistémicas, pudiendo formar parte de síndromes genéticos. Los objetivos son analizar los casos de coloboma para (1) establecer las variables con mayor probabilidad de llegar a un diagnóstico genético y (2) elaborar un protocolo integral de diagnóstico y seguimiento.

Métodos:

Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se han seleccionado pacientes menores de 18 años con diagnóstico de coloboma en seguimiento por una Unidad de Oftalmología pediátrica de referencia desde enero del 2012 a diciembre de 2020.

Resultados:

Se incluyeron 200 pacientes, 46% de sexo masculino y 54% femenino. El 47% presentaba coloboma bilateral. Un 66% presentaron alteraciones oftalmológicas, siendo la más frecuente la microftalmia (25%). De todos los pacientes con estudio genético (60), en el 46% se alcanzó un diagnóstico molecular. Se asociaron con una mayor probabilidad de diagnóstico genético aquellos pacientes con: (1) diagnóstico de coloboma realizado en contexto de estudio de extensión por otro motivo ($p < 0,001$), (2) coloboma de nervio óptico ($p < 0,025$), (3) estudio auditivo, cardiológico y de neuroimagen realizados ($p < 0,001$), (4) valoración por la Unidad de Genética Clínica ($p < 0,001$), (5) alteraciones sistémicas en piel y anejos ($p < 0,001$), cardiovasculares ($p < 0,001$), gastrointestinales ($p < 0,001$), renales ($p < 0,001$), otorrinolaringológicas ($p < 0,001$), neurológicas ($p < 0,001$) y del crecimiento ($p < 0,001$). En los pacientes con diagnóstico genético se observa un mayor número de aparatos afectos ($p < 0,001$).

Conclusiones:

El diagnóstico genético en pacientes con coloboma es más probable en aquellos con afectación multisistémica, siendo fundamental realizar un abordaje multidisciplinar. De esta forma es posible seleccionar los pacientes con

mayor probabilidad de presentar una alteración genética, identificarla y poder así ofrecer asesoramiento genético, prevenir posibles complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

C-0148 RECLASIFICACIÓN DE UNA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO EN EL GEN CDKN1C A PATOGENICA Y ASOCIACIÓN CON EL SÍNDROME DE IMAGE EN UNA PACIENTE CON DISPLASIA ÓSEA E HIPERLAXITUD ARTICULAR.

Minerva Montero Hernández¹; María Pilar López Garrido¹; María Carmen Carrascosa Romero²; Francisco Sánchez Sánchez¹;

1. Laboratorio de Genética Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha.;

2. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.;

Introducción y Objetivos

La paciente estudiada es una niña de 5 años con displasia ósea e hiperlaxitud articular a la que se le realizó un panel de genes asociado a este fenotipo. Se identificó la variante nueva y de significado incierto p.R249C en heterocigosis en el gen CDKN1C. Este gen está implicado en el control y la regulación del ciclo celular, y mutaciones puntuales en el mismo se asocian a tres desórdenes del desarrollo: síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Silver-Russell y síndrome de IMAGE. El objetivo de este estudio ha sido determinar mediante análisis funcionales la patogenicidad de dicha variante y, por tanto, poder reclasificarla según los estándares europeos.

Métodos:

Se llevaron a cabo una serie de ensayos con la proteína recombinante en la línea celular 293T relacionados con la funcionalidad del gen CDKN1C: análisis de ciclo celular mediante citometría de flujo, estabilidad proteica, localización subcelular, y ensayos de unión a una de las proteínas que forman parte del interactoma de CDKN1C, PCNA, mediante co-inmunoprecipitación.

Resultados:

Los análisis realizados indican que la mutación R249C produce una ganancia de función en la proteína CDKN1C respecto al genotipo silvestre, confirmando la patogenicidad de la misma. Además, según el fenotipo de la paciente y el estudio de segregación familiar, esta variante estaría asociada al desarrollo del Síndrome de IMAGE.

Conclusiones:

Los estudios funcionales son de gran utilidad para poder reclasificar variantes de significado incierto (VUS) halladas mediante secuenciación masiva, y se hace imprescindible la colaboración entre grupos de investigación básica y clínica para poder llegar a un diagnóstico certero en muchos casos de enfermedades minoritarias. Con respecto a este caso, se ha puesto fin al proceso de diagnóstico de precisión de esta paciente y se ha podido proporcionar un correcto asesoramiento genético a la familia.

C-0385 VARIANTES EN EL GEN WNT10A Y SU CORRELACIÓN CON EL FENOTIPO DENTAL Y DERMATOLÓGICO.

M^a Carmen Martínez-Romero¹, Teresa Martínez-Menchón², Ana Teresa Serrano-Antón³, María Juliana Ballesta-Martínez⁴, Vanesa López-González⁵, Lidia Rodríguez-Peña⁶, María Barreda-Sánchez⁷, María José Sánchez-Soler⁸, Pablo Carbonell-Meseguer⁹, Guillermo Glóver-López¹⁰, grupo GIEDE¹¹, Altea Esteve-Martínez¹³, Irene Lázaro-Rodríguez¹⁴, Ana Batalla-Cebey¹⁵, Encarna Guillén-Navarro¹²

¹1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. UCAM-Universidad Católica de Murcia. 3. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

²1. Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

³1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁴1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. UCAM- Universidad Católica de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁵1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UMU-Universidad de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁶1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

⁷1. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 2. UCAM- Universidad Católica de Murcia. 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁸1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. UCAM- Universidad Católica de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁹1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

¹⁰1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

¹¹(Grupo de Investigación Español de Displasia Ectodérmica).

¹²1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UMU-Universidad de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

¹³Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España

¹⁴Servicio de Pediatría. Hospital 12 Octubre. Madrid. España.

¹⁵Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Pontevedra. España

Introducción y Objetivos

Este trabajo se ha desarrollado dentro de una línea de proyectos financiados por el Instituto de Salud Carlos III y co-financiado con fondos FEDER, expedientes PI14/01259, PI17/0796 y PI21/1082 de la Acción Estratégica de Salud. Asimismo, ha colaborado la Asociación de Afectados por Displasia Ectodérmica en España (AADE). Las displasias ectodérmicas (DE) conforman un grupo heterogéneo de trastornos que ocurren aproximadamente 7/10.000 nacidos vivos. En un estudio previo sobre población española se detectó que las variantes en WNT10A están implicadas en el 15,7% de los casos. WNT10A tiene una relevancia específica en el desarrollo de la piel y sus apéndices, con amplias manifestaciones clínicas: displasia odonto-ónico-dérmica (OODD/MIM 257980), síndrome de síndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (SSPS/MIM 224750) y oligodoncia no sindrómica (STHAG4/MIM 150400). Nuestro objetivo principal es establecer una correlación entre las variantes patogénicas detectadas en el gen WNT10A y el fenotipo dental y dermatológico que presentan estos pacientes.

Métodos:

Análisis retrospectivo de 15 casos índices cuyo estudio genético se realizó mediante NGS de genes específicos implicados en DE (SureSelect-XT, Agilent). Estudio fenotípico mediante cuestionario clínico codificado según la Human Phenotype Ontology (HPO).

Resultados:

Se observó un amplio espectro clínico: agenesia dental no sindrómica (ADNS) 46,6% de los casos (7/15), DE 26,6% (4/15), OODD 13,3% (2/15) y SSPS 13,3% (2/15). Se identificaron 10 variantes patogénicas diferentes en 24 alelos alterados (30 analizados); siendo recurrentes las variantes: c.682T>A/p.Phe228Ile, 45,8% (11/24), c.321C>A/p.Cys107*, 12,5% (3/24) y c.18_43del26/p.Arg7Alafs*28, 12,5% (3/24). Los principales rasgos clínicos fueron: anomalías dentales (morfología/hipo-/oligodoncia 100% (15/15), alteraciones del cabello (hipotricosis/cabello fino/ralo) 73,3% (11/15), alteraciones ungueales 53,3% (8/15) y piel (queratodermia palmoplantar/dermatitis/xerosis) 46,6% (7/15). La hipohidrosis se observó con menor frecuencia 12,5% (2/15), así como los quistes múltiples palpebrales en dos casos de SSPS.

Conclusiones:

Las variantes del gen WNT10A muestran un mayor impacto sobre el desarrollo de los apéndices ectodérmicos

dentales, capilares y ungueales, mientras que afectan en menor grado al desarrollo de glándulas sudoríparas y piel. Las variantes monoalélicas se presentan fundamentalmente con oligodontia y alteraciones menores de otros derivados ectodérmicos. Los portadores de variantes bialélicas muestran una gradación fenotípica continua más grave: ADNS, DE, DOOD y SSPS.

S04 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 4

Miércoles 3 de Noviembre

SALA 4 18:00 19:00

C-0094 MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA: UNA NUEVA TECNOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD GENÓMICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Anna Puiggros¹; Silvia Ramos-Campoy¹; Mireia de la Rosa¹; Marta Salido¹; Carme Melero¹; María Rodríguez-Rivera¹; Sandrine Bougeon²; Rosa Collado³; Eva Gimeno⁴; Rocío García-Serra⁵; Sara Alonso⁶; Marco Moro⁶; M^a Dolores García-Malo⁶; Jacqueline Schoumans²; Blanca Espinet¹;

1. *Laboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar; Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España;*

2. *Oncogenomic Laboratory, Hematology Service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suiza;*

3. *Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España;*

4. *Servicio de Hematología, Hospital del Mar; Grup de Recerca Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España;*

5. *Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario; Fundación de Investigación del Hospital General Universitario, Valencia, España;*

6. *Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España;*

Introducción y Objetivos

El cariotipo complejo (CK) predice pronóstico adverso en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Actualmente se detecta mediante citogenética (CBG) o microarrays genómicos (MG), con algunos resultados discordantes (Ramos-Campoy et al, 2021). El mapeo óptico del genoma (OGM) podría sustituir las técnicas actuales en la detección de anomalías cromosómicas. El objetivo fue determinar la utilidad del OGM en el análisis citogenético de pacientes con LLC.

Métodos:

Se analizó el ADN tumoral de sangre periférica de 42 pacientes con LLC mediante OGM (Bionano Genomics), 18/42 (43%) presentaban CK. Las alteraciones detectadas se compararon con los resultados de CBG, FISH y MG (ThermoFisher) y se relacionaron con las características clínico-biológicas y el tiempo al primer tratamiento (TPT).

Resultados:

OGM detectó el 86% (244/284) de anomalías conocidas, siendo CK la mayoría de casos discordantes (13/21). Las alteraciones por OGM y MG concordaban en tamaño y coordenadas. OGM permitió la interpretación estructural de los MG y reordenamientos complejos en 19/42 (45%) casos. La mediana de alteraciones fue 61 (31-249), altamente enriquecidas en alteraciones pequeñas (3-100Kb) de relevancia clínica desconocida. Tras filtrar variantes polimórficas y anomalías <100Kb, OGM detectó más alteraciones que CBG y MG [mediana 7 (0-77) vs 2 (0-16) y 3 (0-30), P<0,01]. La detección de alta complejidad genómica por OGM (≥ 10 alteraciones) se asoció a un incremento de del/mutTP53 y cromotripsis, y a un menor TPT (2 vs 53 meses, P=0,02).

Conclusiones:

1. El OGM es útil para el análisis citogenético en LLC, detecta la mayoría de anomalías definidas por métodos estándar y permite una mejor interpretación; 2. El OGM identifica anomalías adicionales de relevancia clínica desconocida; 3. Un mayor número de alteraciones por OGM se asocia a peor evolución clínica. Son necesarios más estudios para definir los criterios de complejidad genómica por OGM e implementar esta técnica en rutina. Agradecimientos: 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361.

C-0138 EL RE-ANÁLISIS SISTEMÁTICO DE DATOS GENÓMICOS Y FENOTÍPICOS DE MÁS DE 4,400 PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS NO DIAGNOSTICADAS CONTRIBUYE A RESOLVER MÁS DE UN 8% DE CASOS.

Leslie Matalonga Borrel¹; Carles Hernández-Ferrer²; Davide Piscia²; Kiran Polavarapu³; Marco Savarese⁴; David Lagorce⁵; Marcos Fernandez-Callejo²; Steven Laurie²; Solve-RD SNV-indel working group⁶; Solve-RD DITFs⁷; Ana Rath³; Hanns Lochmuller⁸; Alexander Hoischen²; Sergi Beltran⁹;

1.CNAG-CRG, , Barcelona, España;

2.CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), The Barcelona Institute of Science and Technology, Baldori Reixac 4, Barcelona 08028, Spain;

3.Childrens Hospital of Eastern Ontario Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada;

4.Folkhälsan Research Center, University of Helsinki, Finland;

5.INSERM, US14 - Orphanet, Plateforme Maladies Rares, 75014 Paris, France;

6.Solve-RD partners from several european institutions involved in the SNV-indel working group;

7.Solve-RD partners from the European reference networks of: ITHACA, euro-NMD, NMD and GENTURIS; INSERM, US14 - Orphanet, Plateforme Maladies Rares, 75014 Paris, France;

8.Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands;

9.Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Facultat de;

Introducción y Objetivos

El re-análisis de datos genómicos no concluyentes aumenta la tasa de diagnóstico de pacientes con enfermedades raras. Sin embargo, el coste y los esfuerzos necesarios para dicha re-evaluación impiden su implementación en rutinas hospitalarias y de investigación. Uno de los objetivos del proyecto Solve-RD es implementar soluciones innovadoras para volver a analizar exomas y genomas de miles de casos no diagnosticados. Los datos genómicos sin procesar se envían a Solve-RD a través de la RD-Connect Genome-Phenome Analysis Platform (GPAP) junto con datos fenotípicos estandarizados y pedigrí.

Métodos:

Hemos desarrollado un sistema de análisis programático que permite volver a analizar datos de genoma-fenoma en menos de 1min/caso. Para ello, utilizamos la interfaz de programación de aplicaciones (API) de RD-Connect GPAP basada en tecnologías de big data sobre las que se construye el sistema. En colaboración con diferentes centros de referencia europeos (GENTURIS, ITHACA, NMD y RND), hemos aplicado esta nueva estrategia para re-evaluar 4420 casos de Solve-RD.

Resultados:

Los estudios realizados en el conjunto de datos incluyen (re)análisis y priorización de variantes patogénicas raras (MAF <0.01) reportadas en la literatura y la identificación de variantes homocigóticas en probandos consanguíneos. La flexibilidad de la metodología desarrollada también ha permitido realizar re-análisis más específicos como el estudio de regiones reguladoras en síndromes de miastenias congénitas, la evaluación sistemática de variantes en TTN o la identificación de variantes candidatas en base a algoritmos de similitud fenotípica. Estas aproximaciones analíticas, junto con el trabajo colaborativo de un equipo multidisciplinar a nivel europeo, han contribuido a identificar variantes causantes de enfermedades en 362 casos (8.2%) previamente no diagnosticados.

Conclusiones:

El re-análisis sistemático desarrollado permite una reevaluación rápida, periódica y coste efectiva de datos de genoma-fenoma en entornos clínicos y de investigación.

C-0188 DETERMINACIÓN Y VALIDACIÓN DE UNA PIPELINE BIOINFORMÁTICA PARA LA CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES SOMÁTICAS Y EN MOSAICO

Beatriz Ruz Caracuel¹; Adela Escudero López¹; Carmen Rodríguez Jiménez²; Sonia Rodríguez Novoa²; Victoria Eugenia Fernández Montañó³; Victoria Gómez del Pozo³; Inmaculada Ibáñez de Cáceres⁴; Javier de Castro Carpeño⁵; Antonio Pérez Martínez⁶; Carlos Rodríguez-Antolín¹;

1. Grupo de Investigación Traslacional en Oncología Pediátrica, Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid, España. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM);
2. Genética de las enfermedades metabólicas, Departamento de genética, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;
3. Genómica estructural y funcional, Departamento de Genética, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;
4. Laboratorio de epigenética, Departamento de genética, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España Terapias experimentales y nuevos biomarcadores en cáncer, Insituto de investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España;
5. Terapias experimentales y nuevos biomarcadores en cáncer, Insituto de investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España;
6. Grupo de Investigación Traslacional en Oncología Pediátrica, Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid, España. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital;

Introducción y Objetivos

Las mutaciones somáticas o en mosaico, presentes solo en una parte de las células del organismo, pueden aparecer a una muy baja frecuencia alélica, siendo difíciles de distinguir del ruido de fondo que ofrecen las técnicas moleculares actuales y en ocasiones no detectadas por algoritmos bioinformáticos preparados para un abordaje germinal. El uso de la secuenciación masiva o NGS (Next Generation Sequencing) junto con un correcto abordaje bioinformático permiten caracterizar este tipo de variantes en un contexto experimental adecuado en términos de profundidad y calidad. Por ello, el objetivo de este trabajo es la determinación de las condiciones mínimas de las muestras para poder caracterizar bien este tipo de variantes con una pipeline bioinformática que permita maximizar la sensibilidad y especificidad permitiendo acelerar los tiempos de respuesta y la tasa diagnóstica.

Métodos:

La pipeline bioinformática fue creada con distintos algoritmos de llamada de variantes somáticas: lofreq, mutect, vardict, pisces, varscan, strelka, freebayes. Evaluamos la mejor combinación en términos de rendimiento y calidad creando una cohorte de mezcla de muestras del NIST simulando situaciones de distinta heterogeneidad celular. Estas mezclas, secuenciadas mediante un panel de captura customizado con tecnología Illumina, permitieron estudiar la determinación de distintas frecuencias alélicas a un amplio rango de profundidad, con el objetivo de estudiar el límite de detección de los algoritmos utilizados en cada una de las situaciones estudiadas.

Resultados:

Se obtuvo una sensibilidad de 95.8% y una especificidad del 91.3% para frecuencias alélicas a partir del 5% en muestras con profundidades medias superiores a 300X, y 97.2% y 98.6% respectivamente para profundidades superiores a 500X.

Conclusiones:

La validación de esta pipeline permite mejorar el diagnóstico y el tratamiento en enfermedades oncológicas y el asesoramiento genético en enfermedades con un componente hereditario en mosaico, el cual no se puede resolver mediante el abordaje clásico de determinación de variantes germinales.

C-0250 SERVIDORES DE VARIABILIDAD GENÉTICA (SNVS Y CNVS) DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

María Peña-Chilet¹; Daniel Lopez-Lopez¹; Gema Roldán¹; Javier Perez-Florado¹; Francisco M. Ortuño¹; Rosario Carmona¹; Virginia Aquino¹; Carlos Loucera¹; Jose L. Fernandez-Rueda¹; Beatriz Morte²; Carmen Ayuso³; Miguel Ángel Moreno-Pelayo⁴; Ángel Carracedo⁵; Ángel Alonso⁶; Joaquin Dopazo¹;

1. Área de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud (FPS), Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain;
2. Undiagnosed Rare Diseases Programme (ENoD). Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Madrid, Spain;
3. Department of Genetics, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, Spain;

4. Servicio de Genética, Ramón y Cajal Institute of Health Research (IRYCIS) and Biomedical Network Research Centre on Rare Diseases (CIBERER), Madrid, Spain;

5. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, SERGAS, IDIS, Santiago de Compostela, 15706, Spain;

6. Navarrabiomed-IdiSNA, Complejo Hospitalario de Navarra, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA (Navarra Institute for Health Research), Pamplona, Navarra, Spain;

Introducción y Objetivos

El conocimiento de la variabilidad genética es de la mayor importancia en medicina personalizada y se ha revelado como un factor crucial en el descubrimiento de nuevas variantes y genes de enfermedad (PMID: 26764160). Un catálogo de la variación local permite distinguir variantes raras, potencialmente causantes de enfermedades de polimorfismos locales no recogidos en bases de datos generales (1000 genomas, Gnomad, etc.). Igualmente es necesario conocer la variabilidad local a nivel de variantes estructurales.

Métodos:

Los datos genómicos del proyecto EnoD del CIBERER y del proyecto NaGen han sido agregados en niveles superiores de categorías CIE10. Además, dichos datos han sido usados para la generación de un catálogo de CNVs de alta calidad (ver <http://clinbioinfospa.es/content/pipeline-copy-number-variations>).

Resultados:

Presentamos el Servidor colaborativo de la variabilidad genética española (CSVS), con más de 2000 individuos de ascendencia española y no relacionados (PMID: 32990755). Un interfaz de web (accesible libremente en: <http://csvs.babelomics.org/>) permite hacer consultas seleccionando categorías CIA10, permitiendo recuperar conteos de pseudo-controles para enfermedades pertenecientes a las categorías no incluidas en la selección. Además se ha utilizado para construir el primer panel del genoma español de referencia (SGRP1.0) para imputación. Además, presentamos el servidor de alteraciones de número de copia (CNVs) (SPACNACS accesible libremente en: <http://csvs.clinbioinfospa.es/spacnacs/>) con más de 400 individuos anotados con sus fenotipos (HPOs). Es interesante remarcar que además de estudios de pseudo-controles se pueden hacer otros estudios poblacionales, como por ejemplo la prevalencia de variantes de importancia farmacogenómica u otros. CSVS es parte de la red Beacon de GA4GH, y SPACNACS tiene un prototipo de Beacon de CNVs.

Conclusiones:

CSVS y SPACNACS son los primeros repositorios locales de variación genética (SNVs y CNVs, respectivamente) contruidos mediante crowdsourcing y constituyen un ejemplo para futuras iniciativas de caracterización de variación local en otros países.

C-0383 IMPLEMENTACIÓN DE HERRAMIENTAS DE DETECCIÓN DE VARIANTES DE SPLICING EN LA RUTINA DIAGNÓSTICA

Rita Quintas Rey¹; Jorge Amigo Lechuga¹; Ángel Carracedo Álvarez²; Francisco Barros Angueira³;

1. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Grupo de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, España;

2. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Grupo de Medicina Xenómica, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España;

3. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Grupo de Medicina Xenómica, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, España;

Introducción y Objetivo

s En el proceso de análisis de exomas se obtiene una gran cantidad de variantes intrónicas que en la mayoría de procesos de filtrados se eliminan. Nos hemos centrado en la detección de variantes intrónicas implicadas en el proceso de splicing para mejorar el rendimiento diagnóstico de los exomas y aumentar el porcentaje de pacientes diagnosticados.

Métodos:

Seleccionamos dos algoritmos que permiten la automatización e integración en la cadena de procedimientos de la anotación de exomas: Spidex (SPANR) y dbScSNV. Se realiza la validación en diferentes conjuntos de variantes de splicing. Posteriormente, para evaluar la utilidad real de las herramientas, hemos analizado un conjunto de 3.244.336 variantes procedentes de la secuenciación de nuestros pacientes y comprobado su concordancia con la clasificación de las bases de datos InterVar y Varsome. Se realizan los cálculos de éxito total, sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados:

Al analizar la concordancia de los algoritmos con la clasificación de variantes según InterVar y Varsome se obtiene una sensibilidad de 92,42% para Varsome y 97,48% para InterVar. el éxito total del uso de ambos algoritmos supera el 98% en la concordancia de los scores con las bases de datos Varsome e InterVar, por lo que menos de un 2% de las variantes son incorrectamente asignadas siguiendo los criterios de clasificación ACMG.

Conclusiones:

A partir de los datos obtenidos, hemos implementado un protocolo de empleo de Spidex (SPANR) y dbScSNV en el que se plantea el uso conjunto de ambos algoritmos para la detección de variantes intrónicas que afectan al proceso de splicing en resultados de exomas.

S05 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 5

Jueves, 4 de Noviembre

AUDITORIO 1 17:45 18:45

C-0095 EXPLORANDO LAS CONSECUENCIAS MOLECULARES DE LAS MUTACIONES EN DLST IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON PPGLS.

Sara Mellid¹; Juan María Roldán¹; Bruna Calsina¹; María Santos¹; María Monteagudo¹; Javier Leandro¹; Alberto Díaz¹; Ángel Martínez¹; Fernando García²; Javier Muñoz²; Ana Cerezo³; Ramón Campos⁴; Mercedes Robledo¹; Alberto Cascón¹;

1. Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España;

2. Unidad de Proteómica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España;

3. Sección de Señalización Celular e Inmunometabolismo CNIO-Lilly, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España;

4. Unidad de Espectroscopía y RMN, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España;

Introducción y Objetivos

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGLs) son tumores neuroendocrinos raros caracterizados por presentar un gran componente hereditario. Hasta un 40% de los pacientes que desarrollan PPGL son portadores de mutaciones germinales en uno de los más de 20 genes de susceptibilidad descritos, lo que demuestra la gran diversidad de mecanismos implicados en el desarrollo de estos tumores. En 2019 nuestro grupo identificó mutaciones en un nuevo gen, DLST, que codifica un componente del complejo que cataliza la conversión de -cetoglutarato a succinil-CoA en el ciclo de Krebs (TCAC). Si bien los genes que codifican las enzimas del TCAC son dianas habituales de las mutaciones causantes de esta enfermedad, estudios previos sugieren que el mecanismo que promueve la tumorigénesis en este caso podría ser distinto a los descritos. Por lo tanto, el presente trabajo se centra en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la patogenicidad de las mutaciones en DLST.

Métodos:

Utilizando modelos celulares estables, se han investigado las consecuencias que las mutaciones pueden tener en la localización subcelular de DLST (mediante inmunofluorescencia), en su función (mediante un estudio proteómico de los niveles globales de succinilación) y en distintos aspectos moleculares (mediante estudios de metilación, proliferación y metabolismo celular).

Resultados:

Los resultados obtenidos evidencian una disminución significativa de los niveles globales de succinilación en presencia de las mutaciones en DLST. La succinilación es una modificación postraduccional que consiste en la transferencia de grupos succinil a residuos lisina de las proteínas y su alteración parece tener un papel especialmente relevante en nuestro modelo celular en varios procesos esenciales del metabolismo celular.

Conclusiones:

Estos resultados sugieren un papel clave de DLST en el proceso de succinilación de proteínas y se suman a un creciente número de publicaciones que ponen de manifiesto la importancia de esta modificación postraduccional en el desarrollo de distintos tipos de cáncer.

C-0135 LAS MUTACIONES EN PBRM1 Y KDM5C TIENEN UN EFECTO SINÉRGICO EN LA ANGIOGENESIS TUMORAL Y CONFIEREN UNA ALTA SENSIBILIDAD AL TRATAMIENTO ANTI-ANGIOGÉNICO EN EL CÁNCER RENAL

María Santos¹; Javier Lanillos¹; Carlos Valdivia¹; Eduardo Caleiras¹; Nuria Laínez²; Benoit Beuselinck³; Mercedes Robledo¹; Daniel Castellano⁴; Guillermo de Velasco⁴; Jesús García-Donás⁵; Cristina Rodríguez-Antona¹;

1. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España;

2. Complejo Hospitalario de Navarra, , Navarra, España;
3. Leuven Cancer Institute Leuven, Bélgica;
4. Hospital Universitario 12 de Octubre, , Madrid, España;
5. HM CIOCC, , Madrid, España;

Introducción y Objetivos

La terapia anti-angiogénica, sola o en combinación con inmunoterapia, es el tratamiento estándar para el cáncer renal metastásico. Las mutaciones en los genes remodeladores de cromatina PBRM1 y KDM5C son frecuentes en estos tumores y potencian la angiogénesis tumoral, la cual se ha asociado a mayor sensibilidad a los fármacos anti-angiogénicos. En este estudio definimos el impacto de las mutaciones en PBRM1 y KDM5C, individuales y concurrentes, en la angiogénesis tumoral, determinamos su efecto en la terapia anti-angiogénica utilizando una amplia serie de pacientes e investigamos los mecanismos subyacentes.

Métodos:

Recogimos tumores de 175 pacientes con cáncer renal metastásico tratados con terapia anti-angiogénica en primera línea, identificamos su perfil mutacional y cuantificamos la expresión de 21 genes implicados en angiogénesis. Analizamos el efecto de las mutaciones en las características tumorales y la respuesta a la terapia, utilizando el ensayo clínico IMmotion151 para validar los resultados. Además, generamos modelos celulares knock-out para PBRM1 y KDM5C que caracterizamos in vitro e in vivo.

Resultados:

PBRM1 y KDM5C se encontraron mutados en el 33-48% y 10-15% de los tumores y el 4-9% presentaron ambos genes mutados. Las mutaciones concurrentes en PBRM1 y KDM5C se asociaron a mayor angiogénesis tumoral y mayor sensibilidad a la terapia anti-angiogénica ($P=0.05$ y 0.04 , nuestra serie y $P=0.002$ y 0.03 , IMmotion151). En este ensayo clínico, la supervivencia libre de progresión de los pacientes con terapia anti-angiogénica fue mayor cuando ambos genes estaban mutados, en comparación con aquellos con una o ninguna mutación (HR de 0.51, 0.72 y 0.78, respectivamente), y fue similar a la de pacientes con terapia anti-angiogénica más inmunoterapia.

Conclusiones:

Las mutaciones concurrentes en PBRM1 y KDM5C tienen un efecto sinérgico que aumenta la sensibilidad a la terapia anti-angiogénica, y apoyan la monoterapia antiangiogénica en primera línea para este subgrupo de pacientes.

C-0152 LA LOCALIZACIÓN EN CROMATINA DE LA ENZIMA MITOCONDRIAL MTHFD2 ES CLAVE EN LA REGULACIÓN DEL EPIGENOMA Y EL CICLO CELULAR EN CÁNCER

Natalia Pardo Lorente; Lorena Espinar Calvo; Antoni Gañez Zapater; Sara Sdelci;
GRSC, Centre for Genomic Regulation, Barcelona, España

Introducción y Objetivos

Existe un creciente interés en enzimas metabólicas con roles oncogénicos que pueden translocarse a la cromatina y alterar la regulación transcriptómica y/o epigenética. La metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 2 (MTHFD2) es una enzima mitocondrial del ciclo del ácido fólico altamente sobreexpresada en cáncer. Aunque se ha observado que MTHFD2 también se encuentra en el núcleo, el mecanismo molecular que conecta dicha localización con la tumorigénesis no está descrito. Por ello, nuestro objetivo es caracterizar la función cromatínica de MTHFD2 en cáncer, esclareciendo si este nuevo rol permite mantener ciertos estados cromatínicos que favorezcan el desarrollo tumoral.

Métodos:

Para ello, realizamos un fraccionamiento subcelular en un panel de líneas celulares tumorales para confirmar la presencia de MTHFD2 en cromatina. A continuación, identificamos los interactores citosólicos y nucleares de MTHFD2 mediante inmunoprecipitación seguida de espectrometría de masas en ambos compartimentos. Para

validar las nuevas funcionalidades en la cromatina, evaluamos diferentes marcas epigenéticas mediante western blot en células MTHFD2 wild-type y knock-out y monitoreamos la duración de la mitosis en ambos genotipos. Actualmente, estamos generando una línea celular con únicamente la versión nuclear o citosólica de MTHFD2 para explorar cambios en la expresión génica y remodelación de la cromatina con diversas técnicas ómicas.

Resultados:

Observamos que MTHFD2, además de en la mitocondria, está presente en cromatina en varias líneas celulares tumorales. Entre sus potenciales interactores cromatínicos, encontramos miembros de complejos epigenéticos de acetilación y metilación, importantes para asegurar una correcta división mitótica y progresión del ciclo celular. Asimismo, descubrimos una disminución de varias marcas epigenéticas de acetilación tras la inactivación de MTHFD2, así como un retraso en la división mitótica, lo que confirma este nuevo rol en la regulación del ciclo celular.

Conclusiones:

Finalmente, esta investigación pretende revelar nuevas vías moleculares de interacción entre epigenética y metabolismo en cáncer, así como nuevas vulnerabilidades de las células tumorales accionables.

C-0248DESCIFRANDO EL PERFIL GENÓMICO E INMUNOLÓGICO DEL FEOCROMOCITOMA METASTÁSICO

Bruna Calsina Pla-Giribert¹; Elena Piñeiro-Yáñez¹; Ángel M Martínez-Montes²; Coral Fustero-Torre²; María Monteagudo²; Eduardo Gil³; Rocío Letón²; Santiago García-Martín²; Cristina Rodríguez-Antona³; Cristina Montero-Conde²; Gonzalo Gómez-López²; Alberto Cascón³; Javier Leandro-García¹; Fátima Al-Shahour; Mercedes Robledo;

1. Grupo de Cáncer endocrino hereditario, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España;

Unidad de Bioinformática, CNIO, Madrid, España;

2. Grupo de Cáncer endocrino hereditario, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Madrid, España;

3. Unidad de Bioinformática, CNIO, Madrid, España;

Introducción y Objetivos

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGL) son tumores neuroendocrinos raros, heterogéneos genéticamente y de comportamiento clínico muy variable, que dificulta el manejo clínico y el tratamiento de la enfermedad metastásica. La caracterización molecular de los PPGL metastásicos (mPPGLs) es esencial para comprender los mecanismos que conducen al comportamiento metastásico y proponer una estrategia terapéutica personalizada.

Métodos:

Se realizó whole-exome-sequencing en 87 parejas tumor-tejido normal y RNA-Seq de 118, la mayoría de ellos metastásicos y con datos clínicos asociados. Además, se ha añadido al análisis la cohorte del TCGA. Tras la integración de ambas plataformas, se pretendió definir el perfil mutacional, de alteración del número de copias, transcriptómico e inmunológico de toda la cohorte.

Resultados:

Identificamos una mayor carga mutacional e inestabilidad en microsatélites en los tumores metastásicos, que correlaciona con alteraciones en TERT/ATRX, así como con un menor tiempo a progresión. Aun habiendo gran heterogeneidad intertumoral de mutaciones entre los mPPGLs, detectamos un enriquecimiento de genes mutados implicados en la organización de la matriz extracelular, adhesión celular y morfogénesis de la proyección neuronal. El análisis transcripcional reveló varios procesos biológicos desregulados en mPPGL relevantes para comprender mejor los mecanismos que conducen al comportamiento metastásico. Uno de ellos es un fenotipo inmunosupresor, apoyado por el análisis de deconvolución de los datos de RNA-Seq. La clasificación de los tumores en diferentes subtipos según su microambiente tumoral (TME) permite identificar un subgrupo de tumores con un TME con más infiltración linfocitaria y con alta expresión de PD-L1.

Conclusiones:

Aunque nuestro estudio aporta evidencias de la naturaleza heterogénea a nivel mutacional en los mPPGL, también

descubre nuevos procesos biológicos comúnmente alterados a nivel transcripcional, como el fenotipo inmunosupresor. Además, consideramos que los datos de este estudio servirán como herramienta para futuros estudios genómicos dirigidos a avanzar en el campo de los mPPGLs.

C-0370 DIFERENCIAS ENTRE VARIANTES GERMINALES Y SOMÁTICAS EN EL DOMINIO EXONUCLEASA DE POLE Y POLD1 EN CÁNCER

Pilar Mur¹; Sandra García-Mulero²; Lorena Magraner-Pardo³; Rebeca Sanz-Pamplona²; Tirso Pons⁴; Gabriel Capellá¹; Laura Valle¹;

1. Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERONC. Barcelona, ES;

2. Unidad de Biomarcadores y Susceptibilidad, Programa de Análisis de Datos Oncológicos, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERESP. Barcelona, ES;

3. Unidad de Investigación Clínica del Cáncer de Próstata, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid, ES.;

4. Departamento de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas. Madrid, ES;

Introducción y Objetivos

Variantes patogénicas en el dominio exonucleasa de POLE y POLD1 afectan la actividad de corrección de errores de la correspondiente polimerasa promoviendo la mutagénesis. En línea germinal causan un síndrome de predisposición al cáncer colorrectal y poliposis. A nivel somático, este tipo de variantes ocurre en el 7-15% y 0,5-8% de los carcinomas de endometrio y colon respectivamente, definiendo un buen pronóstico y respuesta a inmunoterapia. El objetivo de este estudio es determinar las diferencias entre las variantes somáticas y germinales para mejorar su valor predictivo en la práctica clínica.

Métodos:

Búsqueda sistemática de variantes descritas en literatura y bases de datos públicas y clasificación según guías ACMG/AMP adaptadas a POLE/D1 (Mur et al, 2020). Las variantes patogénicas se analizaron según su naturaleza, localización en la estructura 2D y 3D de la proteína, características mutacionales de los tumores y fenotipos clínicos.

Resultados:

Se identificaron 18 variantes patogénicas germinales (206 portadores; 58 familias) y 19 somáticas (238 tumores). Del total, 10 se encontraron en los dos grupos (somáticas y germinales), y las otras 17 eran exclusivas de uno u otro grupo. POLE p.P286R, p.V411L y p.A456P son mutaciones somáticas recurrentes que casi nunca ocurren en línea germinal. POLE p.L424V y POLD1 p.S478N son variantes recurrentes hereditarias. Variantes somáticas en POLD1 son infrecuentes, y aparecen junto a inestabilidad de microsatélites. La distribución de las variantes, tanto somáticas como germinales, en los diferentes motivos Exo o regiones flanqueantes, parece estar relacionada con su efecto deletéreo. Prácticamente todas ellas están en la zona de unión directa al DNA (estructura 3D). Cuando mutaciones típicamente somáticas ocurren en línea germinal causan un fenotipo extremadamente precoz y agresivo.

Conclusiones:

Existen diferencias relevantes entre las variantes patogénicas somáticas y germinales en el dominio exonucleasa de POLE y POLD1 que podrían determinar las características clínicas y molecular de los tumores.

S06 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 6

Jueves, 4 de Noviembre

AUDITORIO 2 17:45 18:45

C-0050 ALTERACION DEL METABOLISMO LIPIDICO EN ORGANOIDES HEPÁTICOS CON DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA. ANALISIS TRANSCRIPTÓMICO Y LIPIDÓMICO.

Sara Pérez Luz¹; María Agudo-Lera¹; Janaan Lalchandani¹; Iago Justo²; Alberto Marcaruzco²; Cristina Garfia³; Loreto Hierro⁴; Gema Gómez-Mariano¹; Beatriz Martínez-Delgado¹;

1.Laboratorio de Genética Molecular, Area de Genética Humana, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. CIBERER, U758. Madrid, España;

2.Departamento de Cirugía General y Digestiva. Hospital 12 de Octubre, Madrid, España;

3.Departamento de Digestivo. Hospital 12 de Octubre, Madrid, España;

4.Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España;

Introducción y Objetivos

El déficit de alfa-1 antitripsina es un desorden genético debido a mutaciones en el gen SERPINA1 con manifestaciones clínicas hepáticas y pulmonares. La forma más severa, causada por una mutación puntual en el exón V, da lugar a una proteína anómala (AAT-Z) propensa a la formación de agregados proteicos que se acumulan en el retículo endoplásmico de los hepatocitos evitando así la liberación de la misma al torrente sanguíneo desde donde es transportada hasta los pulmones para realizar su principal función de inhibición de la elastasa de neutrófilos. Dicha acumulación esta asociada con alteraciones hepáticas que abarcan fibrosis, carcinoma hepatocelular o alteraciones de tipo metabólico como esteatosis hepática.

Métodos:

En este trabajo hemos utilizado organoides hepáticos derivados de pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina y células HEPG2 transfectadas con la mutación AAT-Z, para demostrar la relación existente entre la formación de polímeros de la proteína y la aparición de acúmulos lipídicos mediante la tinción lipídica de Oil Red O. Además, se ha llevado a cabo tanto un estudio lipidómico para determinar que especies lipídicas están siendo acumuladas en este modelo, así como un análisis transcriptómico mediante RNA-Seq con el objetivo de localizar alteraciones de expresión génica responsables de dicha acumulación.

Resultados:

Los resultados del trabajo describen la existencia de una asociación entre la expresión del alelo Z y un aumento del contenido lipídico. En concreto, el estudio lipidómico destacó como especies más abundantes aquellas pertenecientes a los grupos del colesterol, la fosfatidilcolina y los triacilglicerolos. Además, se han encontrado desregulados genes implicados en la biogénesis de lípidos que podían contribuir también a las acumulaciones observadas.

Conclusiones:

La formación de polímeros de alfa 1 antitripsina lleva asociado un incremento en el depósito de lípidos intracelulares a la cual también podría contribuir la alteración de determinados genes lipogénicos.

C-0056 CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y FUNCIONAL DE VARIANTES EN TBX4: LAS MUTACIONES CON GANANCIA DE FUNCIÓN DAN COMO RESULTADO ENFERMEDADES PULMONARES EN EDADES AVANZADAS

Mauro Lago Docampo¹; Matina Prapa²; Ignacio Hernández González³; Jair Tenorio⁴; Pilar Escribano Subías⁵; Paul D. Upton²; Nick W. Morrell²; Diana Valverde¹;

1. CINBIO, Universidad de Vigo, Vigo, España;
2. Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom;
3. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España;
4. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz-UAM, Madrid, España;
5. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital 12 de octubre, Madrid, España;

Introducción y Objetivos

TBX4 es uno de los principales genes en Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Sus mutaciones siempre se han asociado con formas pediátricas de HAP, pero en los últimos años su prevalencia se ha incrementado en pacientes adultos. La mayor parte de los estudios que describen mutaciones en TBX4 cuentan con un bajo número de pacientes dificultando la determinación del fenotipo global de estos pacientes.

Métodos:

En este trabajo hemos reclutado una cohorte internacional de más de 100 pacientes con diferentes tipos de HAP, enfermedades pulmonares del desarrollo y síndrome de rótula pequeña (todos con mutaciones en TBX4). Mediante vectores de sobreexpresión y plásmidos reporteros de luciferasa evaluamos un total de 51 variantes (42 de cambio de sentido, 3 de corte y empalme y 6 deleciones/inserciones in-frame) con diferentes predicciones in silico. Para los análisis de las variantes de corte y empalme hemos utilizado minigenes.

Resultados:

Nuestros resultados mostraron que la patogénesis de las mutaciones en TBX4 puede ocurrir tanto por pérdida de función (PdF) como ganancia de función (GdF). Esto nos permitió clasificar 38 variantes como Patogénicas y 13 como Benignas. Logramos reclasificar un 70 % de las variantes analizadas, demostrando la importancia de utilizar datos de funcionalidad para mejorar el diagnóstico genético. Además, unificando datos funcionales y fenotípicos, hemos determinado que las mutaciones de GdF tienen una edad diagnóstica más tardía que las de PdF, que tienden a ocurrir en edades pediátricas, y que a nivel pronóstico muestran una mayor supervivencia a 10 años.

Conclusiones:

En conclusión, hemos realizado estudios funcionales en la mayor cohorte de pacientes con mutaciones en TBX4 descrita hasta la fecha. Esto nos ha permitido reclasificar la patogenicidad de las variantes detectadas, repercutiendo en el diagnóstico y la caracterización del fenotipo. Además, estos datos nos permiten proponer nuevos mecanismos patológicos para explorar nuevas vías terapéuticas.

C-0070 NUEVA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA CAUSADA POR UNA MUTACIÓN EN EL GEN **SAMD9L** QUE DESENCADENA DÉFICITS MITOCONDRIALES Y LISOSOMALES

Marc Corral-Juan¹; Pilar Casquero²; Natalia Giraldo Restrepo²; Steve Laurie³; Alicia Martínez-Piñero⁴; Raidili Cristina Mateo-Montero²; Lourdes Ispuerto⁵; Dolores Vilas⁶; Eduardo Tolosa⁷; Victor Volpini⁸; Ramiro Alvarez-Ramo⁵; Ivelisse Sánchez¹; Antoni Matilla-Dueñas¹;

1. Unidad de Neurogenética Funcional y Traslacional, Departamento de Neurociencias, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Universitat Autònoma de Barcelona-Campus Can Ruti, Badalona, Barcelona.;

2. Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Mateu Orfila, Mahón, Menorca;

3. Centro Nacional de Análisis Genómico y Centro de Regulación Genómica (CNAG-CRG), Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona (BIST), Barcelona;

4. Unidad de estudios neuromusculares y funcionales, Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP), Universitat Autònoma de Barcelona-Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona;

5. Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas, Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP), Universitat Autònoma de Barcelona-Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona;

6. Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas, Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP), Universitat Autònoma de Barcelona-Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona Unidad de Enfermedad de Parkin;

7. Unidad de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona (UB), Centro de Investigación Biomédica en Re;

8. IDIBELL, L'Hospitalet, Barcelona;

Introducción y Objetivos

Las ataxias espinocerebelosas consisten en un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de trastornos del movimiento hereditarios caracterizados por ataxia cerebelosa progresiva asociada con otros signos clínicos distintivos variables. El objetivo de este estudio es identificar la causa genética, aportar correlación clínico-genética y elucidar el mecanismo fisiopatológico en un nuevo subtipo de ataxia espinocerebelosa.

Métodos:

Para la caracterización clínica y el análisis de ligamiento global del genoma se estudiaron seis individuos afectados y cinco sanos de una familia de Menorca. La secuenciación del exoma se realizó en dos individuos afectados. Los estudios bioquímicos se realizaron con anticuerpos contra -actina, DRP1, GAPDH, LAMP1, LC3, MFN1, SAMD9L y VDAC en muestras de fibroblastos de pacientes. Se utilizaron los algoritmos HHpred, MAPanalyzer, NetPhos y STRING para predecir las interacciones y la estructura de la proteína SAMD9L. Se generó un modelo de pez cebra con la mutación en SAMD9L.

Resultados:

Se describe un nuevo subtipo de ataxia espinocerebelosa variablemente acompañada de nistagmo, disartria, polineuropatía, signos piramidales, atrofia cerebelosa y desmielinización cerebral distintiva. Los individuos afectados presentan nistagmo evocado e hiperreflexia como signos clínicos iniciales, apareciendo entre los 15 y 50 años de edad. Los estudios neurofisiológicos muestran polineuropatía sensitiva axonal moderada predominantemente en extremidades inferiores. Se identifica la variante patogénica c.1877C>T (p.Ser626Leu) en el gen SAMD9L como el defecto genético causante de la enfermedad con un LOD score significativo $Z_{max}=3.43$ ($=0.00$; $P<3,53 \times 10^{-5}$). Demostramos la localización mitocondrial de la proteína SAMD9L humana y sus niveles disminuidos en fibroblastos de pacientes provocando desregulación mitocondrial y lisosomal. Además, la mutación en SAMD9L en el pez cebra afecta la movilidad y su función vestíbulo-sensorial.

Conclusiones:

Este estudio describe un nuevo subtipo de ataxia espinocerebelosa causada por la mutación en SAMD9L, que desencadena una desregulación mitocondrial y lisosomal, apuntando a un papel de SAMD9L en las funciones neurológicas motoras y sensoriales.

C-0074 INVESTIGANDO LA NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA A PLA2G6 (PLAN) CON UN NUEVO MODELO DE PURKINJE DERIVADO DE CÉLULAS MADRE

Candela Machuca¹; María Isabel Hinarejos Martínez¹; Deyanira García-Navas²; Alejandra Darling³; Álvaro Ballesteros⁴; Belén Pérez-Dueñas⁵; Isabel del Pino⁴; Slaven Erceg⁶; Carmen Espinós⁷;

1. Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España.;

2. Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.;

3. Unidad de Trastornos del Movimiento Pediátricos, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.;

4. Unidad de Plasticidad Neuronal, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España.;

5. Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona, España.;

6. Unidad de Terapias con Células Madre en Enfermedades Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España.;

7.Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España.;

Introducción y Objetivos

PLAN (PLA2G6-associated neurodegeneration; MIM 256600) es una grave distrofia neuroaxonal infantil caracterizada por la acumulación de hierro en ganglios basales. Está causada por mutaciones en PLA2G6 que codifica para una proteína implicada en remodelaje de membranas. El objetivo es desarrollar un modelo CPC (Cerebellum Purkinje Cell) a partir de células madres pluripotentes inducidas (iPSC) que permita conocer mejor el mecanismo de enfermedad in vitro con el propósito de lograr una terapia.

Métodos:

Generación de iPSC reprogramadas mediante virus Sendai a partir de fibroblastos de tres pacientes con las mutaciones: c.1010T>A (p.L337Q)/c.1027G>A (p.A343T); y en homocigosis, c.2356G>A (p.E786K) o c.2370T>G (p.Y790*). A partir de éstas, creación del modelo CPC [Sundberg Mol Psychiatry 2018]. Caracterización del mismo mediante el estudio de expresión de genes relacionados con metabolismo del hierro, ferroptosis, apoptosis, estrés del retículo endoplásmico (RE), y autofagia; análisis de la función mitocondrial utilizando un SeaHorse; y estudio de las propiedades electrofisiológicas neuronales.

Resultados:

Logramos con éxito generar las iPSC de cada uno de los pacientes y derivar éstas a CPC. Los resultados preliminares muestran un aumento de transferrina y ferritina, al igual que de caspasa 3, por lo que la ferroptosis, el metabolismo del hierro y la apoptosis estarían dañados. Los marcadores de estrés en RE también afectados, indicarían que probablemente actúan de forma compensatoria. La disfunción mitocondrial y el perfil electrofisiológico alterado, apoyarían que la expresión de PLA2G6 es importante para el desarrollo y funcionalidad de las CPC humanas.

Conclusiones:

Los hallazgos obtenidos muestran que el modelo CPC-PLAN reproduce con fidelidad la fisiopatología subyacente y, por tanto, es idóneo para el cribado de fármacos y la consecución en un futuro próximo de una terapia racional para esta enfermedad fatal. Financiación: ISCIII cofinanciado con fondos FEDER [PI18/00147], Fundació La Marató TV3 [20143130-31], Generalitat Valenciana [PROMETEO/2018/135].

C-0127 NUEVA ESTRATEGIA DE TERAPIA GÉNICA RESTABLECE LOS DÉFICITS NEUROLÓGICOS Y CARDÍACOS EN DOS MODELOS DE RATÓN DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Eudald Balagué Cabasés¹; Daniel Cota González¹; Kerrie Adrián Campbell¹; Belén García Lareu²; Miguel Chillón³; Jaume Coll Cantí⁴; Assumpció Bosch²; Ivelisse Sánchez¹; Antoni Matilla Dueñas¹;

1.Unidad de Neurogenética Funcional y Translacional, Departamento de Neurociencias, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Universidad Autónoma de Barcelona-Campus Can Ruti, Badalona.;

2.Instituto de Neurociencias (INc), Departamento de Bioquímica y Biología molecular, Universidad Autónoma de Barcelona, Campus UAB, Bellaterra, España y Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de ;

3.Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Unidad de Producción de Vectores (UPV) y Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.;

4.Unidad de Neuromuscular, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.;

Introducción y Objetivos

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad genética neurodegenerativa rara de herencia autosómica recesiva caracterizada principalmente por ataxia progresiva, pérdida sensorial y cardiomiopatía. La causa genética mayoritaria consiste en una expansión patológica en homocigosis del triplete GAA en el primer intrón del gen FXN, resultando en un déficit de frataxina y función mitocondrial que provoca neurodegeneración de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, los nervios sensoriales periféricos, la médula espinal y el núcleo dentado cerebeloso, además de la acumulación tóxica de hierro mitocondrial. Actualmente no existe tratamiento. El objetivo del

presente estudio es diseñar e implementar una terapia génica eficaz, segura y duradera que corrija los signos clínicos asociados a la ataxia de Friedreich.

Métodos:

Se generó y administró intratecalmente un nuevo vector de terapia génica AAV9, rAAV9-hPGK1-hFXN-WPRE, que expresa frataxina humana a niveles comparables a la proteína endógena bajo la regulación metabólica del promotor hPGK1 y el elemento postranscripcional WPRE. Se evaluó su eficacia terapéutica in vivo en dos modelos de ratón con la enfermedad, uno crónico (Y8GR) y otro agudo (Pv-Fxn cKO), mediante la caracterización fenotípica, neuroelectrofisiológica, bioquímica, neuropatológica y cardíaca.

Resultados:

La administración intratecal única del vector recombinante rAAV9-hPGK1-hFXN-WPRE en ratones FRDA demostró proveer una expresión segura y duradera de frataxina humana en los ganglios de la raíz dorsal, la médula espinal, el cerebelo, el corazón y el hígado. El tratamiento demostró la corrección de la ataxia y la coordinación motora, las propiedades electrofisiológicas de los nervios sensoriales, el reflejo claspang, la función mitocondrial, la cardiomiopatía y la deposición de hierro mitocondrial en los ratones tratados.

Conclusiones:

Esta prueba de concepto in vivo demuestra el potencial terapéutico de nuestra estrategia de terapia génica para la ataxia de Friedreich.

S07 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 7

Jueves, 4 de Noviembre

AUDITORIO 3 17:45 18:45

C-0022 EVALUACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA, DE UNA COHORTE DE 456 CASOS CON TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO SINDRÓMICO

Fernando Santos Simarro; Marta Pacio Miguez; Elena Vallespín García; Virginia Rufo Rabadán; Mario Solís López; Rocío Mena; Carmen Rodríguez Jiménez; Sonia Rodríguez Nóvoa; Angela del Pozo; Sixto García-Miñaur; María Palomares Bralo;

Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción y Objetivos

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) tienen una prevalencia estimada en la población general del 1-3%. Las alteraciones genéticas que dan lugar a los TND son muy heterogéneas, lo que tradicionalmente ha limitado la posibilidad de llegar a un diagnóstico específico. Esto ha cambiado en los últimos años, sobre todo con la aplicación de las técnicas de secuenciación masiva. El objetivo de este estudio es identificar el defecto molecular subyacente, conocer los genes más prevalentes, así como los procesos biológicos involucrados e identificar nuevos genes en una cohorte de pacientes con TND.

Métodos:

Hemos evaluado en una cohorte de 456 individuos con TND sindrómico (definido como TND asociado a manifestaciones adicionales como malformaciones congénitas, anomalías de crecimiento o rasgos dismórficos) durante un periodo de 42 meses. Todos los casos tenían un array-CGH 60K (KaryoArray v3.0, Agilent) previo normal. Los casos han sido estudiados utilizando un panel NGS de diseño propio que contenía 1253-1663 genes asociados a trastornos del neurodesarrollo (RD-Seq© v1.0-v6.0) y/o mediante secuenciación del exoma completo. Siempre que ha sido posible el estudio se ha realizado en trío.

Resultados:

Se identificaron variantes causales en 125 genes diferentes en un total de 215 probandos (rendimiento diagnóstico global del 47,1%). La mayoría de las variantes causales identificadas corresponden a genes de novo (74,6%) asociados con trastornos genéticos de herencia autosómica dominante (74%). Se presentarán los resultados detallados de la cohorte, incluido dos nuevos genes causantes de TND.

Conclusiones:

Este estudio refleja la gran heterogeneidad genética asociada a los TND. La aplicación de las técnicas de secuenciación masiva permite mejorar el rendimiento diagnóstico y el conocimiento de los procesos biológicos relacionados con los TND. Todo esto permite mejorar el seguimiento médico y el asesoramiento genético de estos pacientes y sus familias.

C-0101 OLIMPIADAS DE ASESORAMIENTO GENÉTICO Y DISMORFOLOGÍA (OADIS): ENTRENAMIENTO EN GENÉTICA CLÍNICA MEDIANTE GAMIFICACIÓN Y SIMULACIÓN PARA MIR DE PEDIATRÍA

Antonio Martínez Monseny¹; Dídac Casas-Alba¹; Mar Borregan Prats²; Diana Salinas Chaparro²; Mercè Bolasell Girgas³;

1. Genética Clínica y Dismorfología, IPER, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España;

2. Asesoramiento genético y Genética Clínica, IPER, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España;

3. Genética Clínica e IPER, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, España;

Introducción y Objetivos

En los últimos años hemos experimentado un importante avance en el conocimiento y la tecnología en Genética Clínica. No son pocas las veces que en la consulta médica nos encontramos con pacientes con posible síndrome genético. Se suma la escasa formación práctica en Medicina y a menudo durante la residencia en esta área. Por ello, el abordaje de un paciente con sospecha de enfermedad genética sigue suponiendo un reto. Objetivos: entrenar y formar a médicos internos residentes de pediatría en: (1) conocimientos y habilidades de comunicación en asesoramiento genético y (2) reconocimiento de rasgos dismórficos y síndromes genéticos más prevalentes.

Métodos:

Estudio observacional mediante realización de 2 talleres, de Asesoramiento Genético y de Dismorfología, utilizando técnicas de simulación y gamificación. Impartidos en Noviembre del 2019 por profesionales del servicio de Genética Clínica. Evaluación tipo elección múltiple preliminar y posterior a los talleres. Encuesta de satisfacción.

Resultados:

Cuarenta residentes de pediatría divididos en 4 grupos heterogéneos (C, G, A y T). Taller de asesoramiento con introducción a conceptos básicos y modelo BRIDGE de estilos relacionales para primera noticia, posteriores grupos de trabajo “think-tanks” y simulación “role-playing”. Taller de Dismorfología con introducción a elementos de morfología y síndromes genéticos, con juegos de gamificación, uso de la herramienta digital de reconocimiento facial Face2Gene y preguntas tipo Kahoot. Premio de recompensa para equipo ganador. Mejoría de los resultados en la evaluación tipo test ($p=0.001$). Encuesta de satisfacción con resultados sobresalientes. Incremento de pediatras rotantes en Genética Clínica y Dismorfología.

Conclusiones:

La formación de médicos en aspectos prácticos de la Genética Clínica es imprescindible para dar una adecuada respuesta a pacientes y familias con sospecha de síndrome genético. Entrenar a residentes de pediatría en puntos claves del Asesoramiento Genético y la Dismorfología mediante simulaciones y gamificación es una estrategia prometedora.

C-0150 IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE SECUENCIACIÓN RÁPIDA DEL EXOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS EN UCI O UNIDADES PEDIÁTRICAS DE ALTA COMPLEJIDAD EN UN HOSPITAL TERCIARIO DEL SNS

Marta Pacio Miguez¹; Sixto García-Miñaur¹; Ángela del Pozo¹; Mario Solís López¹; Juan José Menéndez Suso²; Patricia Álvarez García³; María Sánchez Holgado³; Carmen Rodríguez Jiménez¹; Juan Manuel Montejo¹; Rocío Mena; Sofía Siccha¹; Natividad Gallego Onís¹; María Esther Rubio Martín¹; Fernando Santos-Simarro¹; María Palomares Bralo¹;

1.INGEMM, HULP, Madrid, España;

2.UCIP, HULP, Madrid, España;

3.Servicio de Neonatología, HULP, Madrid, España;

Introducción y Objetivos

Múltiples estudios realizados en centros de todo el mundo han demostrado la utilidad clínica y coste efectividad de la secuenciación genómica rápida en niños con sospecha de trastornos genéticos de etiología desconocida ingresados en la UCI neonatal y pediátrica, de modo que se consideran áreas prioritarias para la aplicación de la medicina genómica. La identificación precoz de la etiología de estos trastornos favorece un manejo clínico más eficiente, aporta información sobre el pronóstico y permite ofrecer asesoramiento genético a las familias. Hemos probado y puesto en marcha un protocolo de trabajo para llegar a un diagnóstico genético mediante la secuenciación del exoma completo (WES) en niños críticos con sospecha de trastorno monogénico de base. Presentamos los resultados preliminares de 18 meses.

Métodos:

Identificación e implementación de necesidades clínicas y de laboratorio para poner a punto un diagnóstico genético rápido a través de la secuenciación del exoma. Selección por genetistas clínicos de 22 niños que cumplían

con los criterios de inclusión. Secuenciación del exoma mediante abordaje trio e identificación de variantes patogénicas /probablemente patogénicas en genes asociados a enfermedades con presentación clínica similar a las observadas en los respectivos niños.

Resultados:

Se estableció un diagnóstico molecular en el 45% (n=10/22). La mediana de tiempo para lograr el diagnóstico fue de 30 días tras la inclusión en el estudio. El diagnóstico genético permitió modificar el manejo clínico en 8 de los 10 casos.

Conclusiones:

Hemos establecido un protocolo de trabajo que permite realizar estudios rápidos de WES para el diagnóstico de pacientes pediátricos críticos empleando los medios disponibles en nuestro hospital. La secuenciación del exoma como prueba genética de primera línea muestra beneficios claros en el manejo de los pacientes, tanto críticos como a largo plazo y en las familias y son avalados por un rendimiento diagnóstico del 45%.

C-0196 EXPERIENCIA DE APLICACIÓN DE ESTUDIO DE GENOMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PACIENTES CON MALFORMACIONES Y/O DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Irene Valenzuela Palafohl¹; Anna M. Cueto Gonzalez²; Marta Codina Solà¹; Alejandro Romera López²; Christian Martin Moya Aguilera²; Beatriz Morte³; Elena García-Arumí⁴; Ivon Cuscó Martí⁴; Eduardo F. Tizzano Ferrari⁵;

1. *Genética clínica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Espanya;*

2. *Genética, Sistemas genómicos, Valencia, Espanya;*

3. *Programa Enfermedades Raras no Diagnosticadas, ENoD. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER Madrid. Espanya;*

4. *Genética Molecular. Hospital vall d'Hebron. Barcelona. España;*

5. *Genética Clínica y Molecular. Hospital vall d'Hebron. Barcelona. España,;*

Introducción y Objetivos

En aproximadamente un 40% de los pacientes con indicación de exoma, no se llega al diagnóstico etiológico tras exoma completo y posterior reanálisis. En estos pacientes es posible aplicar estrategias adicionales para llegar al diagnóstico entre las cuales se encuentra la secuenciación de genoma.

Métodos:

En el periodo comprendido entre 2018 y 2021, en contexto de diferentes proyectos de investigación, se ha realizado estudio de genoma completo a 16 pacientes con malformaciones y/o discapacidad visitados en la consulta de genética clínica. Importante destacar que 11 de los pacientes presentaban translocación aparentemente equilibrada de novo.

Resultados:

En 6/16 de los pacientes (37,5%) se llegó al diagnóstico etiológico mediante secuenciación de genoma completo. En el grupo de 11 pacientes con translocación aparentemente equilibrada de novo se consiguió localizar el punto de corte en los 11 casos y en 5/11 (45%) fueron concluyentes: 2 por disrupción del gen en zona intrónica, 2 por disrupción de TAD y uno tras detección de SNV (paciente sin WES previo). En el grupo de pacientes sin reordenamiento estructural conocido (5/16) se llegó a identificar la causa en 2 (40%) de los pacientes. El primero un paciente con variantes bialélicas en el gen RNU4ATAC (región no capturada habitualmente por WES). La segunda una paciente con diagnóstico clínico claro de bafopatía en quien se confirmó una inversión en ARID1B.

Conclusiones:

Aunque se trata de un grupo reducido de pacientes, la aplicación de genoma permite incrementar de forma considerable la tasa diagnóstica. Sobre todo en aquellos casos en que el fenotipo clínico sea sugestivo de una entidad concreta y se quieran revisar variantes estructurales o intrónicas y también en aquellos con reordenamientos conocidos en que localizar los puntos de corte permiten también llegar al diagnóstico.

C-0203 INTEGRACIÓN DEL ESTUDIO DEL EXOMA COMPLETO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN UN HOSPITAL PÚBLICO Terciario : EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 4 AÑOS

Berta Campos; Paula Fernández; Marta Codina; Irene Valenzuela; Anna Maria Cueto; Amaia Lasa; Eulàlia Rovira; Jordi Leno; Ida Paramanov; Elena García-Arumí; Eduardo Tizzano; Ivon Cuscó;

Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Spain

Introducción y Objetivos

La introducción del exoma como herramienta diagnóstica de las enfermedades raras de base genética ha supuesto la disminución de la odisea diagnóstica a la que se enfrentan las familias con estas patologías. Para una óptima interpretación y rendimiento del exoma es necesario un contexto multidisciplinar.

Métodos:

En este trabajo exponemos la experiencia adquirida durante el periodo de junio 2017 – junio 2021 aplicando el estudio del exoma completo en 1074 pacientes con enfermedades raras visitados en la consulta de genética clínica y asesoramiento genético, para definir detalladamente el fenotipo y garantizar el correcto asesoramiento genético comunicando las complejidades del estudio y la toma de decisión informada. Asimismo, los genetistas de laboratorio y bioinformáticos adaptan el filtrado y el análisis de variantes de cada caso. Cuando los resultados no son concluyentes, se reanalizan periódicamente considerando nueva información de variantes y fenotipos.

Resultados:

En este periodo de estudio se ha aumentado de manera exponencial el uso del exoma postnatal, pasando de 3 a 75 estudios mensuales, con una tasa diagnóstica global del 40%. La integración del reanálisis periódico de los casos no concluyentes ha permitido incrementarla hasta un 53%. Además, la estrategia de exoma completo junto al uso de plataformas colaborativas como GeneMatcher nos ha permitido diagnosticar entidades genéticas descritas recientemente y contribuir al descubrimiento de al menos 6 nuevas asociaciones genotipo-fenotipo.

Conclusiones:

Nuestra experiencia demuestra que el estudio del exoma completo es una de las mejores estrategias para el estudio de las enfermedades raras de origen genético. Su tasa diagnóstica es elevada, siendo fundamental disponer de un equipo multidisciplinar. En los casos negativos, un reanálisis posterior en que se contemplen genes de aparición reciente asociados a patología, así como nuevas presentaciones clínicas y estrategias colaborativas permite incrementar de forma considerable la tasa diagnóstica.

S08 SESIÓN COMUNICACIONES ORALES 8

Jueves, 4 de Noviembre

SALA 4 17:45 18:45

C-0023 ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON EPIRUBICINA: IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO GEN MITOCONDRIAL ASOCIADO CON RIESGO A DESARROLLAR CARDIOTOXICIDAD

Alejandro Velasco Ruiz¹; Rocío Núñez Torres¹; Guillermo Pita Macpherson¹; Hans Wildiers²; Diether Lambrechts³; Sigrid Hatse⁴; Cile Populaire⁵; Thomas Vanbrussel³; M^a Rosario Alonso Menéndez¹; Nuria Álvarez Martínez¹; Belén Herráez Crespo¹; Pilar Zamora⁶; Christof Vulsteke⁷; Teresa López Fernández⁸; Anna Gonzalez-Neira¹;

1.Unidad de Genotipado Humano-CeGen, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España;

2.Dependiente de Oncología Médica General y Centro Multidisciplinario de Mama, Hospital Universitario de Lovaina, Instituto del Cáncer de Lovaina, Lovaina, Bélgica.;

3.Laboratorio para la Genética Traslacional, Centro para la Biología del Cáncer (CCB), Instituto Flamenco para Biotecnología (VIB), 3000 Lovaina, Bélgica.;

4.Dependiente de Oncología Médica General, Hospital Universitario de Lovaina, Instituto del Cáncer de Lovaina, Lovaina, Bélgica.;

5.Dependiente de Oncología, Centro Integrado de Cáncer, AZ Maria Middelaers, Gante, Bélgica.;

6.Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.;

7.Dependiente de Imagen Molecular, Patología, Radioterapia y Oncología (MIPRO), Centro para Investigaciones Oncológicas (CORE), Universidad de Amberes, Bélgica.;

8.Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.;

Introducción y Objetivos

Las antraciclinas son una familia de antineoplásicos ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, entre otros. Sin embargo, a pesar de su eficacia y uso generalizado, presentan un efecto adverso muy preocupante, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA). Esta toxicidad llega a superar a la metástasis y las recidivas como primera causa de muerte. El principal objetivo de este estudio es la identificación de factores genéticos que contribuyan a la susceptibilidad a desarrollar este efecto adverso.

Métodos:

227 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, tratadas con epirubicina, y evaluadas cardiológicamente después de tratamiento, fueron genotipadas usando Infinium Global Screening Array, un array que contiene más de 700.000 variantes a lo largo del genoma. Mediante análisis de asociación usando regresión logística se identificaron un total de 8 variantes (p -valor inferior a 5×10^{-5}) que fueron estudiadas en nuestra cohorte de replicación (123 nuevas pacientes de mama tratadas con epirubicina).

Resultados:

El estudio realizado ha permitido la identificación, y posterior validación, de una variante reguladora que afecta la expresión de un gen componente clave de la expresión génica y la replicación mitocondrial. Este gen tiene un papel crucial en el proceso de biogénesis y mantenimiento de una sana población mitocondrial en la célula, encontrando además que el alelo asociado al riesgo disminuye la expresión de este gen en tejido cardíaco.

Conclusiones:

Nuestro resultado reafirma el ya conocido importante papel que juega la mitocondria en la CIA; debido, no solo a su relación con las antraciclinas, si también a su gran importancia en el cardiomiocito. Este nuevo gen, junto a los ya descritos, permitirá discriminar de una forma más efectiva aquellas pacientes con mayor riesgo a desarrollar CIA, lo cual supondrá un claro beneficio para el manejo clínico de las mismas.

C-0097 PROYECTO NAGENCOL: MEDICINA GENÓMICA APLICADA A LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Maria Apellaniz Ruiz¹; Mónica Arasanz Armengol¹; Luna Delgado de Mora¹; Iranzu González Borja¹; Alberto Mailló²; María Miranda³; Steve Laurie Oscar Teijido⁴; Gonzalo Etayo Nagore¹; Sergi Beltran⁵; David Gomez-Cabrero²; Juan José Beloqui Lizaso⁶; Ángel Alonso³; Juan Pablo Martínez de Esteban⁷; Ander Ernaga Lorea⁷;

1.Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed - Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España;

2.Unidad de Bioinformática Traslacional, Navarrabiomed, - Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España;

3.Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed - Complejo Hospitalario de Navarra - Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España;

4.Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica-Centre de Regulació Genòmica (CNAG-CRG), Barcelona, Cataluña, España;

5.Àrea Sistemes Distribuïdes, NASERTIC, Pamplona, Navarra, España; Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica-Centre de Regulació Genòmica (CNAG-CRG), Barcelona, Cataluña, España;

6.Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España;

7.Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España;

Introducción y Objetivos

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes (prevalencia 1:250). Está caracterizada por niveles plasmáticos elevados de colesterol-LDL (c-LDL) y confiere un mayor riesgo a desarrollar eventos cardiovasculares prematuros. Se asocia principalmente a mutaciones patogénicas en LDLR, APOB o PCSK9, pero también puede presentar una etiología poligénica. El diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, mejoran la supervivencia libre de eventos cardiovasculares. Sin embargo, esta enfermedad permanece infradiagnosticada e infratratada. Objetivo: Personalizar el diagnóstico y manejo de HF mediante el uso de datos genómicos, clínicos y de estilo de vida, para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Métodos:

Se ha secuenciado el genoma completo de 360 pacientes con niveles de c-LDL > 190 mg/dl y edad < 65 años, utilizando ADN genómico. Se han analizado variantes genéticas en 43 genes asociados a HF y dislipidemias, score de riesgo poligénico (SRP) y marcadores farmacogenéticos de respuesta a estatinas, entre otros.

Resultados:

En el análisis preliminar de 226 genomas detectamos mutaciones patogénicas en LDLR o APOB (causa monogénica) en un 36% de los pacientes, y un SRP alto (causa poligénica) en un 32%. También identificamos mutaciones patogénicas en ABCG5, ABCG8, APOA5 o APOE en 12 individuos y 14 pacientes presentaron mutación patogénica en LDLR + SRP elevado. Con respecto a variantes asociadas a respuesta/toxicidad a estatinas, el 25% de los individuos portaban LpA-rs3798220 o LpA-rs10455872, y un 31% SLC01B1- rs4149056.

Conclusiones:

La secuenciación del genoma ha permitido identificar alteraciones genéticas causales en el 70% de los pacientes y detectar variantes farmacogenéticas con implicación clínica en el tratamiento con estatinas en un 46%. Este proyecto ayudará al diagnóstico y manejo de pacientes con HF, y además nos permitirá investigar el papel de variantes estructurales, alteraciones en regiones no-codificantes, identificar nuevos genes asociados a HF y detectar alelos de riesgo cardiovascular que permitan estratificar a los pacientes.

C-0106 CARACTERIZACIÓN DE LA VARIABILIDAD FARMACOGENÉTICA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Rocío Núñez Torres¹; María Peña-Chilet²; Guillermo Pita Macpherson¹; Jorge Zamora¹; Joaquín Dopazo²; Anna Gonzalez-Neira¹;

1. Centro de Genotipado Humano (CEGEN), Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España;

2. *Clinical Bioinformatics Area, Fundación Progreso y Salud (FPS), Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, Bioinformatics in Rare Diseases (BiER), Center for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Sevilla, Spain;*

Introducción y Objetivos

La farmacogenética permite el manejo individualizado de los pacientes traduciéndose en una mejora de la efectividad y seguridad del tratamiento. Sin embargo, existen diferencias genéticas poblacionales que deben ser consideradas para su implementación. El objetivo del presente estudio es la determinación de las frecuencias en población española de las variantes farmacogenéticas para ser implementadas en el ámbito clínico, junto con la caracterización de la variación más rara, e incluso privada, en estos farmacogenes, para disponer de un catálogo en población española que permita explorar no solo su contribución en la respuesta a los fármacos, sino facilitar su implementación en la práctica clínica.

Métodos:

En este estudio se han incluido 2027 muestras de individuos españoles procedentes de análisis de paneles de genes, exomas y genomas, así como, 960 individuos españoles genotipados con arrays de alta densidad. Se seleccionaron un total de 19 farmacogenes categorizados como 1A por PharmaGKB para este estudio.

Resultados:

El análisis preliminar de los resultados reveló que el 99.9% de los individuos analizados poseen al menos un alelo asociado a recomendación para cambio en su pauta terapéutica. En el total de 142 variantes accionables en los 19 genes no se han encontrado diferencias significativas con las frecuencias descritas para población caucásica. Sin embargo, sí se han identificado 96 variantes raras en estos genes que podrían alterar su función. Por último, se ha realizado un análisis comparativo entre las distintas técnicas revelándose el genotipado como una adecuada opción coste-efectiva para el diagnóstico farmacogenético.

Conclusiones:

Nuestro estudio ha permitido caracterizar la variabilidad genética española en los 19 farmacogenes más importantes: (i) confirmando que todos los individuos de la población española puede verse beneficiados por la implantación del diagnóstico farmacogenético; (ii) identificando nuevas variantes raras que podrían tener un papel funcional en estos genes (iii) analizando las distintas tecnologías disponibles para el diagnóstico farmacogenético.

C-0111 NUEVOS SNPS PREDICTORES DE RESPUESTA A ANTI-TNFS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA

Sara Salvador Martín¹; Ferrán Bossacoma²; Víctor Manuel Navas-López³; Marta Velasco⁴; Lorena Magallares⁵; Ana Moreno-Álvarez⁶; Oscar Segarra⁷; Alejandro Rodríguez-Martínez⁸; Inés Loverdos⁹; Vicente Merino-Bohórquez¹⁰; José Antonio Blanca-García¹¹; Ruth García-Romero¹²; María José Fobelo¹³; Cesar Sánchez¹⁴; Luis Andrés López-Fernández¹⁴;

1. *Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España;*

2. *Fundación Sant Joan de Déu, Fundación Salut Emporada, Barcelona, España.;*

3. *Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España.;*

4. *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España;*

5. *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;*

6. *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España;*

7. *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España;*

8. *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España;*

9. *Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital de Sabadell, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Barcelona, España;*

10. *Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España;*

11. *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España;*

12. Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España;

13. Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España;

14. Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España;

Introducción y Objetivos

Hasta un 30% de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se diagnostican en pacientes menores de 18 años (EIIp). Entre un 10-40% de los pacientes no responden a esta terapia. Se han identificado algunos marcadores farmacogenéticos predictores de respuesta al tratamiento con estos fármacos. Sin embargo, el conocimiento actual es insuficiente. Por ello, el objetivo del trabajo fue identificar nuevos SNPs predictores de respuesta a largo plazo a anti-TNFs en EIIp.

Métodos:

Se seleccionaron pacientes menores de 18 años, diagnosticados con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y tratados con infliximab o adalimumab. Se seleccionaron 48 SNPs en genes que participan en la respuesta inmune y se genotiparon mediante PCR a tiempo real con sondas Kasper. Se analizó la respuesta a largo plazo a anti-TNFs (curvas Kaplan Meier). Se consideró falta de respuesta como fin del tratamiento por fracaso, incremento de los índices de actividad de la patología y/o criterio clínico.

Resultados:

Se reclutaron 209 niños de 17 hospitales de España desde marzo de 2017 a noviembre de 2018. Durante el periodo de seguimiento (hasta 10 años) 32 pacientes fracasaron a la terapia con anti-TNFs y cambiaron de tratamiento, mientras que el resto, 177 pacientes, respondieron durante el mismo periodo. De los 48 SNPs estudiados, 4 en los genes ADAM17, TLR2 y STAT4 se asociaron con respuesta a largo plazo a los anti-TNFs en enfermedad de Crohn. Además, otros 4 SNPs se asociaron a respuesta a largo plazo a anti-TNFs en colitis ulcerosa en los genes IL23R, HFE y CCNY.

Conclusiones:

Se han identificado 8 nuevos SNPs asociados a respuesta a largo plazo a infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa pediátrica. Esto podría ayudar a personalizar la terapia con estos fármacos en EIIp.

C-0117 DETECCIÓN DE CNVS EN CARDIOPATÍAS FAMILIARES MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PARALELO

Alejandro Blanco Vereá¹; Brais Piñeiro Fernández²; Rocío Gil Torres²; Eva Ramos Luis³; María Álvarez Barredo⁴; Bernardo López Abel⁵; Beatriz Sobrino Rey⁶; Jorge Amigo Lechuga⁶; Ángel Carracedo Álvarez⁷; María Brion Martínez⁴

1. Xenética Cardiovascular- Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela, España;

2. Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain.;

3. Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de Santiago;

4. Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos I;

5. Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Univ;

6. Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de Santiago de Compostela, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, Spain.;

7. Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de Santiago de Compostela, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, Spain. CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.;

Introducción y Objetivos

La secuenciación masiva en paralelo, además de ser la técnica de elección para la búsqueda de SNVs o pequeños indels en cardiopatías familiares, en los últimos años, se ha posicionado como un abordaje de elección para identificar variaciones en el número de copias (CNVs). Con la intención de buscar un método que nos permitiese identificar de forma rápida CNVs reales a partir de los resultados de la secuenciación masiva de un panel de genes asociados a cardiopatías familiares, nos planteamos reanalizar los datos de secuenciación masiva de una cohorte de individuos secuenciados en nuestro centro, con la idea de buscar posibles CNVs utilizando el software de detección de variaciones estructurales ExomeDepth.

Métodos:

Partimos de 182 individuos con sospecha o presencia confirmada de alguna cardiopatía familiar, los cuales fueron secuenciados para un panel de genes en la plataforma NextSeq™ 550 de Illumina. Utilizando el software Exome Depth se llevó a cabo la detección de CNVs en cada una de estos casos y los archivos “.bam” generados fueron revisados con el visor genómico IGV, comparando las diferencias en profundidad de lectura entre las regiones de las muestras con las CNVs y las misma regiones en muestras control.

Resultados:

Se detectaron un total de 532 CNVs que una vez priorizadas en función de su frecuencia y del factor bayesiano aportado por el Exome Depth que nos orienta sobre la probabilidad de tratarse de una CNV real, se redujeron a 39 CNVs. En base al factor bayesiano y la visualización en IGV solo consideramos 7 CNVs como potencialmente reales, de estas 7 ya hemos podido confirmar 2 con otras técnicas.

Conclusiones:

La secuenciación masiva se reafirma como una técnica de elección para la detección de CNVs en cardiopatías familiares, siempre que se lleve a cabo una adecuada metodología de priorización de las variantes estructurales detectadas.

POSTERS

Asesoramiento genético

C0011 IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN LA PÉRDIDA DEL EMBARAZO TEMPRANO EVALUADO MEDIANTE ESCALAS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y TRASTORNO POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO.

Montse Pauta Puig¹, Aida Mallorqui marcos², Antoni Borrell I Vilaseca¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). BCNatal. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

²Clinical Psychologist at Institute Clinic of Gynecology, Obstetrics and Neonatology. Clinical Health Psychology Section.

1 Introducción y Objetivos:

El objetivo del estudio es evaluar el impacto psicológico del diagnóstico etiológico en la pérdida gestacional precoz (PGP) mediante escalas de depresión, ansiedad y estrés postraumático. Además, se comparará la evolución de las 3 escalas entre mujeres a las que se les proporcionó un diagnóstico citogenético causante de PGP (grupo A) y a las que no (grupo B).

2 Métodos:

A las mujeres afectas de PGP se les envió una evaluación consistente en 2 escalas 1 semana después del diagnóstico de PGP. Las mismas participantes rellenaron la misma evaluación 1 semana después de la consulta con el asesor genético, (1 mes después de la pérdida gestacional). Cada evaluación incluyó: escala de ansiedad y depresión (HADS) y estrés postraumático (IES) y cuestionario de otras variables con el objetivo de capturar más aspectos psicológicos del impacto de la PGP.

3 Resultados:

Durante el período de estudio, 59 mujeres completaron la primera encuesta. Entre ellas, 25 (45%) recibieron un informe con una anomalía cromosómica después de la biopsia de vellosidades coriónicas explicando el motivo de PGP (grupo A). Al comparar los estados de ansiedad, depresión y sintomatología de estrés postraumático (IES) al inicio y en el tiempo 1, se encontró una disminución estadísticamente significativa en todas las variables evaluadas, $p < 0,001$ en el grupo A. Por el contrario, las mujeres sin confirmación de anomalía genética (grupo B) no mostraron diferencias significativas entre tiempos a nivel de ansiedad ni de estrés postraumático.

4 Conclusiones:

A las mujeres que se les informó de un hallazgo de anomalía cromosómica causante de su pérdida mostraron una disminución en las puntuaciones de ansiedad, depresión y estrés postraumático estadísticamente significativas en comparación con las que no se encontró causa.

C0034 DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LOS CRITERIOS DE DERIVACIÓN DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A LOS SERVICIOS DE GENÉTICA CLÍNICA

Ismael Ejarque Doménech¹, Ana María García Rodríguez², Isabel Chirivella González³, María Teresa Martínez Martínez⁴, Sixto García-Miñaur Rica⁵, Purificación Marín Reina⁶, Sara Álvarez de Andrés⁷, Juan José Tellería Orriols⁸

¹Centro de Salud de Benetúser., , Benetúser, España

²Centro de Salud Delicias I Valladolid Oeste, Valladolid, España.

³Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia - INCLIVA, Valencia, España.

⁴Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia - INCLIVA, Valencia, España.

⁵Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

⁶Dismorfología y Asesoramiento Genético, Servicio de Neonatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

⁷NIMGenetics, Madrid, España.

⁸Consulta de Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

1 Introducción y Objetivos:

El médico de familia y el pediatra de Atención Primaria (AP) son quienes mejor conocen la historia personal y familiar de cada paciente. Es necesario que estos profesionales de AP sepan cuándo, cómo y dónde derivar sus pacientes con patología genética o hereditaria al servicio de genética clínica correspondiente. El objetivo de este trabajo es crear un consenso sobre cuáles son estos criterios de derivación a nivel nacional.

2 Métodos:

Se ha revisado la literatura vigente y se ha utilizado la opinión experta de representantes de las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Asociación Española de Genética Humana, Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Oncología Médica.

3 Resultados:

Se han definido tres grupos principales con sus criterios de derivación correspondientes: edad infantil, edad adulta y agregaciones familiares de cáncer.

4 Conclusiones:

Este documento facilita a los profesionales de AP la tarea de derivar pacientes con patología genética o hereditaria a los servicios de genética clínica para su adecuado asesoramiento y estudio genético.

C0063 CONDRODISPLASIA PUNCTATA DOMINANTE LIGADA AL X EN PACIENTE ADULTO

ADRIAN BRAVO GOMEZ¹, CESAR RODRIGUEZ HERNANDEZ², ELENA LLORENTE MARTIN¹, ANGIELYS ELIMER ZAMORA TRILLO¹, MARIA ASUNCION ENRIQUE GALLEGO¹, MARTA DE LA FUENTE DE LA FUENTE¹, LUIS FERNANDO RUIZ FERNANDEZ¹, MARIA ASUNCION ORERA CLEMENTE²

¹HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, , MADRID, ESPAÑA

²SERVICIO DE GENETICA, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, MADRID, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

La condrodisplasia punctata es un síndrome displásico caracterizado por la presencia de calcificaciones puntiformes en grandes articulaciones. La condrodisplasia punctata tipo 2 (CDPX2) presenta una herencia dominante ligada a X, con una prevalencia de 1/400.000 nacimientos, expresividad variable y siendo mujeres el 95% de las pacientes. Presentamos un caso de una mujer de 24 años en estudio por ictiosis cutánea, xerosis, descamación, escoliosis, alopecia cicatricial aislada, braquidactilia, atrofia cribiforme en manos y cataratas unilateral, con sospecha de condrodisplasia punctata. Tiene una hija de 4 años y refiere un aborto en semana 12.

2 Métodos:

Se realiza secuenciación de panel con los genes AGPS, ARSE, EBP, GNAPT, PEX7, PRPH2, RDH5, RHO y RLB1.

3 Resultados:

Se identifica variante patogénica del gen EBP: c.451C>T, p.Gln151*, diagnóstica de CDPX2.

La CDPX2 es debida a mutaciones en el gen EBP situado en el cromosoma X, que codifica una proteína del mismo nombre implicada en la biosíntesis del colesterol, un componente estructural de las membranas celulares, produciendo un acúmulo de sus precursores en piel, plasma y tejidos. Sin embargo, no se conoce cómo esta alteración da lugar a las características específicas de la CDPX2.

Este tipo de herencia es rara y suele ser letal en homocigosis y hemocigosis, por eso este tipo de parejas suelen tener menos hijos varones.

Como asesoramiento genético, se explica a la paciente que en siguientes gestaciones se puede realizar diagnóstico prenatal, dadas las consecuencias que este síndrome puede acarrear a la descendencia, especialmente en varones. Se recomienda realizar estudio de la variante identificada en su madre y su hija.

4 Conclusiones:

Presentamos un caso de diagnóstico CDPX2 en una mujer de 24 años que ya ha tenido dos gestaciones sin asesoramiento genético adecuado hasta el momento. El caso ilustra las consecuencias del desconocimiento generalizado de las patologías genéticas raras y las consecuencias que conllevan.

C0093 IMPACTO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA COMUNICACIÓN INTRAFAMILIAR EN FAMILIAS CON MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

Núria Capdevila Atienza¹, Neus Baena Díez², Juan Pablo Trujillo Quintero¹, Miriam Guitart Feliubadaló², Anna Ruiz Nel.lo², Nino Spataro², Laura Guillemon Toran³

¹Unidad de Genética Clínica, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

²Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España.

³Centro de Especialidades Médicas, Servicio de Cardiología, Corporación Sanitària ParcTaulí, Sabadell, España.

1 Introducción y Objetivos:

Analizar la transmisión de la comunicación intrafamiliar tras la implementación de la unidad de miocardiopatía hipertrófica familiar en la que se ofrece asesoramiento genético pretest y postest de forma sistemática a todos los casos índice.

2 Métodos:

A través del árbol genealógico se determinan los potenciales familiares a riesgo de un caso índice con resultado positivo. Se valora el porcentaje de familiares de primer grado que solicitan consulta tras la entrega del informe y las recomendaciones de estudio familiar.

Se considera una buena comunicación familiar cuando el 50% de los familiares a riesgo solicitan consulta de asesoramiento genético (AG), mientras que una mala comunicación familiar se detecta cuando pasados al menos tres meses no ha solicitado consulta un mínimo del 50% de los familiares de primer grado a riesgo.

3 Resultados:

De las 9 familias incluidas, 6 de ellas han mostrado una buena transmisión de la comunicación familiar. En tres familias ha habido transmisión de la información a todos los familiares a riesgo, en dos se ha informado al 88% y en una al 50%, mientras que en tres no se informó a ningún familiar.

En las familias con transmisión parcial se observó que en todas ellas se informó al 100% de la descendencia.

En la familia nº5 pese a que ninguno de los familiares de primer grado solicitó consulta, el 80% de los familiares de segundo grado han accedido a AG con el informe del caso índice.

4 Conclusiones:

Se recomienda consulta específica de AG para el empoderamiento del caso índice ya que facilita la transmisión en la comunicación intrafamiliar.

En caso de una transmisión parcial es más probable que se informe sólo a los descendientes.

Se recomienda la entrega de informes escritos ya que facilitan el acceso a la atención a familiares de primer y de segundo grado.

C0108 ALTA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE WILSON EN LA ISLA DE GRAN CANARIA: DISCREPANCIA ENTRE LAS HISTORIAS CLÍNICAS, LOS REGISTROS Y LA FRECUENCIA DE PORTADORES

Antonio Tugores Cester¹, Pascual Lorente-Arencibia², Luis García-Villarreal³, Rafaela González-Montelongo⁴, Luis A. Rubio-Rodríguez⁵, Carlos Flores⁶, Paloma Garay Sánchez⁷, Tanausú de la Cruz Martín⁸, Milagros Santana Verano⁹, Francisco Rodríguez Esparragón¹⁰, Juana N Benitez Reyes¹¹, Fernando Fernández-Fuertes¹¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de GC, ES

²Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

³Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

⁴Genomics Division, Instituto Tecnológico y de Energías Renovables (ITER), Santa Cruz de Tenerife, ES

⁵Genomics Division, Instituto Tecnológico y de Energías Renovables (ITER), Santa Cruz de Tenerife, ES

⁶Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, ES

⁷Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

⁸Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

⁹Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

¹⁰Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Las Palmas de GC, ES

¹¹Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de GC, ES

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson (EW) es complejo y, en muchos casos, tardío, con graves consecuencias para los pacientes. Ya que un tratamiento farmacológico precoz previene las manifestaciones de la enfermedad, es crucial conocer la prevalencia para proponer un cribado preventivo.

2 Métodos:

La mutación endémica p.Leu708Pro en *ATP7B* se detectó en 1661 individuos con ancestros de la isla de Gran Canaria (GC) y una muestra representativa del archipiélago. Se analizaron también exomas y genomas de 851 individuos de ascendencia canaria, 236 de ellos de GC.

3 Resultados:

Se detectaron 38 portadores de la mutación p.Leu708Pro, todos de GC, lo que supone una frecuencia de portadores de 0,02. Como este alelo supone el 55% de los encontrados en pacientes de GC (72/129), estimamos que los otros estarían representados de igual forma en la población general, a una frecuencia de 0,016, siendo el total de 0,036, por lo que 1 en 3.139 habitantes de GC serían portadores de 2 alelos mutantes para *ATP7B*. El análisis de exomas y genomas reveló que 1 en 20 es portador en GC, por lo que 1 en 1.550 estaría afectado. La frecuencia estimada en el resto del archipiélago fué de 1/39, por lo que 1 en 5.985 estaría afectado.

4 Conclusiones:

(i) El número de portadores predice prevalencias muy superiores a las conocidas por registros, lo que sugiere que la EW está infradiagnosticada (ii) es posible que homocigotos para ciertas mutaciones puedan permanecer ocultos debido a la baja penetrancia de las mismas, con poca o ninguna sintomatología (iii) al plantear el coste eficacia de un cribado poblacional deberíamos pensar en clave regional o local, no nacional ni siquiera autonómico (iv) las estrategias de cribado deberán tener en cuenta la gran heterogeneidad de mutaciones presentes en los pacientes y en la población general.

C0120 FRECUENCIA Y ACCIONABILIDAD DE VARIANTES PATOGENICAS EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER IDENTIFICADAS COMO HALLAZGOS SECUNDARIOS EN EL ANÁLISIS DE EXOMAS CLÍNICOS.

Estela Carrasco Lopez¹, Sara Torres Esquius², Marta Codina Sola³, M^oIrene Valenzuela Palafox³, Orland Diez Gibert⁴, Constantino Sabado Alvarez⁵, Lucas Moreno Martín Retortillo⁵, Judith Balmaña Gelpí¹

¹Hospital Valle Hebrón, cancer hereditario, Barcelona, Espanya

²Unidad de Genética Clínica del Cáncer, Departamento de Oncología Médica, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelon

³Área de Genética Clínica, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

⁴Laboratorio de Oncogenética, Área de Genética Clínica y Molecular, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

⁵Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación de exoma es una técnica recientemente implementada en el estudio etiológico de pacientes con discapacidad intelectual y/o malformaciones. En este análisis se ofrece la opción de identificar adicionalmente alteraciones genéticas no relacionadas con la sospecha diagnóstica, son los hallazgos secundarios (HS). Las recomendaciones de ACMG 2017 incluyen analizar adicionalmente 59 genes, y algunos de ellos de susceptibilidad al cáncer (GSC). Nuestro objetivo fue analizar la frecuencia de HS en GSC y su accionabilidad clínica

2 Métodos:

Se incluyeron 533 pacientes mayoritariamente pediátricos en los que se solicitó exoma por retraso psicomotor o síndrome neurológico no filiado y aceptaron recibir los HS. A los identificados con una alteración patogénica en un GSC se indicó el estudio en familiares.

3 Resultados:

La frecuencia de HS en GSC fue del 11/533 (2%) identificándolos en 6 genes; *BRCA2* (3), *BRCA1* (1), *SDHB* (2), *PMS2* (3), *MLH1* (1), y *RAD51C* (1). En el 81% no había historia oncológica familiar sugestiva. En 6/7 (86%) menores se identificó una alteración en un GSC de aparición en la vida adulta. De 42 estudios predictivos en familiares, 18 fueron portadores (43%). Se inició detección precoz de cáncer en 22 portadores, diagnosticando tumores en un 18%. Un cáncer de mama en una mujer de 74 años en la primera mamografía post-estudio; 3 paragangliomas: dos en dos mujeres sanas de 35 y 56 años (ambos localizados) y otro en un niño de 10 años (multifocal). Por último se resecaron dos pólipos en la primera colonoscopia de una portadora.

4 Conclusiones:

Se han identificado HS en GSC en el 2% de los exomas solicitados. La comunicación de HS en exomas pediátricos desvela alteraciones en GSC de aparición en la vida adulta, pero a su vez, ha permitido que el 75% de los individuos a los que se les diagnosticó un tumor, este fuese en estadio precoz.

C0221 PREFERENCIAS DEL PACIENTE EN EL MODELO DE VISITA DE ASESORAMIENTO POST ESTUDIO GENÉTICO DURANTE LA COVID-19

Esther Darder Bernabeu¹, Roser Lleuger Pujol², Silvia Iglesias Casals³, Ares Solanes Cabús⁴, Judith Sanz Buxo⁵, Mónica Salinas Masdeu⁶, Joan Brunet Vidal⁷, Àngel Izquierdo Font⁷, Angela Velasco Gonzalez⁷

¹Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, Instituto de Investigación Biomédica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España.

²Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona, España.

³Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

⁴Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

⁵Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia Badalona, Barcelona, España.

⁶Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

⁷Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, Instituto de Investigación Biomédica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España.

1 Introducción y Objetivos:

Las restricciones de la actividad asistencial presencial por la COVID-19 han acelerado la introducción de la atención telemática. Durante el periodo de marzo a setiembre de 2020, nuestra unidad de consejo genético optó mayoritariamente por la atención telefónica manteniendo la visita presencial en el asesoramiento pre-estudio (Pre-Test). Pasado ese periodo, se reinició la actividad presencial al 50% de ocupación de las consultas como medida de prevención ante la COVID-19. Nuestro centro amplió el tipo de atención telemática añadiendo la videollamada, de manera que nuestra unidad optó por dar a elegir al paciente el modelo de visita de asesoramiento post estudio genético (Post-Test): presencial, telefónica o mediante videollamada.

Objetivo: Conocer las preferencias del modelo de visita Post-Test escogido por nuestros pacientes. Establecer relación entre sexo, edad o tipo de estudio (completo o de portadores) y la modalidad escogida.

2 Métodos:

Estudio descriptivo del tipo de visita Post-Test escogido durante el periodo de setiembre de 2020 a junio de 2021. Análisis de las variables edad, sexo y tipo de estudio según la modalidad escogida mediante estadística descriptiva y la prueba Chi-Cuadrado.

3 Resultados:

El 60,2% (231/384) de los pacientes escogieron la modalidad telefónica, el 28,4% (109/384) la presencial y el 11,5% (44/384) fueron videollamadas. El 63,8% (245/384) fueron por estudios completos y el 72,1% (277/384) fueron mujeres, la mayoría entre los 49 y 50 años. No se observaron diferencias significativas entre el tipo de estudio genético ($p=0.174$), sexo ($p=0.212$) ni edad ($p=0.212$).

4 Conclusiones:

La visita telemática ha sido la modalidad mayormente escogida entre nuestros pacientes durante la COVID-19, independientemente del sexo, edad o tipo de estudio. Es necesario dotar al asesor genético de habilidades en telemedicina para mejorar el asesoramiento en nuestros pacientes para este tipo de visita. Son necesarios estudios adicionales para valorar el grado de satisfacción de las diferentes modalidades de visita.

C0256 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ASESORAMIENTO Y ESTUDIO GENÉTICO DE INDIVIDUOS SANOS DE FAMILIAS CON SOSPECHA DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO (CMOH)

Consol López San Martín¹, Adrian Moreno Ruíz¹, Nuria Calvo Verges¹, Pablo Gallardo Melo², Berta Martín Culell², Eva Jiménez Cerda¹, Carla Sola Sahun¹, Rosa Alfonso Ruíz¹, Alexandra Gisbert-Beamud³, Nuria Cliville Santano³, Mónica Cornet Ciurana³, Laura Alias Andrea³, Adriana Lasa Laborda³, Teresa Ramon y Cajal Asensio¹

¹Consulta de Cáncer Familiar. Servicio de Oncología Médica, Hospital Sant Pau, Barcelona, España.

²Servicio de Oncología Médica, Hospital Sant Pau, Barcelona, España.

³Servicio de Genética, Hospital Sant Pau, Barcelona, España.

1 Introducción y Objetivos:

En la práctica clínica, el estudio de individuos con sospecha de CMOH se indica cuando la probabilidad de mutación (PM) es $\geq 10\%$. Pese a la priorización del estudio en afectados, en ocasiones no existen candidatos vivos.

Caracterización de individuos seleccionados para estudio en nuestro centro y análisis del impacto del resultado.

2 Métodos:

Estudio observacional de una cohorte consecutiva de individuos sanos seleccionados por historia familiar, asesorados y estudiados en HSP entre 05/2016-07/2021. Estimación de riesgo de cáncer y PM mediante el modelo de predicción BOADICEA(v.5). Análisis descriptivo de frecuencias.

3 Resultados:

Se estudiaron 52(49 mujeres) individuos sanos con sospecha de CMOH. Veintidós consultaron por iniciativa propia, 29 fueron remitidos para optimizar manejo preventivo y 1 pre-valoración de opciones reproductivas. En 4 mujeres, el riesgo de cáncer era alto(>30%), en 35 moderado(17-30%) y en 10 bajo(<10%). Catorce(27%) individuos no seguían cribado. Entre las mujeres con riesgo alto/moderado, sólo 14(35%) seguían mamografía y 1, resonancia mamaria anual). La mediana de PM fue 10,28%(2,2-47,1). Diecinueve(36%) casos tenían $PM \geq 10\%$. Se identificaron 9 variantes patogénicas/probablemente patogénicas(5BRCA1/2, 1CHEK2, 1PALB2, 1RAD51D, 1TP53) y 7 VUS. La tasa de detección fue 17%. Dos portadores BRCA1/PALB2 tenían una $PM < 10\%$. Dos mujeres con riesgo basal alto cambiaron a moderado y 3, de moderado a alto riesgo. En 29(55%) individuos el resultado modificó el cribado previo. En 8(16%) mujeres, el resultado justificó la resonancia mamaria y en 7(14%) la consideración de mastectomía preventiva. Cuarenta y cuatro estudios directos en familiares confirmaron 22 portadores tributarios de cribado de alto riesgo.

4 Conclusiones:

El estudio genético permite ajustar el riesgo y manejo preventivo de una proporción elevada de individuos sanos con sospecha de CMOH. En nuestra experiencia, la selección de individuos a partir de una $PM \geq 10\%$ es subóptima. La validación de resultados en una serie más amplia de individuos refinará la utilidad clínica del estudio genético de esta población.

C0268 IMPACTO DE LA FIGURA DEL ASESOR GENÉTICO EN EL COMITÉ MOLECULAR DE TUMORES (CMT): DEL ESTUDIO TUMORAL AL GERMINAL

Ángela Velasco Gonzalez¹, Mónica Salinas Masdeu², Ares Solanes Cabus³, Joaquim Bosch Barrera. ⁴, Enric Carcenero Costa⁵, Ernest Nadal Alforja⁶, Elia Sais Girona⁷, Alexandre Teule Vega⁸, Marta Pineda Riu⁹, Daniel Azuara García¹⁰, Gloria Oliveras Serrat¹¹, Esther Darder Bernabeu¹², Sílvia Iglesias Casals¹³, Conxi Lazaro García. ¹⁴, Joan Brunet Vidal. ¹⁵

¹Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Hospital Dr.Josep Trueta .Girona.España

²Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet del Llobregat. España

³Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España

⁴Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Dr.Josep Trueta. Girona. España

⁵Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España

⁶Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet del Llobregat. España

⁷Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Dr.Josep Trueta. Girona. España

⁸Programa de Cáncer Hereditario. Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat. España

⁹Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet de Llobregat. España

¹⁰Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet de Llobregat. España

¹¹Biología Molecular- Anatomía Patológica. Institut Català d'Oncologia.-Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. España

¹²Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Hospital Dr.Josep Trueta .Girona. España

¹³Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet del Llobregat. España

¹⁴Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet de Llobregat. España

¹⁵Unidad de Consejo Genético. Programa de Cáncer Hereditario. Institut Català d'Oncologia Hospitalet de Llobregat. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona i Germans Trias i Pujol. Badalona. España

1 Introducción y Objetivos:

Introducción

El progreso en la investigación biomédica ha abierto la puerta a líneas de tratamiento basadas en las características moleculares del tumor: la oncología de precisión. Este nuevo paradigma requiere de un trabajo multidisciplinar, desde el diagnóstico a la interpretación de los resultados de los estudios genéticos tumorales y la valoración para realizar o no el estudio germinal. En este contexto nacen los CMT, comités multidisciplinares que incluyen oncólogos, genetistas, patólogos, bioinformáticos... En los centros de nuestra institución se ha apostado por incluir al asesor genético como el profesional responsable de facilitar este proceso al paciente y a la familia.

Objetivo:

Identificar el beneficio de incorporar la figura del asesor genético en los CMT y su repercusión en el asesoramiento genético de las familias.

2 Métodos:

Revisión retrospectiva (octubre 2020-junio 2021) de los casos presentados en los que se identificó una mutación tumoral patogénica y cumplían criterios ESMO para recomendar estudio germinal (Mandelker et al. Ann Oncol 2019). Valoración del riesgo, asesoramiento y estudio genético en el probando y sus familiares.

3 Resultados:

El 9,7% (8/82) de los casos presentados cumplían criterios ESMO (3 BRCA1, 3 BRCA2, 1 MSH2 y 1 PMS2) confirmándose la variante patogénica en el 37,5% de los probandos (3/8, 2 BRCA1 y 1 BRCA2) Se asesoraron el 94,7% (18/19) de los familiares de primer grado a riesgo (rango/familia 2-13). Se estudiaron todos ellos, identificándose 5 portadores y 10 no portadores (3 resultados pendientes)

4 Conclusiones:

La incorporación del asesor genético en los CMT contribuye en una mejora de la traslación al paciente de los resultados tumorales con posible impacto en línea germinal y facilita la realización de estudios pre-sintomáticos, mejorando el empoderamiento del paciente y la familia, fomentando la toma de decisiones informadas e incrementando el estudio familiar en cascada.

C0278 LA MUTACIÓN C.68_69DEL EN EL GEN BRCA1 Y EL IMPACTO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN POBLACIÓN DE ETNIA GITANA DE NUESTRA ZONA DE INFLUENCIA

Ares Solanes Cabús¹, Elia Grau Garcés², Mònica Salinas Masdeu³, Sílvia Iglesias Casals⁴, Ángela Velasco González⁵, Esther Darder Bernabeu⁶, Roser Lleuger Pujol⁷, Jesús del Valle Domínguez⁸, Lidia Feliubadaló Elorza⁹, Paula Rofes Terron¹⁰, Àlex Teulé Vega¹¹, Carmen Castillo Manzano¹², Conxi Lázaro García¹³, Joan Brunet Vidal¹⁴, Matilde Navarro García¹⁵

¹Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

²Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

³Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

⁴Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

⁵Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Trueta, Girona, España

⁶Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Trueta, Girona, España

⁷Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, España

⁸Laboratorio de diagnóstico molecular, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

⁹Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

¹⁰Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

¹¹Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

¹²Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

¹³Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, l'Hospitalet de Llobregat, España

¹⁴Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Trueta, Girona, España

¹⁵Unidad de Consejo Genético, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

1 Introducción y Objetivos:

Mutaciones germinales en los genes *BRCA* se asocian a cáncer de mama/ovario hereditario. La mutación patogénica c.68_69del en el gen *BRCA1* es fundadora en personas de origen judío askenazi (frecuencia 0.9%). En etnia gitana la incidencia es desconocida.

Objetivos:

- Conocer la frecuencia y origen étnico de los pacientes con la variante c.68_69del en el gen *BRCA1* registrados en nuestra institución (1999-2020).
- Mejorar el acceso de los pacientes de etnia gitana al test genético.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de 1345 pacientes de 465 familias con variantes patogénicas/probablemente patogénicas en *BRCA1* de nuestro registro de actividad e identificación de las familias con mutación c.68_69del, posteriormente contactadas telefónicamente para conocer su origen étnico.

En familias de etnia gitana se revisaron los estudios realizados entre 1999-2013 y los posteriores a esa fecha, cuando se implementó un plan de acción mediante revisión bibliográfica, centralización de visitas con un profesional de referencia, identificación de candidatos al test, creación de un documento de autocita para familiares y sensibilización de profesionales derivadores.

3 Resultados:

Se han identificado 154/1345 (11.45%) portadores de la mutación c.68_68del (138 estudiados y 16 portadores obligados) pertenecientes a 38/465 (8.17%) familias con mutaciones en el gen *BRCA1*. 9/38 (23.7%) son de etnia gitana, detectándose 44/154 (28.5%) portadores de dicha mutación, 9 probandos (4 antes del 2014 y 5 después), 31 positivos y 4 portadores obligados.

En estas familias, se han realizado 62 estudios directos, 31 positivos y 31 negativos, con un promedio de ≈ 7 (0-21) por familia. De los 62 estudios predictivos, 5 fueron realizados entre 1999-2013, y 57 del 2014-2020, ≈ 11 veces más en la mitad de tiempo.

4 Conclusiones:

La frecuencia de la mutación c.68_69del podría ser mayor en la población de etnia gitana.

El conocimiento de sus características culturales y la implementación de un modelo de asesoramiento genético adaptado podrían mejorar el cribado genético y la prevención en dicha población.

C0280 COMO MEJORAR EL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN NUESTROS PACIENTES CON SÍNDROME DE COWDEN : GRUPOS FOCALES.

MONICA SALINAS MASDEU¹, OLIVIA GARCIA CABRERA², ARES SOLANES CABÚS¹, ROSER LLEUGER PUJOL¹, ANGELA VELASCO GONZALEZ¹, ESTER DARDER BERNABEU¹, ALEXANDRE TEULÉ VEGA¹, NURIA DUEÑAS CID¹, MATILDE NAVARRO GARCIA¹, JESUS DEL VALLE DOMÍNGUEZ³, MIREIA MENÉNDEZ VILÀ³, EVA TORNERO PÉREZ³, CONXI LÁZARO GARCIA³, JOAN BRUNET VIDAL¹, SILVIA IGLESIAS CASALS¹

¹Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario del Institut Català d'Oncologia.

²Unidad de Psico-oncología, Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia

³Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Institut Català d'Oncologia.

1 Introducción y Objetivos:

De los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, el síndrome de Cowden (SC) es el más frecuente entre los minoritarios, su incidencia es 1/200000-1/250000. Presenta herencia autosómica dominante y es causado por mutaciones en el gen *PTEN*, siendo un 10-47% de "novo". Se asocia a lesiones mucocutáneas hamartomatosas, pólipos gastrointestinales, patología tiroidea, macrocefalia e incremento de riesgo de cáncer de mama y endometrio, entre otros.

Debido a su baja incidencia y su elevada variabilidad clínica, existe un conocimiento limitado sobre las manifestaciones clínicas asociadas, y las necesidades psico-emocionales, dificultando el asesoramiento genético de estos individuos.

OBJETIVO:

Conocer las necesidades psico-emocionales reales de los pacientes con SC, mejorando así el proceso de asesoramiento genético en éstos.

2 Métodos:

Creación de un grupo focal con individuos portadores de mutaciones patogénicas en el gen *PTEN*, siguiendo las directrices de la "guía conceptual y metodología de Jazmine Escobar y Franci Ivonne Bonilla"

En nuestra unidad disponemos de 8 familias con SC, con un total de 11 individuos afectados. Se invitó a participar mediante contacto telefónico a 8 individuos, pertenecientes a diferentes familias.

Realización del grupo focal día 23/09/2021, formato presencial.

3 Resultados:

De la muestra total aceptaron 6 individuos. El 50% (3/3) eran mujeres, con una edad media de 49 años. El 66% (4/6) son casos de "novo", 2/6 con historia familiar de SC. Y únicamente el 16% (1/6) de ellos tenían descendencia, libres de enfermedad.

En el momento actual no disponemos de los datos finales del estudio, estos serán presentados en trabajo final.

4 Conclusiones:

Los resultados del grupo focal obtenidos nos permitirán adquirir los conocimientos necesarios para la realización de un asesoramiento genético personalizado y ajustado a las necesidades reales de los individuos con SC.

Confiamos que mejorará el conocimiento de la figura del asesor genético, así como potenciar el empoderamiento de las personas diagnosticadas de SC.

C0392 CREACIÓN DE LA SECCIÓN DE ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER DE LA SEAGEN

Judith Sanz Buxo¹, Esther Darder Bernabeu², Mónica Salinas Masdeu³, Adrià López Fernández⁴, Estela Carrasco López⁵, Silvia Iglesias Casals⁶, Ares Solanes Cabús⁷, Anna Vallmajor Fita⁸, Consol López Sanmartín⁹, Elia Grau Garces¹⁰, Teresa Ocaña Bombardó¹¹, Lorena Moreno Calle¹², Carmen Yagüe Muñoz¹³, Monica Salvat Casas¹⁴, Marta Castells Zaragoza¹⁵

¹Unidad de Asesoramiento Genético, Servicio de Oncología Médica, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, España.

²Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, Instituto de Investigación Biomédica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España

³Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

⁴Grupo de Genética del Cáncer Hereditario, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron - VHIO, Barcelona. España.

⁵Grupo de Genética del Cáncer Hereditario, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron - VHIO. Barcelona. España.

⁶Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario. Instituto Catalán de Oncología. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. España.

⁷Unidad de Consejo Genético, Programa de Cáncer Hereditario Instituto Catalán de Oncología. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. España.

⁸Unidad de Consejo Genético, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Lleida. España.

⁹Consulta de Cáncer Familiar. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

¹⁰Unidad de Consejo Genético. Hospital Clínic. Barcelona. España.

¹¹Unidad de Consejo Genético. Hospital Clínic. Barcelona. España.

¹²Unidad de Consejo Genético. Hospital Clínic. Barcelona. España.

¹³Unidad de Cáncer Hereditario. Consorcio Sanitari de Terrasa, Corporació Sanitaria Parc Taulí. Barcelona. España.

¹⁴Unidad de Consejo Genético. Hospital Sant Joan de Reus. Reus. España.

¹⁵Unidad de Consejo Genético. Parc de Salut Mar. Barcelona. España. En nombre de todos los miembros de la sección Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Asesoramiento Genético (SeaGen).

1 Introducción y Objetivos:

Los continuos avances científico-tecnológicos en el campo del cáncer hereditario han generado la necesidad en los asesores genéticos de aunar esfuerzos y compartir conocimientos, con el objetivo de mejorar el complejo proceso de asesoramiento genético (AG) en este ámbito. La revisión de la creación de la sección de AG especializada en el cáncer hereditario permitirá optimizar su funcionamiento y futuros resultados.

2 Métodos:

Estudio descriptivo del proceso de creación de una sección especializada en cáncer hereditario en la Sociedad Española de Asesoramiento Genético (SEAGen).

3 Resultados:

Durante el período 2015-2021 se han reunido asesores genéticos del campo del cáncer hereditario en Cataluña para compartir diversos aspectos del AG. En el primer año, reuniones informales pusieron en evidencia el beneficio de las mismas. En la segunda fase, se formalizaron encuentros presenciales regulares con la participación de todos los asesores de unidades de cáncer hereditario de los hospitales públicos de Cataluña. Durante 4 años se han repasado tanto aspectos funcionales como científicos del AG a través de la revisión comentada de artículos y su posterior debate, sesiones monográficas, elaboración de documentos internos y trípticos para los pacientes, y el diseño de proyectos de investigación, entre los principales. Desde principios de 2021, última fase del proceso, y tras la elaboración consensuada por el grupo de un documento estatutario, la Junta de la SEAGen aprueba la creación de la Sección de Asesoramiento Genético en Cáncer.

4 Conclusiones:

La reciente creación en la SEAGen de la Sección especializada en cáncer hereditario surge de un proceso gradual de crecimiento y organización colectiva, que ha fomentado la unificación e intercambio de conocimientos y recursos, la formación continuada y la creación de proyectos de investigación. Las Secciones especializadas de AG pueden ser una oportunidad para fomentar la formación específica continuada, generar proyectos de investigación multicéntricos y mejorar el AG de personas-familias con patologías genéticas.

Bioinformática Clínica

C0082 IMPORTANCIA DE LA INTEGRACIÓN DE CNVS EN EL ANÁLISIS DEL EXOMA COMPLETO: RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA EN UNA COHORTE DE MÁS DE 3000 PACIENTES.

Rubén Pérez De la Fuente, Jose Miguel Lezana Rosales, Ana Arteché López, Carmen Palma Milla, Irene Gómez Manjón, María José Gómez Rodríguez, Juan Francisco Quesada Espinosa, María Teresa Sánchez Calvin, Alexandra Juárez Rufián, Olalla Sierra Tomill, Patricia Ramos Góme¹, Josefina Adalid Ruíz, María Isabel Arranz Can³, Laura Domínguez Alons, Marta Moreno García

Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

1 Introducción y Objetivos:

Las variaciones en el número de copias (CNVs) se definen como una ganancia o una pérdida de material genético respecto al genoma de referencia y pueden abarcar desde cientos hasta millones de pares de bases. Las técnicas convencionales de secuenciación no permiten detectar este tipo de alteraciones, no obstante mediante NGS existen múltiples herramientas capaces de identificar CNVs. El objetivo de este trabajo es determinar la mejora diagnóstica en nuestros estudios de exoma completo (WES) mediante el abordaje de CNVs.

2 Métodos:

Se realizó secuenciación del exoma completo (WES) en 3350 pacientes. Priorización de variantes mediante el uso de paneles virtuales de genes y/o términos HPO considerando el fenotipo del paciente. En la detección de CNVs se utilizó la herramienta *ExomeDepth*, la cual genera una línea base de cobertura por exón empleando un *pool* de muestras "control". La cobertura por exón de la muestra problema se compara con cada uno de las coberturas de los exones de la línea base. Estas variaciones significativas fueron anotadas con *AnnotSV*. Las CNVs informadas han sido confirmadas mediante técnicas alternativas según su tamaño, localización y disponibilidad comercial.

3 Resultados:

De 907 casos diagnosticados (27%), 53 de ellos fueron CNVs causales (5.8%) y 4 no concluyentes. Las 57 CNVs reportadas: 72% son deleciones, 23% duplicaciones y un 5% alteraciones estructurales complejas (deleción/duplicación). Se han identificado CNVs que comprenden desde un solo exón (138 pb) hasta aneuploidías cromosómicas completas.

4 Conclusiones:

Las CNVs son una causa significativa de enfermedad genética. En nuestra cohorte de pacientes supusieron el 5,8% de las alteraciones causales detectadas. El análisis bioinformático permitió detectar desde CNVs muy pequeñas hasta alteraciones cromosómicas no equilibradas. 3 CNVs fueron recurrentes, presentes en 2 o más pacientes. Por último, cabe señalar la importancia del abordaje bioinformático para este tipo de alteraciones.

C0096 DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA DE ANÁLISIS DE DATOS DE SECUENCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO PARA LA PRIORIZACIÓN DE VARIANTES EN NUEVOS GENES DE DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

Elena Fernández Suárez¹, María González del Pozo², Nereida Bravo Gil³, Cristina Méndez Vidal⁴, Marta Martín Sánchez⁵, Enrique Rodríguez de la Rúa⁶, María José Morillo Sánchez⁷, Salud Borrego⁸, Guillermo Antiñolo⁹

¹UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España

²UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

³UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

⁴UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

⁵UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

⁶UGC Oftalmología, H.U. Virgen Macarena, Sevilla, España. Retics Oftared, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

⁷UGC Oftalmología, H.U. Virgen Macarena, Sevilla, España.

⁸UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

⁹UGC Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción, Instituto de Biomedicina de Sevilla, H.U. Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico genético de las distrofias hereditarias de retina (DHR) sigue suponiendo un reto, y aunque la secuenciación del genoma completo (WGS) tiene un gran potencial en el diagnóstico molecular, la ausencia de estrategias de análisis estandarizadas dificulta su aplicación en la práctica clínica. Nuestro objetivo es definir un flujo de trabajo para el análisis de datos de WGS que permita la identificación de nuevos genes/variantes asociadas con las DHR.

2 Métodos:

Este estudio comprende 429 individuos fenotipados divididos en tres cohortes: i) la cohorte de entrenamiento compuesta por 209 pacientes con DHR diagnosticados genéticamente que se usó para llevar a cabo un estudio estadístico comparativo de 13 predictores de patogenicidad, la redefinición de sus puntos de corte y el diseño del algoritmo; ii) la cohorte de validación compuesta por 50 pacientes adicionales con DHR, 109 con cáncer hereditario y 47 con enfermedades neurológicas que se empleó para determinar la combinación óptima de predictores y evaluar el carácter traslacional del algoritmo; y iii) la cohorte experimental compuesta por 14 individuos pertenecientes a 7 familias de DHR sin diagnóstico genético, cuyos datos de WGS se analizaron aplicando el flujo de trabajo optimizado.

3 Resultados:

La combinación de las herramientas CADDv1.6, MAPP, Grantham y SIFT resultó ser la mejor aproximación de filtrado de variantes obteniendo porcentajes de validación ~90% para todas las patologías analizadas. El uso de puntos de corte personalizados ha permitido reducir el porcentaje de variantes que deben ser revisadas manualmente en un 84,62%. La aplicación de nuestro algoritmo en la cohorte experimental nos está permitiendo identificar variantes en genes candidatos actualmente en estudio.

4 Conclusiones:

Dada la falta de consenso en el uso de elementos clave en el filtrado de variantes como son las herramientas de predicción, ofrecemos una estrategia traslacional para la priorización de datos de WGS, esencial para el avance de la medicina personalizada.

C0169 UNA BASE DE DATOS DE FRECUENCIAS ALÉLICAS

Ionut-Florin Iancu, Lorena de la Fuente, Gonzalo Núñez-Moreno, Almudena Ávila-Fernandez, María José Trujillo-Tiebas, Rosa Riveiro-Álvarez, Berta Almoguera, Inmaculada Martín-Mérida, Raquel Romero, Marta Del Pozo-Valero, Irene Perea-Romero, Alejandra Damián-Verd², Marta Cortón Pablo Mínguez, Carmen Ayuso

Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La introducción de las técnicas de secuenciación masiva en el diagnóstico genético de enfermedades raras ha permitido avances en el conocimiento molecular de estas patologías, así como el acceso a mapas generales de su variabilidad genética. El **objetivo** principal de este trabajo es generar una base de datos de frecuencias alélicas de una cohorte heterogénea de enfermedades genéticas que ayude al diagnóstico de patologías concretas y al descubrimiento de nuevas variantes y genes implicados. Demostramos sus capacidades aplicadas a las distrofias hereditarias de retina (DHR).

2 Métodos:

Se han seleccionado retrospectivamente 5705 casos índice con diferentes patologías genéticas y muestras secuenciadas mediante dos tipos de exomas clínicos, TSO de Illumina y CES de Sophia-Genetics, ambos con ~4500 genes. Para la subcohorte de DHR (N=1787) se calculó la frecuencia alélica de todas las variantes. Una subcohorte formada por el resto de patologías menos las oculares (N=3531) se utilizó para calcular pseudocontroles específicos de DHR.

3 Resultados:

La base de datos cuenta con ~1.5 millones de variantes únicas. De la comparación de la distribución de las frecuencias alélicas en casos de DHR con pseudocontroles, obtenemos ~20.000 variantes enriquecidas en DHR. Por otro lado, analizando el espectro mutacional de la cohorte de DHR, comparando casos resueltos con no resueltos, se han detectado 10 genes con fenotipo ocular, que podrían ayudar a caracterizar casos, como por ejemplo el gen *ADAMTSL4*, que ha permitido caracterizar parcialmente un caso de DHR. Este recurso también ha permitido calcular la frecuencia en portadores de los genes más prevalentes de DHR: *ABCA4* (~7%) o *USH2A* (~3%).

4 Conclusiones:

La generación de una base de datos de frecuencias específica de una cohorte ha demostrado ser un recurso muy útil para el diagnóstico, tanto como criterio para filtrar y priorizar variantes, así como para la búsqueda de nuevas variantes causales y nuevos genes candidatos.

C0186 IMPACTO ESPECÍFICO EN EL PERFIL MICROARN DE CMSP EN PACIENTES VIH TRAS DIFERENTES EXPOSICIONES AL VHC

Daniel Valle Millares¹, Óscar Brochado-Kith², Luz Martín-Carbonero³, Lourdes Domínguez⁴, Pablo Ryan⁵, Ignacio De los Santos⁶, Sara De la Fuente⁷, Juan M Castro-Álvarez⁸, María Lagarde⁹, Jesús Troya¹⁰, Celia Crespo-Bermejo¹¹, Violeta Lara-Aguilar¹², María Á Jiménez-Sousa¹³, Verónica Briz¹⁴, Amanda Fernández-Rodríguez¹⁵

¹Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España

²Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España

³Instituto de Investigación Sanitaria Hospital de la Paz (IdiPAZ), Madrid, España

⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

⁶Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁷Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

⁸Instituto de Investigación Sanitaria Hospital de la Paz (IdiPAZ), Madrid, España

⁹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12), Madrid España

¹⁰Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

¹¹Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España

¹²Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España

¹³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España,

¹⁴Laboratorio de Referencia e Investigación en Hepatitis Víricas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España

¹⁵Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda España, Departamento de Medicina, Universidad Alfonso X el Sabio, Villanueva de la Cañada, España

1 Introducción y Objetivos:

Pese a ser hepatotropo, el VHC infecta también células mononucleares de sangre periférica (CMSP), dónde coexiste con el VIH en pacientes coinfectados VIH/VHC. Los microARNs celulares son esenciales para el ciclo viral de ambos virus y la regulación de la respuesta inmune del hospedador. Nuestro objetivo fue analizar el impacto de la distinta exposición al VHC sobre el perfil de expresión microARN de CMSP en pacientes VIH+.

2 Métodos:

Se secuenció masivamente los microARNs de CMSP de 117 pacientes VIH+: 45 con infección crónica por VHC (VIH+/VHC+), 36 que eliminaron el VHC espontáneamente (VIH+/VHC-) y 36 sin evidencias de infección previa por VHC (VIH-). Treinta y dos individuos sanos fueron empleados como grupo control. La identificación de microARNs se realizó mediante miRDeep2 y el análisis de microARNs expresados diferencialmente entre los 3 grupos VIH con respecto al grupo control se realizó mediante modelos generalizados de efectos fijos. Adicionalmente, se evaluaron los posibles genes diana desregulados y rutas alteradas utilizando test estadísticos de enriquecimiento.

3 Resultados:

El grupo VIH+/VHC+ mostró 153 microARNs desregulados con dianas en 66 genes que representan rutas relacionadas con infección y la ruta de señalización PI3K, principalmente. El grupo VIH+/VHC- mostró 169 microARNs desregulados que pueden modular 27 genes, involucrados en 11 rutas metabólicas, destacando las relacionadas con cáncer. El grupo VIH- mostró 153 microARNs que regulan genes relacionados con rutas de infección por VIH y señalización de HIF, entre otras. Además, se observó una huella de desregulación del perfil microARN específica para cada grupo.

4 Conclusiones:

La exposición al VHC crónica o tras una resolución espontánea en pacientes VIH+ provoca una fuerte perturbación en el perfil de expresión microARN en relación al grupo control y distinta de la observada en pacientes VIH+, identificando un perfil de exposición único en cada caso.

C0190 NUEVOS ABORDAJES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES MINORITARIAS: PERSPECTIVAS DE FUTURO.

GUERAU FERNANDEZ ISERN, Dèlia Yubero, Judith Armstrong

Servei de Medicina Genètica i Molecular, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Con la introducción en el diagnóstico clínico de enfermedades minoritarias de tecnologías de secuenciación masiva (NGS) se ha aumentado significativamente la capacidad de resolución de pacientes previamente no diagnosticados. Aproximadamente un 50% de pacientes que padecen un desorden genético mendeliano son diagnosticados mediante técnicas NGS, pero un elevado porcentaje de pacientes aun padecen lo que se conoce como odisea

diagnóstica. Así mismo, el estudio de exomas o genomas en el contexto clínico ha incrementado la aparición de variantes de significado incierto aumentando la complejidad en la evaluación de variantes. En este estudio exploramos la necesidad y las dificultades de establecer un abordaje a nivel multiómico a fin de incrementar la tasa diagnóstica en enfermedades minoritarias.

2 Métodos:

Se han analizado a nivel genómico, mediante la secuenciación del panel TruSightOne expanded (Illumina), aproximadamente 2500 pacientes. Las variantes con baja frecuencia poblacional se han valorado por impacto a nivel gen/proteína y se ha evaluado su conservación. Así mismo se han identificado los datos a nivel transcriptómico y proteico que se podrían utilizar en un abordaje multiómico de los genes incluidos en el panel.

3 Resultados:

La mediana de mutaciones únicas en genes incluidos en el panel son de 150. En genes con menor capacidad para aceptar cambios genéticos se pueden identificar aproximadamente unas 50 mutaciones únicas. Los valores de conservación se correlacionan con las variantes categorizadas con impacto elevado y con variantes reportadas como causantes de patología. Para implementar una estrategia multiómica se detectan deficiencias en estructuras proteicas PDB.

4 Conclusiones:

El elevado porcentaje de pacientes con enfermedades minoritarias no diagnosticados visibiliza la obligación de incorporar nuevas estrategias de análisis. En este estudio expresamos la necesidad de implantar un abordaje multiómico y la exigencia de avanzar en la integración de datos transcriptómicos y proteicos a nivel asistencial.

C0213 UNA EVALUACIÓN DE PIPELINES BIOINFORMÁTICAS COMO GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE REANÁLISIS QUE PERMITE EL INCREMENTO DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES GENÉTICAS

Raquel Romero Fernandez, Lorena de la Fuente, Marta Del Pozo-Valero, Rosa Riveiro-Álvarez, María José Trujillo-Tiebas, Inmaculada Martín-Mérida, Almudena Ávila-Fernández, onut-Florin Iancu, Irene Perea-Romero, Gonzalo Núñez-Moreno, Alejandra Damián-Verd¹, Berta Almoguera, Marta Cortón, Carmen Ayuso, Pablo Mínguez

Instituto de Investigación Sanitaria- Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM)

1 Introducción y Objetivos:

El exoma clínico (CES) se ha consolidado como una primera prueba diagnóstica para enfermedades genéticas por su versatilidad, ya que cubre la mayoría de los genes conocidos causantes de enfermedades mendelianas. El rendimiento diagnóstico del CES es de aproximadamente 30-50%, sin embargo, aunque la variante causal se encuentra a menudo en el material secuenciado puede no ser detectada por diversos motivos como limitaciones en métodos analíticos o vacíos en bases de datos. Un reanálisis sistemático de casos negativos utilizando algoritmos de análisis actualizados podría aumentar el rendimiento diagnóstico.

2 Métodos:

Hemos utilizado 3 cohortes: General (n=4212), Cáncer (n=614) y Cardio-genética (n=128), para comparar la eficiencia de un protocolo bioinformático propio (FJD-pipeline) con los protocolos comerciales (Illumina y Sophia Genetics). Se ha evaluado la eficacia de la FJD-pipeline para detectar las variantes causales de casos positivos. Finalmente, se han reanalizado una selección de casos negativos utilizando Priorr, un programa gráfico propio de filtrado y priorización.

3 Resultados:

La FJD-pipeline demuestra un rendimiento superior en la detección de INDELS y de variantes no exónicas. Nuestra pipeline además detecta la variante causal en el 99.74% de los casos analizados. El incremento diagnóstico del reanálisis para las cohortes de Cáncer y Cardiogenética resultó ser un 2.5% y un 3.5%, respectivamente, y un 4.4%

para la cohorte general. En este estudio, se ha conseguido un aumento en el rendimiento diagnóstico de enfermedades mendelianas gracias al reanálisis sistemático de casos negativos.

4 Conclusiones:

Estos resultados abren la puerta a la implementación del reanálisis de casos negativos como una herramienta diagnóstica más en los servicios de genética.

C0227 ANÁLISIS MECANÍSTICO PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA VARIACIÓN GENÓMICA EN UNA COHORTE DE ENFERMEDADES MENTALES ENOD

Ana M Pérez Gutiérrez¹, Rosario Carmona², Beatriz Morte³, Joaquín Dopazo⁴, María Peña Chilet⁵

¹ Área de Bioinformática Clínica, Fundación Progreso y Salud (FPS)

² Área de Bioinformática Clínica, Fundación Progreso y Salud (FPS)

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER

⁴ Área de Bioinformática Clínica, Fundación Progreso y Salud (FPS)

⁵ Área de Bioinformática Clínica, Fundación Progreso y Salud (FPS)

1 Introducción y Objetivos:

La falta de diagnóstico en pacientes con enfermedades raras (ER) mentales exige explorar nuevos enfoques para la detección de variantes diagnósticas. Un enfoque mecanístico, en el que se analizan las variantes de un individuo en su conjunto y contexto funcional, podría ayudar a detectar nuevas variantes diagnósticas en estos pacientes.

2 Métodos:

Siguiendo un diseño caso/control se partió de las variantes genómicas de 407 individuos sanos obtenidas de CSVS (<http://csvs.babelomics.org/>) y de 226 individuos con ERs mentales de los programas NAGEN y EnoD. Se seleccionaron aquellas con mayor impacto funcional potencial y se determinaron los genes contenedores de las mismas. Se simuló el impacto funcional de estos sobre datos de expresión de GTEx de tejido cerebral mediante knockouts in silico según el perfil mutacional de cada individuo. Se usó el algoritmo 'hipathia' para computar el nivel de actividad de 1098 circuitos contenidos en las rutas de señalización (KEGG), seleccionando aquellos con actividad significativamente diferente en los perfiles mutacionales pertenecientes a casos.

3 Resultados:

Obtuvimos 172 mecanismos funcionales diferencialmente afectados en estos perfiles, relacionados principalmente con funciones celulares como adhesión celular, transporte de iones o regulación de ritmos biológicos. También detectamos aquellos genes con mayor impacto funcional in silico sobre los circuitos diferencialmente afectados en casos, permitiendo proponer mecanismos funcionales alterados en las enfermedades mentales, así como aquellos genes implicados con un mayor impacto.

4 Conclusiones:

Este análisis proporciona nueva información relevante a la hora de establecer un diagnóstico en este heterogéneo y complicado grupo de pacientes con enfermedades mentales. Además esta metodología proporciona un enfoque mecanístico y funcional a la hora de priorizar variantes candidatas en pacientes que no han sido diagnosticados con los criterios de priorización actualmente empleados.

C0260 CHIP-INSPECTOR: UNA HERRAMIENTA BIOINFORMÁTICA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOPOYESIS CLONAL DE POTENCIAL INDETERMINADO

Jorge de la Barrera¹, Miriam Díez-Díez², Enrique Vázquez³, Ana Quintas⁴, María A Zuriaga⁵, Domingo A Pascual-Figal⁶, Antoni Bayes-Genis⁷, Vicente Andrés⁸, Ana Dopazo⁹, Jose Javier Fuster¹⁰, Fatima Sanchez Cabo¹¹

¹Unidad de Bioinformática, CNIC, Madrid, España

²Fisiopatología Hematovascular, CNIC, Madrid, España

³Unidad de Genómica, CNIC, Madrid, España

⁴Unidad de Genómica, CNIC, Madrid, España

⁵Fisiopatología Hematovascular, CNIC, Madrid, España

⁶Departamento de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

⁷Instituto del corazón, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁸Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética, CNIC, Madrid, España

⁹Unidad de Genómica, CNIC, Madrid, España

¹⁰Fisiopatología Hematovascular, CNIC, Madrid, España

¹¹CNIC, , Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La hematopoyesis clonal causada por mutaciones somáticas en células hematopoyéticas, *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP)*, ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular muy importante, independiente de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, su estudio se ve limitado por la falta de herramientas bioinformáticas que permitan la identificación de variantes somáticas a frecuencias alélicas bajas (1-2%).

2 Métodos:

CHIP-Inspector es una herramienta bioinformática para la identificación, a partir de datos de secuenciación masiva de mutaciones somáticas a baja frecuencia potencialmente casuales de CHIP. En particular, CHIP-Inspector permite: 1) Gestionar cohortes para estudios de casos / control y longitudinales; 2) establecer controles de calidad de las muestras y del proceso de preparación de librerías y posterior secuenciación; 3) ejecutar en un clúster de computación la pipeline de análisis para la identificación de mutaciones somáticas incluso a fracciones alélicas inferiores al 1%; 4) realizar análisis de asociación para un outcome determinado. Así mismo CHIP-Inspector proporcionará una base de datos con variantes curadas potencialmente causales de CHIP, identificadas a partir de la literatura y de nuestros estudios.

3 Resultados:

CHIP-Inspector se ha utilizado ya para analizar más de 2000 muestras de DNA de participantes de estudios prospectivos, con el fin de determinar la asociación de CHIP con la aterosclerosis subclínica y su progresión. Así mismo hemos utilizado CHIP-inspector para estudiar la asociación entre CHIP y la progresión de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

4 Conclusiones:

La identificación de individuos con CHIP puede tener implicaciones importantes en el manejo clínico de las patologías cardiovasculares. CHIP-Inspector ofrece todas las funcionalidades necesarias para la identificación de variantes somáticas a baja frecuencia a partir de datos de secuenciación. Gracias a su interfaz web, CHIP-Inspector podrá ser utilizado no sólo por bioinformáticos clínicos sino también por genetistas, clínicos y otros profesionales del entorno sanitario.

C0334 FLUJO DE ANÁLISIS DE DATOS DE EXPRESIÓN APLICADO AL ANÁLISIS DE ENFERMEDADES RARAS CON EXPHUNTER SUITE

José Córdoba-Caballero¹, **María Elena Rojano Rivera**², Pedro Seoane-Zonjic³, Álvaro Parés-Aguilar⁴, Juan Antonio García Ranea⁵, James Richard Perkins⁶

¹Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga, España

²Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga, e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga, e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), España.

⁴Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga, e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), España.

⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Málaga, e Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), España.

1 Introducción y Objetivos:

En los últimos años, los avances en las tecnologías de secuenciación del ARN y la disminución de su coste económico han permitido su uso como herramienta de apoyo al diagnóstico clínico de pacientes con enfermedades genéticas raras. Esto ha favorecido el desarrollo de herramientas para llevar a cabo el análisis de datos de expresión a través de los cuales conocer qué genes se expresan ante determinadas condiciones. Sin embargo, muchas veces es difícil seleccionar las herramientas con las cuales llevar a cabo el procesamiento de estos datos, retrasando el diagnóstico de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un flujo de trabajo para el análisis de datos RNA-seq y miRNA-seq de forma automatizada para su uso en diagnóstico clínico.

2 Métodos:

Hemos desarrollado un flujo de trabajo para analizar datos de RNA-seq y miRNA-seq de forma sencilla y rápida, a partir de los archivos brutos de secuenciación, efectuando la limpieza y mapeo de las lecturas hasta el análisis de expresión diferencial, co-expresión y enriquecimiento funcional con el paquete de R ExpHunter Suite, el cual integra varios métodos para la detección de genes expresados diferencialmente.

3 Resultados:

Actualmente nuestro grupo de investigación colabora activamente con distintos grupos de investigación para el análisis de datos de transcriptómica de enfermedades raras, incluyendo la enfermedad de Lafora, el síndrome de Brugada, la deficiencia de la coenzima Q10 o el trastorno congénito de la N-glicosilación (PMM2-CDG), entre otras. El flujo de trabajo está desarrollado para tener resultados de análisis de datos RNA-seq así como detección de miRNA en cuestión de horas, sirviendo como herramienta de apoyo al diagnóstico temprano de enfermedades raras.

4 Conclusiones:

El flujo de trabajo permite de una forma directa y sencilla la caracterización de los factores moleculares implicados en el desarrollo de numerosas enfermedades raras, favoreciendo su interpretación para un correcto diagnóstico.

C0368 SCALANGS: SIMULATED CALCULATOR APPLICATION IN NGS. HERRAMIENTA BIOINFORMÁTICA PARA LA SIMULACIÓN, GESTIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS EN EXPERIMENTOS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Carlos Rodríguez Antolin, Marco Gattell

Terapias experimentales y biomarcadores en cáncer, Instituto de investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación masiva ha revolucionado multitud de disciplinas entre las que se encuentran la salud, la biotecnología o la industria farmacéutica. A pesar de su uso cada vez más rutinario, es una tecnología costosa y sofisticada. La capacidad de crear simulaciones antes de ejecutar estos experimentos es clave para la optimización y el ahorro presupuestario. SCALANGs pretende resolver este problema de una manera fácil, intuitiva y totalmente personalizable a través de una herramienta web.

2 Métodos:

SCALANGs está disponible en <https://scalangs.com> como una aplicación web donde realizar infinidad de simulaciones replicando sus condiciones experimentales. Cuando se obtiene la simulación que mejor abarque los

objetivos deseados, genera un informe sobre el que sustentar la idoneidad de llevar a cabo el experimento de secuenciación genómica bajo dichas condiciones simuladas.

3 Resultados:

- Optimización experimental y presupuestaria:

Estas simulaciones facilitan la elección correcta tanto de los reactivos y secuenciadores disponibles actualmente en el mercado, como de las variables técnicas que afectan al desarrollo del experimento, para así conseguir los resultados deseados con las mejores especificaciones técnicas y el menor gasto económico posible.

- Mejora y refinamiento técnico:

La replicación en la herramienta web de los experimentos previamente ejecutados permite comparar el resultado de la simulación frente al resultado real ya obtenido. De esta forma podrán detectarse los puntos del protocolo que requieran un refinamiento o mejora.

- Cálculos presupuestarios:

SCALANgS permite realizar simulaciones presupuestarias para calcular el gasto que supondría llevar a cabo el estudio bajo ciertas variables experimentales que pueden ser controladas por el usuario en todo momento.

4 Conclusiones:

La herramienta web SCALANgS permite predecir los resultados que se obtendrán en estudios de secuenciación masiva mediante la ejecución de simulaciones experimentales. Así, permite elegir la mejor combinación de todas las disponibles y diseñar el experimento para asegurar el éxito del objetivo planteado con el mayor ahorro económico posible.

C0371 BEACON V2: AN OPEN STANDARD FOR FEDERATED DISCOVERY OF GENOMIC DATA

Manuel Rueda¹, **Claudia Vasallo**², **Babita Singh**³, **Roberto Ariosa**⁴, **Sabela de la Torre**⁵, **Lauren A. Fromont**⁶, **Arcadi Navarro**⁷, **Jordi Rambla**⁸

¹Centre for Genomic Regulation, , Barcelona, Spain

²Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

³Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

⁴Centre for Genomic Regulation, Barcelona, Spain

⁵Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

⁶Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

⁷Universitat Pompeu Fabra and Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

⁸Centre for Genomic Regulation, Barcelona Spain

1 Introducción y Objetivos:

Beacon is a **protocol** established by the Global Alliance for Genomics and Health initiative (**GA4GH**) that defines an open standard for federated discovery of genomic data in biomedical research and clinical applications.

2 Métodos:

The current version of the protocol is **v2** and consists of two components, the **framework** and the **model**. The framework contains the format for requests and responses, whereas the model contains the data structure (schemas) for the biological data. The overall function of these components is to provide the instructions to design a **REST API** (REpresentational State Transfer Application Programming Interface) with **OpenAPI Specification** (OAS). The OAS defines a standard, language-agnostic interface that is used by software developers to implement REST APIs.

3 Resultados:

If a research center wants to implement (or “light”) a Beacon v2, two elements are needed. First, an **internal database** where the biological data are stored, Second, a **REST API** that serves as an interface to the database and allows for performing intra-center and inter-center (i.e., Beacon network) queries.

To facilitate Beacon v2 adoption, **ELIXIR** organization has been funding the development of a **Beacon Reference Implementation (BRI)**. Developed at the **Center for Genomic Regulation (CRG)**, the BRI is an open source Linux-based software package that allows lighting up a Beacon *out-of-the-box*. The BRI includes a web interface, the Beacon query engine, and an entry-level database. It also includes an example dataset and a tool for loading variant (from VCF files) and phenotype data into the database. The BRI is conceived as a customizable solution, delivered with a basic configuration.

4 Conclusiones:

In this communication we will describe the components of Beacon v2 and provide details on the ELIXIR Beacon Reference Implementation. The communication is oriented towards bioinformaticians/developers or researchers interested in implementing Beacon v2 in their centers.

C0373 ESTUDIO COMPARATIVO DE HERRAMIENTAS PARA LA DETERMINACIÓN DE EVENTOS ABERRANTES DE SPLICING EN RNA-SEQ CON FINES DIAGNÓSTICOS

Angela del Pozo¹, **Carlos Rodríguez-Antolín**², **Ruben Martín Arenas**³, **Álvaro González Rocafort**⁴, **Mario Solís**⁵, **Beatriz Ruz**⁶, **Luis García Guereta**⁷, **Luis Fernández García-Moya**⁸, **Elena Vallespin**⁹

¹INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, CIBERER. Madrid. España.

²INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz. Madrid. España.

³Genycell Biotech España. Madrid. España

⁴Cirugía Cardíaca Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

⁵INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz. Madrid. España.

⁶INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz. Madrid, España.

⁷Cirugía Cardíaca Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

⁸INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz. Madrid, España.

⁹INGEMM. Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, CIBERER. Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

En los últimos 5 años, el uso de RNA-Seq para diagnóstico ha experimentado un gran desarrollo mediante la determinación de eventos de *splicing* aberrantes, su impacto en la expresión de genes y la determinación de la expresión específica de alelo en ciertas variantes. La cuantificación de estos rasgos, junto con los estudios de DNA-Seq tradicionales, permiten establecer la causalidad en variantes que afectan tanto a el *splicing* como a la regulación de genes.

Sin embargo, las herramientas bioinformáticas desarrolladas hasta la fecha, necesitan ser estudiadas en profundidad para conocer su rendimiento, reproducibilidad y escalabilidad de modo que se pueda asegurar su validez analítica en entornos clínicos.

2 Métodos:

Las herramientas *FRASER*, *leafcutterMD* y *SPOT* han sido estudiadas en un conjunto de muestras de miocardio izquierdo de 8 pacientes pediátricos sometidos a trasplante de corazón y con sospecha de alteración genética. En 4 de ellos se dispone de estudio previo del panel de genes CardioMass. Así mismo se ha utilizado un conjunto de control de 266 muestras de ventrículo izquierdo del consorcio GTEX.

Se han estudiado las herramientas en varios contextos desde análisis dirigido en un conjunto de genes hasta transcriptoma completo. A su vez, se ha estudiado A)la reproducibilidad de los resultados entre contextos, B)concordancia entre réplicas técnicas, C)solape entre herramientas y D)convergencia/estrategia de optimización de cada algoritmo.

3 Resultados:

Se observa la reproducibilidad total de cada herramienta independientemente del conjunto diana a estudiar. FRASER muestra el comportamiento más inestable de las 3 herramientas. La estrategia de conteo de lecturas aplicada se muestra como un aspecto muy relevante si se quiere maximizar la concordancia entre herramientas, obteniendo un solape pobre cuando los conteos se realizan conforme a la especificación de cada una de ellas.

4 Conclusiones:

Es necesario mayor desarrollo y madurez de las herramientas así como conjuntos de referencia universales para obtener resultados robustos con fines diagnósticos.

C0375 EXPLORACIÓN TRANSCRIPTÓMICA DE LA ZONA EPILEPTÓGENA DE PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Patricia Sánchez Jiménez¹, Marcos Elizalde Horcada², Gemma Benito³, Javier Fraga⁴, Inmaculada Granero Cremades⁵, Cristina Virginia Torres⁶, María de Toledo⁷, Paloma Pulido⁸, Marta Navas⁹, Francisco Abad Santos¹⁰, Antonio Gómez Martín¹¹, Paolo Maietta¹², María del Carmen Ovejero Benito¹³

¹NIMGenetics, Madrid, España

²Unidad de Bioinformática, Plataforma de apoyo a la investigación, Instituto de Investigaciones Sanitarias Pere Virgili (ISS-PV), Reus, Tarragona, España

³NIMGenetics, Madrid, España

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁵Departamento de Análisis Clínico, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁶Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁷Departamento de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁸Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁹Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

¹⁰Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España y CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

¹¹Área de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Investigaciones Biosanitarias (ibs-GRANADA), Granada, España y Grupo de Investigación en Salud Ambiental e Infancia, EASP, Granada, España

¹²NIMGenetics, Madrid, España

¹³Departamento de Farmacología y Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, Alcorcón, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La epilepsia farmacorresistente afecta al 30% de los pacientes con epilepsia y presenta una mayor prevalencia en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT). En estos pacientes, una opción terapéutica muy eficaz es la resección quirúrgica de la zona epileptógena. Para entender los mecanismos de la farmacorresistencia, hemos llevado a cabo una exploración transcriptómica de la zona epileptógena de estos pacientes.

2 Métodos:

Realizamos un estudio de RNA-seq total en 82 muestras de ARN de hipocampo en FFPE: 46 pacientes con ELT farmacorresistente sometidos a neurocirugía (HUP) y 36 controles de donantes post-mortem (biobancos de: Navarrabiomed, IMIB, IDIBAPS, HUPHM). Las librerías fueron secuenciadas a una profundidad media de 100M de lecturas totales (100pb pareadas) en la plataforma NovaSeq™ 6000 (Illumina) y las secuencias alineadas frente al genoma de referencia GRCh37/hg19. Los genes diferencialmente expresados (DEGs) se generaron contrastando los patrones de expresión de los pacientes con ELT farmacorresistente y los de los controles. Validamos los genes con mayor expresión diferencial mediante RT-qPCR.

3 Resultados:

Los genes diferencialmente expresados significativos aplicando la corrección para múltiples ensayos FDR fueron 8773 ($p < 0,05$): 3959 estaban sobre-expresados y 4774 reprimidos. Podemos destacar: *TNFRSF10C*, *CPLX3*, *CRHR2*, como los más sobre-expresados y *TUBB3*, *FOXN1*, *PITX2* como los más reprimidos. Asimismo, los términos

más enriquecidos de los DEGs en ontología génica (GO) y en vías de señalización (KEGG) fueron: 24 términos GO, como regulación de la plasticidad sináptica y secreción de neurotransmisores; y 6 vías KEGG, como shigelosis y guía de axones.

4 Conclusiones:

La exploración transcriptómica de la zona epileptógena de los pacientes con ETL farmacorresistente produjo 8733 genes diferencialmente expresados. Estos resultados nos ayudan a comprender los mecanismos implicados en los procesos neuronales de la patología, contribuyendo a mejorar el conocimiento sobre la farmacorresistencia y allanan el camino hacia la búsqueda de dianas terapéuticas.

C0376 IMPLEMENTACIÓN DE UNA PLATAFORMA GENÓMICA DE CONOCIMIENTO DIRIGIDA A INCREMENTAR LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA Y LA EFICIENCIA PARA EL ANÁLISIS DE PANELES DE GENES, EXOMAS Y GENOMAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES GENÉTICAS

Francisco Salavert, Rafael Hernández de Diego, Cristian Pérez García, Daniel Sánchez Valero, Julio Martín, Roberto Alonso, Jorge Jiménez Almazán, Javier García Planells

IGENOMIX

1 Introducción y Objetivos:

La NGS forma parte de la rutina clínica para el diagnóstico genético de pacientes con enfermedades genéticas, especialmente para pacientes con enfermedades congénitas, retraso del desarrollo o discapacidad intelectual. El objetivo de este trabajo es ser capaces de discriminar, en cada paciente, aquella información clínicamente útil y con evidencia científica del resto de información, incrementando la precisión y personalización del análisis de cada paciente, reduciendo la incertidumbre diagnóstica y los hallazgos incidentales.

2 Métodos:

Esta herramienta ha sido desarrollada usando tecnologías web (Node.js y Web Components). La base de datos ha sido diseñada en MongoDB, combinando información de otras bases de datos como HPO, OMIM y Orphanet para asociar genes, fenotipos y enfermedades. También incluye estadísticas de cobertura de las regiones exónicas de los genes y de las variantes clínicamente relevantes según Clinvar y HGMD. La interfaz web ofrece toda esta información además de un editor completo de paneles de genes basado en búsquedas de fenotipos o enfermedades y un registro que permite una trazabilidad completa.

3 Resultados:

Esta plataforma permite realizar una selección personalizada de los genes y la información genómica que vamos a analizar en base a estrictos criterios clínicos, establecer asociaciones con genes y enfermedades con un diagnóstico diferencial compatible, la actualización constante de cada panel y su rationale, así como establecer un registro y trazabilidad de cada análisis personalizado con la sensibilidad y especificidad del proceso global.

4 Conclusiones:

Esta plataforma informática permite personalizar cada análisis en función de la clínica del paciente, reduciendo significativamente los tiempos de análisis, la incertidumbre de datos e incrementando su precisión diagnóstica. Además, el sistema de trazabilidad y actualización permite reanalizar cada caso en aquel momento en el que se disponga de nueva información clínicamente útil o se produzca una reclasificación significativa de la patogenidad de variantes implicadas en un fenotipo particular.

C0379 DESARROLLO DE UN ALGORITMO PARA DETECTAR LA PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD (LOH) MEDIANTE ANÁLISIS DEL EXOMA COMPLETO EN PACIENTES Y POBLACIONES CON ALTA CONSANGUINIDAD Y UTILIDAD EN LA INTERPRETACIÓN CLÍNICA

Cristian Pérez García, Daniel Sánchez Valero, Alba Velo, Eva Barroso, Gemma Cartagena, Marina Martínez Matilla, Sandra García Herrero, Javier García Planells

IGENOMIX

1 Introducción y Objetivos:

La consanguinidad es causa frecuente de incremento del riesgo de padecer enfermedades recesivas, especialmente en determinadas poblaciones. Esto se refleja en una pérdida de heterocigosidad (LOH) de regiones del genoma compartidas por ambos padres. La cantidad y longitud de LOH son reflejo del grado de parentesco y representan el nivel de endogamia de una población. El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un algoritmo que permita caracterizar las LOH mediante el análisis del exoma completo y facilitar la interpretación de aquellos casos en los que exista cierto nivel de consanguinidad.

2 Métodos:

El algoritmo desarrollado analiza y representa las frecuencias alélicas y profundidad de lectura de las variantes heterocigotas y homocigotas identificadas a partir del VCF obtenido del análisis del exoma permitiendo visualizar las regiones LOH y su extensión.

3 Resultados:

El algoritmo desarrollado se aplicó en un conjunto de 191 muestras, 75 de origen caucásico y 116 de origen árabe. Este algoritmo nos ha permitido identificar las regiones LOH de cada una de las muestras y estimar su tamaño, proporcionando una estimación del grado de consanguinidad de una determinada muestra. Además, la comparación entre las distintas poblaciones nos muestra un incremento del tamaño de las LOH, 6 veces superior en la población árabe (113Mb de media) frente a la población caucásica (18.8Mb).

4 Conclusiones:

La consanguinidad es un rasgo importante a tener en cuenta en el proceso de diagnóstico genético mediante exoma de un paciente, especialmente en determinadas poblaciones o cuando no se dispone de suficiente información clínica y familiar. Poder determinar el grado de consanguinidad e identificar aquellas regiones genómicas de pérdida de heterocigosidad puede resultar clave para el análisis y diagnóstico de pacientes afectados por enfermedades autosómicas recesivas, especialmente para la interpretación de variantes y genes de los que todavía no se dispone suficiente información científica.

Cardiogenética

C0058 BÚSQUEDA DE MODULADORES GENÉTICOS DE LA HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA

laura martínez campelo 1,2¹, Raquel Cruz 2,3², Alejandro Blanco-Verea 1,2³, Isabel Moscoso 4,7⁴, Eva Ramos-Luis 1,2⁵, Ricardo Lage 4,7⁶, María Álvarez-Barredo 1,4⁷, María Sabater-Molina 4,5⁸, Pablo Peñafiel-Verdú 4,5⁹, Juan Jiménez-Jáimez 4,6¹⁰, Moises Rodríguez-Mañero 4,8¹¹, María Brion 1,2,4¹²

¹ Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. ² Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de

² Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de Santiago de Compostela, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, Spain ³ CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³ Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. ² Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de S

⁴ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁷ Cardiology Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela and Health Research Institute, Complejo Hospitalario U

⁵ Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. ² Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de S

⁶ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁷ Cardiology Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela and Health Research Institute, Complejo Hospitalario U

⁷ Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. ⁴ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carl

⁸ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁵ Servicio de Cardiología, Laboratorio de Cardiogenética, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

⁹ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁵ Servicio de Cardiología, Laboratorio de Cardiogenética, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

¹⁰ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁶ Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

¹¹ CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁸ Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain.

¹² Xenética Cardiovascular, Instituto de investigación Sanitaria de Santiago, Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain. ² Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de S

1 Introducción y Objetivos:

En el síndrome de Brugada, canalopatía causada principalmente por variantes genéticas en el gen SCN5A, incluso dentro de la misma familia donde todos los individuos afectados comparten la misma mutación, la variación fenotípica es prominente, presentando diferentes grados de afectación. Es difícil establecer una correlación entre genotipo y fenotipo para predecir el pronóstico en cuanto a riesgo de muerte súbita, ya que los factores que modulan esta variabilidad fenotípica están aún por determinar. El objetivo de este estudio es buscar otros factores genéticos, además de la mutación causal en SCN5A, que puedan tener un efecto modulador sobre el fenotipo de Brugada.

2 Métodos:

Se seleccionaron 8 familias con variante causal en SCN5A con uno de los miembros con historial de paro cardíaco o muerte súbita. Se realizó la secuenciación del exoma completo de los 23 pacientes y se seleccionaron las variantes

no comunes entre el individuo severo y leve de cada familia. Además, se realizó un análisis a nivel de gen, KMGene, y un análisis de componentes principales, DAPC, para identificar genes y variantes, respectivamente, que contribuyan a la diferenciación entre los dos grupos fenotípicos.

3 Resultados:

No se encontró ninguna variante recurrente en varias familias y ninguna aportó suficiente evidencia para considerarla como modificador. Sin embargo, a nivel de gen y rutas encontramos genes con variantes discordantes entre el fenotipo severo y leve que podrían ser agrupados en 3 grupos: genes de fibrosis, colesterol y ritmo circadiano.

4 Conclusiones:

Nuestro estudio sugiere la contribución de varios genes para establecer el fenotipo de un individuo y destaca la posible implicación de las rutas de fibrosis, colesterol y el ritmo circadiano como posibles moduladores del fenotipo de Brugada, las dos últimas no descritas en esta enfermedad hasta la fecha.

C0068 ESTUDIO GENÉTICO DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA: RENDIMIENTO Y UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ESTUDIO DE GENES MINORITARIOS

Carmen Palma Milla¹, Juan Francisco Quesada-Espinosa², José Miguel Lezana-Rosales³, Ana Arteché-López⁴, Irene Gómez-Manjón⁵, Rubén Pérez de la Fuente⁶, María Teresa Sánchez-Calvín⁷, María José Gómez-Rodríguez⁸, Aranzazu Díaz de Bustamante Zuloeta⁹, María Teresa Darnaude Ortiz¹⁰, Belén Gil Fournier¹¹, Soraya Ramiro León¹², Patricia Ramos Gómez¹³, Olalla Sierra Tomillo¹⁴, Alexandra Juárez Rufián¹⁵, Marta Moreno-García¹⁶

¹Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

²Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre, Madrid

³Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre, Madrid

⁴Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁵Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁶Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁷Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁸Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

⁹Servicio de Genética. Hospital de Móstoles.

¹⁰Servicio de Genética. Hospital de Móstoles

¹¹Servicio de Genética. Hospital de Getafe. Madrid

¹²Servicio de Genética. Hospital de Getafe

¹³Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

¹⁴Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

¹⁵Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

¹⁶Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid

1 Introducción y Objetivos:

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la forma más frecuente de cardiopatía familiar, con prevalencia en población general de 1/500. El diagnóstico genético de MCH mediante el estudio de genes del sarcómero cardíaco tiene una importancia creciente en el manejo de estos pacientes. La implementación de las técnicas de NGS ha llevado a un incremento en el número de genes incluidos en los paneles diagnósticos.

2 Métodos:

Estudio de exoma de 130 pacientes no relacionados con diagnóstico clínico de MCH, estudiados durante 2019-2021. En un primer abordaje se analizan los genes sarcoméricos y sindrómicos con una asociación a MCH definitiva (18 genes), a continuación se analiza un panel ampliado con genes secundarios o candidatos (118 genes). El análisis incluye el estudio de CNVs.

3 Resultados:

Se ha obtenido un resultado positivo (variantes patogénicas/probablemente patogénicas, VP/VPP) en 35 pacientes (27%). La mayoría de los pacientes diagnosticados son portadores de variantes en *MYBPC3* (57%) y *MYH7* (31%). El resto de genes implicados son *TNNC1*, *GLA*, *TTR*, *PTPN11* y *TRIM63*. En *MYBPC3* predominan las variantes truncantes (79%) y *missense* en *MYH7* (100%). En general, las VP/VPP detectadas son recurrentes (89%), habiéndose detectado sólo tres VP/VPP no descritas. 3 VP se repiten en más de 3 pacientes no relacionados: c.2308+1G>A y c.2149-1G>A en el gen *MYBPC3* y p.Ala797Thr en *MYH7*. 2 pacientes fueron homocigotos para VP en los genes *TNNC1* y *MYBPC3*.

Los estudios no concluyentes, suponen un 20% del total. No se ha detectado ningún resultado positivo para CNVs.

4 Conclusiones:

Se han detectado un 27% de estudios positivos, de ellos 89% corresponden a alteraciones en genes sarcoméricos y 8% a genes sindrómicos (metabólicos, rasopatías, amiloidosis) con una asociación definitiva a MCH, menos del 3% de los diagnósticos corresponden a genes secundarios. Del total de estudios no concluyentes, un 70% de ellos son debidos a alteraciones en genes secundarios.

C0089 NUEVAS VARIANTES EN TNIP2, TRAF2 Y LA DELECCIÓN DE KDR ESTÁN IMPLICADAS EN LA PATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Natalia Gallego Zazo¹, **Shaun Pienkos**², **David Condon**³, **Alejandro Cruz Utrilla**⁴, **Nuria Ochoa Parra**⁵, **Julián Nevado Blanco**⁶, **Pedro Arias Lajara**⁷, **Spanish PAH Consortium**⁸, **Stuti Agarwal**⁹, **Hiral Patel**¹⁰, **Ananya Chakraborty**¹¹, **Pablo Lapunzina**¹², **Pilar Escribano Subias**¹³, **Vinicio de Jesús Pérez**¹⁴, **Jair Tenorio Castaño**¹⁵

¹Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

⁴Unidad de Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III (CIBERCV), Madrid, España.

⁵Unidad de Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III (CIBERCV), Madrid, España.

⁶Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network

⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

⁹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

¹⁰Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

¹¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

¹²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network

¹³Unidad de Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III (CIBERCV), Madrid, España.

¹⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EEUU.

¹⁵Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network

1 Introducción y Objetivos:

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad rara asociada con una elevada presión pulmonar que, en ausencia de tratamiento, puede desembocar en un fallo cardíaco y la muerte del paciente. Ciertas variantes genéticas aumentan la incidencia de la HAP. El objetivo fue obtener nuevas variantes candidatas a través de secuenciación completa del exoma (WES) de dos individuos con formas asociadas de HAP.

2 Métodos:

Se desarrolló un algoritmo de filtrado personalizado para la priorización de variantes obtenidas mediante WES. Para determinar el impacto de *TNIP2* y *TRAF2* en la proliferación celular, realizamos un ensayo MTS en pericitos pulmonares sanos transfectados con siRNA específico para estos genes. Para medir el efecto de su pérdida en la actividad de la vía NFκβ, medimos los niveles de Phospho-p65-NF-β en los pericitos transfectados con siRNA mediante *western immunoblotting*.

3 Resultados:

La WES permitió identificar una variante en *TNIP2*, *TRAF2* y una delección que implica 52 genes, incluyendo al *KDR*. *TNIP2* y *TRAF2* codifican proteínas que regulan la activación de la vía NFκβ. El *knockdown* de los genes reveló una actividad incrementada de la vía NFκβ en los pericitos de pulmón sanos, que se correlacionó con un incremento significativo de la actividad proliferativa. Las variantes en *KDR* se han descrito previamente en HAP asociada a enfermedad pulmonar intersticial pero hasta donde sabemos, no se han descrito CNVs que incluyan al *KDR* en pacientes con HAP.

4 Conclusiones:

Hemos identificado variante en *TNIP2*, *TRAF2* y una delección que incluye el *KDR*. Los resultados sugieren que la pérdida de función de *TNIP2* y *TRAF2* promueve un remodelado vascular a través de una hiperactivación de la vía de señalización NFκβ, no obstante, la delección de *KDR* puede jugar también un papel en la manifestación clínica, sugiriendo un modelo de herencia digénico asociado con el fenotipo de la HAP.

C0145 APLICACIÓN DE UN PANEL DE SECUENCIACIÓN MASIVA DE DISEÑO PROPIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Pedro Arias Lajara¹, Jair Antonio Tenorio Castaño², Ignacio Hernández González³, Natalia Gallego Zazo⁴, Carmen Pérez Olivares⁵, Nuria Ochoa Parra⁶, Elena Granda⁷, Gonzalo Gómez Acebo⁸, Mauro Lago Docampo⁹, Julián Palomino Doza¹⁰, Manuel López Mesenguer¹¹, María Jesús del Cerro¹², Spanish PAH Consortium¹³, Diana Valverde¹⁴, Pablo Lapunzina¹⁵, Pilar Escribano Subías¹⁶

¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

³Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

⁴Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

⁵Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

⁶Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

⁹Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Universidad de Vigo, Vigo, España. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

¹⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), ISCIII, Madrid, España. Unidad de Miocardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

¹¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

¹²Unidad de Cardiología Pediátrica y de Cardiopatías Congénitas de Adultos, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

¹³Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

¹⁴Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Universidad de Vigo, Vigo, España. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

¹⁵Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España. ITHACA, European Reference Network on Rare Congeni

¹⁶Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), ISCIII, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad poco frecuente, con una etiología variable y cuyo diagnóstico se basa en parámetros hemodinámicos evaluados mediante cateterismo cardíaco. El estudio genético de esta enfermedad ha permitido describir variantes implicadas en su aparición y genes de susceptibilidad. No obstante, la clasificación actual basada en características clínicas no refleja el perfil genético subyacente de estos grupos. Nuestro objetivo ha sido realizar el diagnóstico genético de pacientes con HAP tanto de formas idiopáticas y hereditarias como de otras formas asociadas.

2 Métodos:

Se ha llevado a cabo el análisis de 300 pacientes procedentes del registro español de pacientes adultos de HAP (REHAP) a través de un panel de diseño propio que incluye 21 genes. Para ello, se ha diseñado un proceso de anotación y filtrado de variantes.

3 Resultados:

Teniendo en cuenta la clasificación de las variantes de acuerdo con las guías ACMG, hemos detectado variantes patogénicas o posiblemente patogénicas en un 15% de los pacientes y en un 12%, variantes de significado incierto. Dentro de estas, hemos identificado 8 variantes en pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (CTD) y 5 en pacientes con HAP asociada a enfermedad congénita cardíaca (CHD). Además, hemos observado un posible modelo de herencia digénico en una pequeña porción de pacientes (1.75%).

4 Conclusiones:

Estos resultados apoyan la importancia de realizar un estudio genético a los pacientes de HAP no solo de formas idiopáticas y hereditarias, sino también a aquellos con formas asociadas como CTD y CHD. Además, se apoya el modelo de una posible herencia digénica ya propuesto anteriormente. La confirmación genética del diagnóstico clínico presuntivo es necesaria en aquellos casos en los que existe un gran solapamiento clínico con el fin de poder llevar a cabo un correcto manejo y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad.

C0179 DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE CARDIOPATÍAS FAMILIARES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA: EXPERIENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Miriam Potrony¹, Oscar Campuzano², Maria Isabel Álvarez-Mora³, Irene Madrigal⁴, Aurora Sánchez⁵, José Luis Villanueva⁶, Andrea Fernández-Valledor⁷, Paloma Jordà⁸, Gala Caixa⁹, Eduard Solé-González¹⁰, Ángela López-Sainz¹¹, Elena Arbelo¹², Ana García-Álvarez¹³, Celia Badenas¹⁴

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, España

²Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Girona, España

³Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

⁴Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

⁵Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

⁶CORE de Biología Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

⁷Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

⁸Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

⁹Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

¹⁰Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

¹¹Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, España

¹²Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, España

¹³Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, España

¹⁴Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Las cardiopatías familiares son la primera causa de muerte súbita en jóvenes y presentan gran heterogeneidad genética y clínica. Nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma en pacientes con diagnóstico clínico de cardiopatía familiar.

2 Métodos:

Secuenciamos el exoma de 130 pacientes mediante sondas de Exoma completo en la plataforma NextSeq550 (Illumina) y *pipeline* de análisis propio. Analizamos paneles virtuales de 104 genes relacionados con miocardiopatías/canalopatías y 45 genes relacionados con aortopatías.

3 Resultados:

Identificamos variantes patogénicas/probablemente patogénicas en el 29,8% (37/124) de los casos: 62,5% (5/8) en síndrome de Marfan y otras aortopatías, 35,3% (30/85) en miocardiopatías y 9,7% (3/31) en canalopatías (ver

tabla). Los genes con más variantes patogénicas identificadas fueron *MYBPC3* (N=9), *MYH7* (N=5) y *FBN1* (N=4). El 29,9% (36/124) de los pacientes eran portadores de variantes de significado clínico incierto (VUS). Finalmente, el 41,1% (51/124) de los estudios fueron negativos. En pacientes con VUS estudiamos la segregación en otros casos afectos disponibles, siendo posible en dos variantes: c.1692C>G en el gen *CACNB2* en padre e hija con síndrome de QT largo y c.1469G>T en el gen *FLNC* en dos hermanos con miocardiopatía arritmogénica. El limitado número de casos disponibles y grado de parentesco no permitieron una reclasificación de estas variantes.

Cardiopatía	Variantes patogénicas	Total
Aortopatías	5 (62,5%)	8
Miocardiopatía dilatada	7 (38,9%)	18
Miocardiopatía hipertrófica	18 (36,7%)	49
Miocardiopatía arritmogénica	2 (14,3%)	14
Otras miocardiopatías	2 (50,0%)	4
Síndrome de Brugada	3 (12,5%)	24
Síndrome de QT largo	0	5
Otras canalopatías	0	2
TOTAL	37 (29,8%)	124

4 Conclusiones:

El diagnóstico de cardiopatías familiares mediante exoma tiene un rendimiento del 29,8% en nuestra serie. El hallazgo de VUS en genes relacionados con el motivo de consulta supone un reto y muestra la necesidad de realizar estudios adicionales para reclasificarlas y poder ofrecer el consejo genético adecuado.

C0333 HALLAZGO DE DOS NUEVAS VARIANTES EN EL GEN *FLNC* ASOCIADAS A MIOCARDIOPATÍA DILATADA/ARRITMOGÉNICA

*Clara Herrero Forte*¹, *Raluca Oancea Ionescu*², *Carmen Cotarelo Pérez*³, *Victoria Cañadas Godoy*⁴, *M. Alejandra Restrepo Córdoba*⁵, *María Fenollar Cortés*⁶

¹Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos Instituto de Medicina de Laboratorio, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

²Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos Instituto de Medicina de Laboratorio, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

³Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos Instituto de Medicina de Laboratorio, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁴Unidad de Arritmias, Consulta de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁵Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁶Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos Instituto de Medicina de Laboratorio, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El fenotipo de miocardiopatía dilatada/arritmogénica solapa manifestaciones clínicas de miocardiopatía dilatada (MCD) con una predisposición a desarrollar arritmias ventriculares. Hay descritos más de 100 genes asociados, aunque menos de un tercio están recomendados por las guías de buenas prácticas, entre ellos el gen *FLNC*.

Variantes patogénicas en este gen, inicialmente asociado a patología neuromuscular, se describieron por primera vez relacionadas con MCD en 2016, siendo actualmente la causa del 1-4.5% de los casos. En este momento, está descrita su asociación a distintos fenotipos de miocardiopatía (dilatada, arritmogénica, hipertrófica), existiendo una correlación genotipo-fenotipo, estando las variantes truncantes asociadas a miocardiopatía dilatada y arritmogénica.

Exponemos dos nuevas variantes en *FLNC*, detectadas en un varón de 64 años con MCD y una mujer de 53 años con miocardiopatía dilatada/arritmogénica izquierda, ambos con antecedentes familiares positivos y portadores de DAI.

2 Métodos:

Se realizó estudio de secuenciación masiva (NGS) mediante panel de 43 genes asociados a miocardiopatía dilatada/arritmogénica.

Se realizó estudio de cosegregación mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Se detectó la variante c.4430delT en el varón y la c.4477delG en la mujer, ambas en heterocigosis en el gen *FLNC*, dos variantes truncantes (p.Leu1477ArgfsTer39 y p.Val1493CysfsTer23) no descritas previamente. Aplicando los criterios ACMG *standards* se clasificaron como probablemente patogénicas, justificando la clínica presentada por los pacientes.

En el caso de la variante c.4477delG pudo realizarse estudio de cosegregación en un familiar afecto, confirmándose su implicación en la enfermedad familiar.

4 Conclusiones:

La inclusión del gen *FLNC* en nuestro centro desde el año 2019 en el panel NGS para miocardiopatía dilatada/arritmogénica, ha supuesto que en el 4.3% de los casos se detecten variantes patogénicas/probablemente patogénicas en dicho gen. Esto apoya la evidencia descrita en la literatura como una de las causas más frecuentes asociadas a estas miocardiopatías, permitiendo la realización de un adecuado asesoramiento genético y estudio de familiares en riesgo.

C0374 IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS Y PROBABLEMENTE PATOGENICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR (EVP)

Ana Cambra Conejero¹, María López Blázquez², M^a Dolores García González³, Rafael Muñoz Pacheco⁴, Constanancio Medrano López⁵, Begoña Ezquieta Zubizaray⁶

¹Laboratorio de Diagnóstico Molecular- Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

²Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

³Laboratorio de Diagnóstico Molecular- Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

⁴Laboratorio de Diagnóstico Molecular- Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

⁵Unidad de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

⁶Laboratorio de Diagnóstico Molecular- Servicio Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La EVP es una cardiopatía congénita (8-10%) que puede presentarse de forma aislada o sindrómica (frecuente en síndrome de Noonan, SN, 70%). La VPPB (valvuloplastia pulmonar percutánea con cateter de balón) es el tratamiento de elección, pero resulta menos efectiva en válvulas displásicas (10-20%, pueden requerir valvulotomía quirúrgica). Disponer de predictores genéticos permitiría orientar el procedimiento más eficaz.

2 Métodos:

Pacientes con EVP en seguimiento en nuestro centro (n=46), 78% (36/46) presentaban displasia valvular. Sospecha clínica SN en 27 (59%). VPPB en 25 casos, cirugía en 5 casos. El 47% (14/30) necesitaron reintervención.

Se diseñó y validó un panel de genes relacionados con la fisiopatología valvular (incluyendo vía RAS), matriz extracelular y señalización implicada en cardiogénesis: *PTPN11, RAF1, BRAF, SOS1, RIT1, CBL, KRAS, HRAS, NRAS, RRAS, MRAS, SOS2, MAP2K1, MAP2K2, SHOC2, RASA1, SPRED, NF1* (hotspot), *A2ML1, LTZR1, KAT6B, MAP3K8, MTOR, PPP1CB, SPRY, SYNGAP1, GATA4, NKX2-5, TBX5, NOTCH1, JAG1, NOTCH2, HAND2, CITED2, HEY1, HEY2, ZIC3, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, ELN, FBN1, FBN2, FLNA, FLNC, EFEMP2*. Librerías TruSeq-Amplicon-Low-Input y plataforma MiSeq (Illumina).

3 Resultados:

Genes vía RAS: 20 pacientes (43%) presentaban una variante patogénica en los genes *PTPN11*(13), *RIT1*(4), *SOS1*(1), *BRAF*(1) y *RAF1*(1). Uno de los casos presentaba la variante p.Asn308Asp en *PTPN11* en mosaico. VUS en los genes *CBL, KAT6B, SHOC2* y *LZTR1*.

Genes matriz extracelular: variante patogénica *FBN1*, p.Cys1402Tyr, en mosaico en paciente con EVP aislada. VUS en *FBN1, FBN2, COL3A1* y *EFEMP2*.

Genes otros factores de transcripción: sin hallazgos de interés excepto VUS en *NKX2-5, NOTCH1* y *GATA4*.

En lo que se refiere al requerimiento de intervención, no se observan diferencias en variantes patogénicas entre no intervenidos e intervenidos-VPPB. Sí se observan diferencias en el tipo de reintervención requerida: no presentaban variantes patogénicas aquellos en que una segunda VPPB (7) resolvió la estenosis, sí presentaban variantes patogénicas(6/7), principalmente *PTPN11*(5/7), aquellos que precisaron cirugía.

4 Conclusiones:

No detectamos correlación genotipo-fenotipo respecto a la gravedad de la estenosis pero sí se pone de manifiesto que, en aquellos casos que requieren reintervención, la cirugía es el tratamiento más eficaz en las variantes patogénicas en vía RAS (especialmente *PTPN11*).

Dismorfología y GC

C0014 IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE DELECIONES Y DUPLICACIONES DEL GEN SHOX (SHORT STATURE HOMEBOX-CONTAINING GENE) EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI)

EDURNE NOVELLA MAESTRE¹, ÁNGEL ZÚÑIGA², FRANCISCA MORENO MACIAN³, SARA LEÓN⁴, CARMEN DE MINGO ALEMANY⁵, JOSE VICENTE CERVERA⁶

¹Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

²Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

³Servicio de endocrinología y nutrición Hospital Universitario y Politécnico La Fe Avenida de Fernando Abril Martorell 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

⁴Servicio de endocrinología y nutrición Hospital Universitario y Politécnico La Fe Avenida de Fernando Abril Martorell 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

⁵Servicio de endocrinología y nutrición Hospital Universitario y Politécnico La Fe Avenida de Fernando Abril Martorell 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

⁶Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, 106 46026 VALENCIA, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Alteraciones en la dosis génica del gen *SHOX* (DG-*SHOX*) causan un amplio espectro de fenotipos de talla baja con una herencia pseudoautosómica (ChrX) dominante. El objetivo de este estudio es caracterizar y detectar la frecuencia de deleciones/duplicaciones del gen *SHOX* en pacientes remitidos por TBI.

2 Métodos:

Tras la extracción de ADN a partir de sangre periférica se realizó el estudio de la DG-*SHOX* mediante técnica de MLPA (salsa:p018-*SHOX*) y análisis informático (Coffalyser). Los diagnósticos fueron clínicos, apoyados por radiología y estudio molecular.

3 Resultados:

Se analizaron un total de 536 pacientes casos índice (5 meses-21 años; 52% mujeres, 48% hombres). Un total de 32 (6%) pacientes presentaron deleción heterocigota y 12 (2%) duplicación heterocigota en alguna de las regiones del gen. La deleción de la región reguladora presentó una mayor frecuencia (0,63) que la completa (0,28), incluyendo un caso de deleción completa en el cromosoma Y, seguida de la intragénica (0,09). No se encontraron pacientes con deleciones de la región promotora. En pacientes con ganancia de dosis génica la duplicación completa del gen se observó con mayor frecuencia (0,83) respecto a la intragénica (0,58), reguladora (0,25) o promotora (0,08). La clínica de los pacientes no presentó diferencias relacionadas con el tipo de CNV presente, excepto en el caso de pacientes con deleciones completas del gen que presentaban acortamiento y arqueamiento de los antebrazos.

4 Conclusiones:

El MLPA es una técnica económica de alto rendimiento en la detección de la DG-*SHOX* por lo que se utiliza como técnica de *screening* previa a estudios de NGS en pacientes con TBI permitiendo realizar estudios familiares de manera rápida. El diagnóstico genético temprano permite el inicio precoz del tratamiento con hormona de crecimiento (GH), que es una de las indicaciones recogidas por Comité Asesor de la GH y sustancias relacionadas de la Secretaría General de Sanidad.

C0051 NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN ADNP COMO CAUSA DE SÍNDROME DE HELSMOORTEL-VAN DER AA EN PACIENTE CON TRASTORNO GENERALIZADO DEL NEURODESARROLLO

Ana Barcia Ramírez¹, Ángela Periañez Vasco², Marta de Castro Miró³, Lluís Armengol Dulcet⁴, Marina Ruíz Navajas⁵

¹UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

²UGC Pediatría, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

³Laboratorio de Genética, I+D. Quantitative Genomic Medicine Laboratories S.L. Barcelona, España

⁴Director Científico, Quantitative Genomic Medicine Laboratories, S.L., Barcelona, España

⁵UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla, España

1 Introducción y Objetivos:

Los trastornos del espectro autista (TEA) afectan al 1.5% de la población, su etiología es desconocida en muchos casos, pero se presupone un componente genético importante, especialmente si asocian discapacidad intelectual u otras anomalías congénitas o dismorfias. El uso de las tecnologías de secuenciación masiva ha permitido identificar múltiples genes asociados a TEA, como ADNP, responsable del Síndrome Helsmoortel-Van-der-Aa.

2 Métodos:

Se describen las características clínicas de un paciente con Síndrome de Helsmoortel-Van-der-Aa, diagnosticado genéticamente mediante exoma dirigido (panel discapacidad intelectual). Confirmación de variante y patrón de herencia mediante estudio de segregación por secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Varón de 11 años, hijo único sin antecedentes familiares de interés, con retraso generalizado del desarrollo, especialmente en lenguaje, déficit de atención, labilidad emocional, trastornos de conducta. No epilepsia. Hipertrofia adenoidea. Estudio cardiológico normal. No otras anomalías congénitas. Exploración: Niño grande, obeso, rasgos toscos, microbraquicefalia, frente estrecha, cejas pobladas, raíz nasal amplia, hipoplasia alas nasales, filtrum amplio, liso, labio superior fino, inferior grueso y evertido, orejas pequeñas, implantación baja. Cariotipo, X-frágil, CGH-array, RMN cerebral, EEG normales. Exoma clínico (panel discapacidad intelectual): Variante heterocigota, de novo, tipo nonsense en ADNP (NM_015339:exon5:c.1707C>A;p.Tyr569Ter).

4 Conclusiones:

- ADNP codifica una proteína de unión a heterocromatina, con actividad de factor de transcripción fundamental en el desarrollo cerebral.
- Variantes patogénicas en ADNP se asocian al Síndrome Helsmoortel-van-der-Aa, de herencia autosómica dominante, que asocia trastornos del neurodesarrollo, de conducta, del sueño, autismo, obesidad, rasgos dismórficos similares y otras anomalías congénitas.
- La variante hallada en nuestro paciente no está descrita en otros pacientes ni en individuos de bases de datos comunes, pero se clasifica como patogénica por producir una proteína truncada y por localizarse en exón 5, como la mayoría de variantes patológicas descritas.
- La implementación de las técnicas de secuenciación masiva en la práctica clínica habitual está aumentando la tasa de diagnóstico etiológico en pacientes con discapacidad intelectual/TEA con dismorfia inespecífica o infrecuente.

C0052 RESPUESTAS DE LOS GENETISTAS CLÍNICOS A LA ENCUESTA DE LA INICIATIVA EUROPEA DE EDUCACIÓN MÉDICA SOBRE EL SÍNDROME NOONAN

Sixto García-Miñaur Rica¹, Emma Burkitt-Wright², Alain Verloes³, Guftar Shaikh⁴, Jan Lebl⁵, Ingegerd Östman-Smith⁶, Cordula M Wolf⁷, Eduardo Ortega Castelló⁸, Marco Tartaglia⁹, Martin Zenker¹⁰, Thomas Edouard¹¹

¹ Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

² Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester University NHS Foundation Trust and University of Manchester, Manchester, Reino Unido

³ Department of Genetics, Hospital Robert Debré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, Francia

⁴ Department of Paediatric Endocrinology, Royal Hospital for Children, Glasgow, Reino Unido

⁵ Department of Pediatrics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, Prague, República Checa

⁶Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Gothenburg, Suecia

⁷Department of Congenital Heart Defects and Pediatric Cardiology, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Munich, Germany; DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Alemania

⁸Department of Statistics and Data Science, Faculty of Statistical Studies, Complutense University of Madrid, Madrid, España

⁹Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italia

¹⁰Institute of Human Genetics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Alemania

¹¹Endocrine, Bone Diseases, and Genetics Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, RESTORE INSERM UMR1301, Toulouse, Francia

1 Introducción y Objetivos:

Las personas con síndrome Noonan (SN) presentan diferentes comorbilidades a lo largo de su vida por lo que precisan atención y seguimiento por distintos especialistas (cardiólogos, endocrinólogos y genetistas clínicos). Con el fin de identificar posibles carencias en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con SN en diferentes países europeos, la Iniciativa Europea de Educación Médica sobre SN procedió a realizar una encuesta dirigida a estos especialistas.

2 Métodos:

Se distribuyó la encuesta a través de las sociedades médicas de las mencionadas especialidades. Las diferencias en las respuestas entre especialidades y países se analizaron mediante tablas de contingencia y la prueba de Chi-Cuadrado. Se utilizó la prueba de Friedman para muestras relacionadas. Se analizaron 364 respuestas de 20 países europeos. En las preguntas relacionadas con el estudio genético y el diagnóstico prenatal se compararon las respuestas de genetistas clínicos de los cuatro países más representativos: Francia, España, Italia y Reino Unido (n=108).

3 Resultados:

Las pruebas genéticas están cubiertas por los servicios nacionales de salud (96%) y se llevan a cabo en centros de referencia o afiliados a la universidad (83%). El plazo de resultados es inferior a 6 meses en la mitad de los casos (58%). El panel de múltiples genes asociados con rasopatías es la estrategia preferida de estudio. La mayoría de los encuestados ofrecería diagnóstico prenatal previo asesoramiento genético ante signos de sospecha, pero uno de seis (14%) no lo haría. La decisión de interrumpir una gestación con SN depende de las anomalías asociadas, con diferencias significativas entre los cuatro países.

4 Conclusiones:

El estudio genético de SN se realiza de forma equitativa y de acuerdo con estándares clínicos y moleculares. Las diferencias en la interrupción de la gestación pueden deberse a la organización y oferta de diagnóstico prenatal y asesoramiento genético en los distintos países.

C0116 DISPLASIAS ESQUELÉTICAS VARIABLES ASOCIADAS A VARIANTES BIALÉLICAS EN PRKG2

Francisca Díaz González¹, Alistair T. Pagnamenta², Genomics England Research Consortium³, Seema Kapoor⁴, Belen Roldán⁵, Deborah Shears⁶, Jenny C. Taylor⁷, Mohamed Faruq⁸, Alistair Calder⁹, Manuel Parrón Pajares¹⁰, Karen E. Heath¹¹

¹Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital la Paz, UAM, Madrid, España Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, UAM, Madrid, España

²NIHR Biomedical Research Centre, Oxford, UK Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

³Genomics England Research Consortium, UK

⁴Dept. of Pediatrics, Maulana Azad Medical College and Lok Nayak Hospital; New Delhi, India

⁵Dept. de Endocrinología pediátrica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. España

⁶Oxford Centre for Genomic Medicine, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

⁷NIHR Biomedical Research Centre, Oxford, UK Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

⁸Genomics and Molecular Medicine Division, CSIR - Institute of Genomics and Integrative Biology, New Delhi, India.

⁹Radiology Department, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

¹⁰Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, UAM, Madrid, España Dept de Radiología, Hospital Universitario la Paz, UAM, Madrid. España

¹¹Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital la Paz, UAM, Madrid, España Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, UAM, Madrid, España CIBERER, ISCIII, Madrid. España

1 Introducción y Objetivos:

La ruta del péptido natriurético-C (CNP), su receptor péptido natriurético-B (NPR-B), así como su mediador intracelular, la proteína quinasa II (cGKII) tiene un papel esencial en el desarrollo esquelético. Variantes bialélicas en *NPR2* (NPR-B), dan lugar a la displasia acromesomélica tipo Maroteaux. Hemos identificado y caracterizado las primeras dos variantes en homocigosis en *PRKG2* (cGKII) en dos niñas con una nueva displasia acromesomélica, tipo *PRKG2* (*J Med Genet* 2021:online). Aquí presentamos cuatro nuevos casos de dos familias con variantes bialélicas identificados en el "100,000 UK Genomes Project".

Objetivos: Caracterizar el mecanismo de patogenicidad de las variantes en *PRKG2* y estudiar la clínica y radiología de los seis casos identificados para evaluar el espectro fenotípico.

2 Métodos:

- 1) Estudios funcionales para determinar el mecanismo de patogenicidad de las variantes en *PRKG2*.
- 2) Caracterización clínica y radiológica de los seis casos.

3 Resultados:

Las variantes en *PRKG2* dan lugar a una disminución del ARNm y de la síntesis de las proteínas mutantes, cuyos niveles son significativamente inferiores a los de la proteína silvestre. Además, los mutantes son incapaces de: 1) fosforilar a c-Raf en la serina-43 y por lo tanto de disminuir la activación de la ruta de señalización MAPK en respuesta al FGF2, y 2) de modular la actividad de SOX9 alterando así la expresión de genes implicados en condrogénesis (*COL10A1*, *COL2A1*). Tres de las familias, con una clínica y radiología similar, presentan una displasia acromesomélica, mientras que los tres casos de la cuarta familia presentan un fenotipo caracterizado por afectación espondilometafisaria.

4 Conclusiones:

- 1) La incapacidad de reducir la activación de la ruta de MAPK así como, de modular la actividad de SOX9, confirma la patogenicidad de las variantes.
- 2) El espectro fenotípico causado por variantes en *PRKG2* se ha expandido, con los individuos afectados presentando una displasia acromesomélica o una displasia espondilometafisaria.

C0133 SÍNDROME DE BARDET-BIEDL REPORTE DE CASO

Paola Sophia Bonilla Medina¹, Carol Josseline Zuniga Garcia², Olga Lidia Galdamez Carvajal³

¹Hospital Mario Catarino Rivas, , San Pedro Sula, Cortes. , Honduras

²Neurogenética Hospital Mario Catarino Rivas Honduras, Cortes, San Pedro Sula.

³Pediatría Hospital Mario Catarino Rivas Honduras, Cortes, San Pedro Sula

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Bardet Biedl tiene una prevalencia 1 por cada 50,000 recién nacidos, con mayor frecuencia en varones. Descubierta por Bardet en 1920 y Biedl en 1922. Síndrome congénito caracterizado por obesidad,

polidactilia, distrofia retiniana, retraso mental e hipoplasia gonadal. Otras anomalías como hipertensión y diabetes mellitus.

Objetivo: Conocer las características clínicas y genes implicados en Síndrome de Bardet Biedl, comprender el abordaje de la obesidad monogénica.

2 Métodos:

Masculino de 12 meses, ingresado por diarrea, vómitos, fiebre y convulsiones; ameritó manejo en la unidad de cuidados intensivos. Sin antecedentes personales, familiares patológicos.

Al examen clínico Peso:14.2 Kg P:>99 Z: 2.93 Talla: 90cm P: >99 Z: 4.29 PC: 41 P:<1 Z: -4.44, retraso psicomotor, obesidad predominio troncal, paladar ojival, polidactilia en extremidades inferiores y micropene.

Estudios laboratoriales con Na: 162 Na urinario: 29 Densidad urinaria: 1020 sin datos de poliuria, se manejó hipernatremia; controles posteriores normales. Perfil tiroideo y adrenal normal. Evaluación oftalmológica sin datos de distrofia retiniana.

TAC cerebral reportó atrofia frontoparietal bilateral predominio izquierdo con datos de hipoplasia del cuerpo calloso. USG abdominal que reportó hepatomegalia leve, datos e infiltración grasa generalizada, sin quistes en riñones y se apreciaron gónadas masculinas.

3 Resultados:

Estudio genético (panel de ciliopatía) positivo, con dos variantes patogénicas identificadas: BBS5 (Deleción Exón 1, Homocigota). BBS5 está asociado con Síndrome de Bardet – Biedl.

En el Síndrome de Bardet Biedl se han estudiado al menos 16 genes relacionados con SBB entre ellos BBS1, BBS2, ARL6/BBS3 y SDCCAG8/BBS16, modo herencia autosómico recesivo.

4 Conclusiones:

No existe tratamiento específico, se debe realizar manejo multidisciplinario y ofrecer consejo genético a la familia. El pronóstico dependerá de la severidad de la lesión de los órganos afectados.

C0149 EFECTOS PERSISTENTES Y ESTABLES DE VOSORITIDE EN PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON ACONDROPLASIA: RESULTADO DE 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE FASE 3

Antonio Leiva-Gea, MD¹, Klaus Mohnike, MD², Ravi Savarirayan, MB, BS, MD³, Julie Hoover-Fong MD, PhD⁴, Melita Irving, MB, BS, MD⁵, Rosendo Ullot Font, MD⁶, Frank Rutsch, MD⁷, Ignacio Ginebreda, MD⁸, Yasemin Alanay, MD, PhD⁹, Paul Arundel, MB, BS¹⁰, Felipe Luna-González, MD¹¹, Keiichi Ozono MD, PhD¹², Elena Fischeleva, MD¹³, Lynn Han, PhD¹⁴, Jonathan Day, MB, BS, PhD¹⁵

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

²Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Alemania

³Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Australia

⁴McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

⁵Evelina Children's Hospital, Guys & St Thomas' Trust, Londres, Reino Unido

⁶Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁷Department of General Pediatrics, Muenster University Children's Hospital, Muenster, Alemania

⁸Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España

⁹Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, School of Medicine, Istanbul, Turquía

¹⁰Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, Reino Unido

¹¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

¹²Osaka University Hospital, Osaka, Japón

¹³BioMarin (U.K.) Limited, Londres, Reino Unido

¹⁴BioMarin Pharmaceutical Inc, Novato, CA, USA

¹⁵BioMarin (U.K.) Limited, Londres, Reino Unido

1 Introducción y Objetivos:

Vosoritide está en desarrollo para el tratamiento de la acondroplasia. Un estudio fase 3 de 52 semanas demostró mejora de la velocidad de crecimiento anual (AGV) de vosoritide versus placebo en niños con acondroplasia (5-18 años edad) (Savarirayan et al, Lancet, 2020). Aquí mostramos los resultados de 52 semanas adicionales de tratamiento en el estudio de extensión en fase 3.

2 Métodos:

En el estudio de extensión, 119 niños recibieron vosoritide en abierto 15 µg/kg/día. Se analizó el AGV, Z-score de altura y proporcionalidad corporal para evaluar la eficacia de vosoritide.

3 Resultados:

En niños aleatorizados a vosoritide diario, el AGV medio (SD) basal fue 4.26 (1.53) cm/año, 5.67 (0.98) cm/año a 52 semanas de tratamiento y de 5.57 (1.10) cm/año al segundo año. Respecto al basal, el cambio medio (SD) del Z-score de altura fue +0.24 (0.31) y +0.45 (0.56) a la semana 52 y al segundo año, respectivamente. El ratio medio (SD) de segmentos superiores/inferiores mejoró en -0.03 (0.11) y -0.09 (0.11) a la semana 52 y al segundo año, respectivamente. En niños que cambiaron de placebo a vosoritide, el AGV basal fue 4.06 (1.20) cm/año y 3.94 (1.07) cm/año tras 52 semanas en placebo. Al segundo año, después de recibir vosoritide durante 52 semanas, el AGV medio fue 5.65 (1.47) cm/año, el cambio medio en Z-score de altura +0.24 (0.34), y en el ratio medio de segmentos superiores/inferiores fue -0.03 (0.08). La mayoría de los efectos adversos fueron suaves, los más comunes fueron reacciones suaves y transitorias en el sitio de inyección y ningún efecto adverso serio fue asociado con vosoritide.

4 Conclusiones:

El efecto de vosoritide en el crecimiento medido con AGV y Z-score de altura se mantuvo por al menos 2 años en niños con acondroplasia, con mejoría en las proporciones corporales.

C0155 RESOLUCIÓN DIAGNÓSTICA DE CASOS COMPLEJOS MEDIANTE EXOMA. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS FAMILIARES

Inés Hernando Acero¹, Noelia García González², Mónica Viejo Díaz³, Helena Gil-Peña⁴, Victoria Álvarez Martínez⁵, Paula Inés Gil Domínguez⁶, Carmen Méndez Velasco⁷

¹Pediatría Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

²Pediatría Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

³Laboratorio de Genética Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

⁴Laboratorio de Genética Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

⁵Laboratorio de Genética Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

⁶Área Administrativa de Laboratorio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

⁷Laboratorio de Genética Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo España

1 Introducción y Objetivos:

con cierta frecuencia en consulta genética se plantean casos complejos difíciles de abordar mediante estudios dirigidos. Las técnicas NGS (*next generation sequencing*) han demostrado su utilidad en la práctica clínica. Presentamos dos familias en las que el análisis genético mediante exoma reveló la confluencia de más de una alteración genética en alguno de sus miembros

2 Métodos:

Análisis NGS de variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado clínico incierto en genes candidatos a partir del fenotipoHPO (The Human Phenotype Ontology)

3 Resultados:

Caso 1: varón 12 años con microcefalia, discapacidad intelectual y rasgos dismórficos. Antecedentes familiares en rama materna de microcefalia con baja capacidad cognitiva sin otras manifestaciones .

Se detecta una variante *de novo* probablemente patogénica en el gen *POGZ* (NM_015100.3:c.1535delA) asociada al Síndrome de White-Sutton, que explicaría sus manifestaciones clínicas y una variante probablemente patogénica en el gen *TRIO* (NM_007118.3:c.2755-2A>G) heredada de la madre y presente en otros miembros de la familia materna que segregan asociada al fenotipo de microcefalia y déficit cognitivo leve.

Caso 2: varón 4 años con trastorno del neurodesarrollo y fenotipo dismórfico (facies triangular, hélix grueso, frente amplia, ojos hundidos, boca grande, labio inferior prominente, prognatismo). Antecedente de padre con discapacidad intelectual moderada y madre con capacidad cognitiva límite.

Se confirmó el diagnóstico de Síndrome X frágil por mutación en hemicigosis en el gen *FMR1* (NM_002024.5:c.801G>T) de herencia materna y de Síndrome de discapacidad intelectual tipo 50 por mutación heterocigosis en el gen *NAA15* (NM_057175.3:c.55-3C>A) de herencia paterna. El estudio de segregación en esta familia hizo posible la detección de la variante en la hermana del caso índice, aún lactante, e iniciar el seguimiento y terapia pertinentes en ambos casos

4 Conclusiones:

La secuenciación del exoma permite, en casos complejos y con fenotipos solapados, el diagnóstico y asesoramiento genético del caso índice, sea extensible a otros miembros de la familia en riesgo

C0165 IMPACTO DE LA ACONDROPLASIA EN EUROPA (LIASE): RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTINACIONAL

Fernando Santos Simarro¹, Mohamad Maghnie², Oliver Semler³, Encarna Guillen-Navarro⁴, Awi Wiesel⁵, Angelo Selicorni⁶, Antonio Gonzalez-Meneses⁷, Karen E Heath⁸, Giuseppe Zampino⁹, Gabriele Haeusler¹⁰, Lars Hagenäs¹¹, Antonio Leiva-Gea¹², Pernille Axél Gregersen¹³, Swati Mukherjee¹⁴, Klaus Mohnike¹⁵

¹Sección de Genética Clínica. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

²Department of Pediatrics, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Pediatrics, Alemania

⁴Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia, España

⁵Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemania

⁶UOC Pediatria, Como, Italia

⁷Unidad de Dismorfología y metabolismo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ y Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE) y ERN-BOND, Hospital Universitario la Paz, Madrid y CIBERER, ISCIII, Madrid

⁹IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – Rome, Italia

¹⁰Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria

¹¹Karolinska University Hospital, Stockholm, Suecia

¹²Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

¹³Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus N, Dinamarca

¹⁴BioMarin Europe, Londres, Reino Unido

¹⁵Otto-von-Guericke Universität, Universitätskinderklinik Magdeburg, Alemania

1 Introducción y Objetivos:

La acondroplasia, causada por una mutación autosómica dominante en el gen *FGFR3*, tiene significantes complicaciones multisistémicas. En este trabajo se presentan los datos obtenidos de un estudio observacional multinacional (NCT03449368) diseñado para cuantificar el impacto a lo largo de la vida de la acondroplasia.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de cohorte de individuos con acondroplasia con edades ≥ 5 años en seis países europeos (Austria, Alemania, Italia, España, Suecia, Dinamarca), con evaluación de la carga clínica y uso de recursos sanitarios a partir de los registros médicos en un período ≥ 5 años.

3 Resultados:

Datos recogidos para 186 individuos (edades 5-84) con acondroplasia (54.3% mujeres; edad media 21.7 ± 17.3 años), incluyendo 40 (21.5%) con procedimientos de alargamiento de extremidades. Las complicaciones médicas reportadas más frecuentemente fueron desordenes de tejido conectivo/musculo-esquelético (12.0/100 pacientes-año [PY], 58.6% de los sujetos), desordenes del sistema nervioso (8.7/100 PY, 61.3%), infecciones/infestaciones (6.2/100 PY, 25.8%), desordenes respiratorios/torácicos/mediastinales (5.8/100 PY, 41.9%), y desordenes del oído y el laberinto (5.4/100 PY, 43.5%). Los problemas otorrinolaringológicos y neurológicos fueron más comunes en niños, mientras que los reportes de dolor y estenosis/compresión de la médula espinal incrementaron con la edad. Análisis exploratorios demostraron que en niños, la altura correlacionaba negativamente con los problemas otorrinolaringológicos, deformidades espinales e infecciones, y el Z-score de altura correlacionaba negativamente con el genu varum. Las medicaciones reportadas más frecuentemente fueron analgésicos (8.6/100 PY, 33.3%), antibacterianos (7.3/100 PY, 37.1%) y anti-inflamatorios/anti-reumáticos (4.7/100 PY, 28.5%). Las exámenes médicos comunes fueron las radiológicas (30.9/100 PY, 69.9%), ortopédicas (25.7/100 PY, 54.3%), otorrinolaringológicas (14.8/100 PY, 43.5%) y neurológicas (12.7/100 PY, 39.2%). El 72.0% de los participantes tuvieron al menos un procedimiento quirúrgico.

4 Conclusiones:

Este estudio transversal demuestra la significativa carga clínica y atención sanitaria asociadas con la acondroplasia. Están previstos estudios adicionales para elucidar la relación entre la altura/Z-score de altura y comorbilidades.

C0191 CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y HALLAZGOS NEUROLÓGICOS EN 121 PACIENTES CON RASOPATÍAS

Ana Isabel Sanchez Barbero, María Irene Valenzuela Palafof, Paula Fernández, Anna Maria Cueto, Amaia Lasaranzasti, Elena García-Arumí, Eduardo Tizzano Ferrari

Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Vall d' Hebron. Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Las RASopatías son un grupo de condiciones genéticas causadas por variantes en línea germinal en genes que codifican para proteínas de la vía Ras/MAPK (Mitogen-activated Protein Kinases). Se caracterizan por afectación multisistémica con talla baja, cardiopatía congénita y rasgos faciales distintivos. Las anomalías en sistema nervioso central (SNC) y fosa posterior se han descrito previamente en estos pacientes, sin embargo la incidencia verdadera no es del todo clara

2 Métodos:

Describimos los hallazgos por imagen cerebral y características neurológicas de una cohorte de 121 pacientes con RASopatías seguidos en nuestro centro.

3 Resultados:

El 64.5% (78/121) de pacientes tenía imagen cerebral realizada. Las anomalías en SNC fueron heterogéneas y se encontraron en 31 pacientes; la mayoría tenían variantes en el gen *PTPN11* seguidos por *BRAF*. Las anomalías de fosa posterior fueron las más frecuentes (14/31, 45.2%); seis pacientes cumplieron criterios para Malformación de Arnold Chiari y tenían variantes en *PTPN11*, *BRAF*, *NRAS* y *RIT1*. Otras anomalías incluyeron ventriculomegalia (13/31, 41.9%) y en cuerpo caloso (6/31, 19.4%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de anomalía en SNC y el gen de la vía Ras/MAPK afectado. El retraso en el neurodesarrollo se observó en 53.2% de los pacientes, siendo más común en aquellos con variantes en *BRAF* que en *LZTR1* ($p=0.02$) y que en *SOS1* ($p=0.041$).

4 Conclusiones:

Los estudios de imagen cerebral no se realizan de forma rutinaria en pacientes con RASopatías a menos que presenten síntomas de aumento de presión intracraneal como cefaleas, parestesias, o que se presenten con características neurológicas atípicas. Los hallazgos neurológicos detectados en esta cohorte de pacientes indican

que sería relevante protocolizar el estudio de resonancia cerebral como prueba diagnóstica para un mayor seguimiento, y así conocer si existe una asociación real entre RASopatías y la presencia de anomalías de fosa posterior.

C0197 LINFEDEMA CONGÉNITO COMO PRIMER SIGNO CLÍNICO DEL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Anna M^a Cueto-González^{1,2,3,4,1}, Irene Valenzuela Palafoff^{1,2, 3,2}, Laura Blasco Pérez^{2,3}, Elena Garcia-Arumí^{1,2,3, 5,4}, Eduardo Tizzano^{1,2,3,5,5}

¹Área de Genética Clínica i Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ²Grupo de Investigación de Medicina Genética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). ³ERN ITHACA ⁴ERN CRANIO

²1 Área de Genética Clínica i Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ² Grupo de Investigación de Medicina Genética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). ³ERN ITHACA

³2 Grupo de Investigación de Medicina Genética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

⁴1 Área de Genética Clínica i Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ² Grupo de Investigación de Medicina Genética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). ³ERN ITHACA ⁵CIBERER

⁵1 Área de Genética Clínica i Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ² Grupo de Investigación de Medicina Genética del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). ³ERN ITHACA ⁵CIBERER

1 Introducción y Objetivos:

El linfedema se caracteriza por la acumulación de proteínas y edema en el tejido intersticial producido por alteraciones del drenaje linfático. Puede ser secundario debido a cirugía, trauma, infección o radiación o primario, producido por la alteración anómala del desarrollo o función del sistema linfático. El linfedema primario puede ser congénito (nacimiento a primer año), precoz (1-35 años) y tardío (más de 35 años). Se han descrito muchas entidades cromosómicas y genéticas en las que se reporta linfedema para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial como Sd Milroy, RASopatías, espectro PROS entre otras.

2 Métodos:

paciente actualmente de 8 años que desde el nacimiento se objetiva edema hemifacial izquierdo y edema en zona distal (mano y antebrazo) de extremidad superior izquierda, con vascularización normal, sin linfangiectasia intestinal, ni malformaciones arteriovenosas. En la RM cerebral se observó algún foco de esclerosis ósea sin tubers. Además se objetiva: múltiples alteraciones de segmentación de vértebras cervicotorácicas superiores, fisura submucosa del paladar, coartación de aorta e hipoacusia izquierda importante. En todo momento crecimiento y aprendizaje dentro de la normalidad.

3 Resultados:

por las múltiples malformaciones se solicita exoma en el que solamente se objetiva una variante patogénica (nonsense) en el gen *TSC1* asociado a esclerosis tuberosa, no descrita previamente. Esta variante explicaría el linfedema y la esclerosis ósea, pero no explicaría el resto de sintomatología por lo que sospechamos una segunda entidad sin filiar.

4 Conclusiones:

Ante un linfedema congénito aislado, es necesario considerar el complejo esclerosis tuberosa dentro del diagnóstico diferencial por las implicaciones en el seguimiento y en el asesoramiento genético. Si bien la mayoría de casos que han sido descritos con linfedema congénito como único signo guía tenían variantes en el gen *TSC2*, también puede estar presente en casos con variantes patogénicas en *TSC1*.

C0200 SÍNDROME DE SOTOS EN EDAD ADULTA. VARIABILIDAD EN LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA

Aurora Sánchez Díaz¹, Miriam Potrony², María Isabel Álvarez-Mora³, Pedro Juan Moreno⁴, Celia Badenas⁵

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Barcelona, España

²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

³Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España.

⁵Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Sotos (SS) se caracteriza clínicamente por: dismorfia facial característica, trastornos de aprendizaje y sobrecrecimiento, presentes en más del 90% de los pacientes. Los signos mayores presentes en más del 50% de los casos son: trastornos del comportamiento, anomalías cardíacas, edad ósea avanzada, anomalías intracraneales, hiperlaxitud articular, anomalías renales, escoliosis y convulsiones. Todos estos signos suelen ser muy evidentes en edad pediátrica, pero pueden atenuarse en edad adulta haciendo difícil el diagnóstico clínico. El SS está causado por mutaciones en el gen *NSD1* o bien por deleciones en la región 5q35 que implican la pérdida del gen. Se transmite siguiendo herencia autosómica dominante, pero en más del 95% de los casos la alteración se produce *de novo*. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de SS en edad adulta sin discapacidad intelectual, y hacemos una revisión de la literatura para mejorar la sospecha clínica del síndrome en la edad adulta.

2 Métodos:

Exploración clínica de la paciente: Dismorfología, exploración cardíaca, ecografía genito-urinaria, exploración oftalmológica y exploración por parte de traumatología. Estudio genético: Se ha secuenciado el exoma completo en la plataforma NextSeq550 (Illumina) y analizado los datos con un *pipeline* propio. El análisis ha sido dirigido a 144 genes asociados a talla alta.

3 Resultados:

La exploración clínica reveló escoliosis, talla alta, facies alargada con depresión marcada de temporales, mentón ancho y no se detectó discapacidad intelectual. El estudio de exoma detectó la variante c.6476G>A (p.Cys2159Tyr) en heterocigosis en el gen *NSD1*.

4 Conclusiones:

En el SS a pesar de que la discapacidad intelectual es uno de los signos cardinales, en un 18% de los adultos la inteligencia es normal. El sobrecrecimiento sería el signo clínico más determinante en edad adulta, especialmente en mujeres. Todo ello a tener en cuenta para la sospecha diagnóstica del síndrome.

C0225 MUTACIÓN RECURRENTE EN EL GEN FGFR3 CAUSANTE DE HIPOCONDROPLASIA: CORRELACIÓN FENOTÍPICA EN DOS FAMILIAS

Noelia García González¹, Mónica Viejo Díaz², Helena Gil-Peña³, Victoria Álvarez Martínez⁴, Carmen Méndez Velasco⁵, Paula Inés Gil Domínguez⁶, Inés Hernando Acero⁷

¹Pediatría. Genética. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

²Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

³Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁴Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁵Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁶Área Administrativa de Laboratorio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁷Pediatría. Genética. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

1 Introducción y Objetivos:

La hipocondroplasia se caracteriza por un fenotipo variable con estatura baja desproporcionada, lordosis lumbar leve, extensión limitada de la articulación del codo e incurvación de miembros inferiores. En general esta displasia

ósea no asocia dismorfia facial, malformaciones ortopédicas ni problemas neurológicos. Mutaciones en el gen *FGFR3* son causa de la mayoría de los casos de hipocondroplasia. Se presentan dos casos producidos por la variante patogénica p.Asn540Lys que habitualmente se asocia a un fenotipo grave, en parte solapado a las manifestaciones clínicas de acondroplasia.

2 Métodos:

Amplificación mediante PCR de los exones 6, 8-13, 14 y 17 del gen *FGFR3*. Secuenciación Sanger. Detección en heterocigosis de la variante patogénica c.1620C>G, p.Asn540Lys.

3 Resultados:

Caso 1. Lactante mujer con acortamiento rizomélico de extremidades. No antecedentes familiares de talla baja. En la exploración física destacan además, pliegues grasos en las 4 extremidades, manos en tridente y macrocefalia (p>99) con abombamiento frontal. El estudio molecular confirma la sospecha clínica de hipocondroplasia, por mutación *de novo*.

Caso 2. Lactante varón con talla baja, macrocefalia y antecedentes familiares de displasia esquelética. Madre intervenida en la infancia para alargamiento de extremidades inferiores. En la exploración física de ésta, se constata talla patológica <p1, macrocefalia con frente amplia e hipoplasia del tercio medio facial, acortamiento rizomélico marcado, manos en tridente y braquidactilia. El fenotipo, tanto de la madre como del niño, es compatible con hipocondroplasia que se confirma mediante estudio genético.

4 Conclusiones:

La variante patogénica recurrente p.Asn540Lys se asocia a manifestaciones clínicas severas de hipocondroplasia. La identificación de determinadas variantes patogénicas permite hacer un seguimiento específico de los pacientes y un asesoramiento genético más ajustado a cada caso particular.

C0277 MUTACIONES BIALELICAS EN RNU4ATAC: SÍNDROME DE ROIFMAN Y ENANISMO MICROCEFÁLICO PRIMORDIAL TIPO 1 (MOPD1). 4 NUEVOS PACIENTES.

Amaia Lasa-Aranzasti, Irene Valenzuela Palafoll, Ivon Cuscó Martí, Paula Fernández-Álvarez, Elena García-Arumí, Eduardo F. Tizzano.

Área de Genética clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

1 Introducción y Objetivos:

Variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *RNU4ATAC* (OMIM601428) se han descrito recientemente como causa de síndrome de Roifman (OMIM 616651), enanismo microcefálico osteodisplásico primordial tipo 1 (MOPDI, OMIM210710) y síndrome de Lowry-Wood (OMIM226960).

2 Métodos:

Se describen 4 pacientes nuevos de tres familias distintas en los que se han identificado variantes patogénicas en el gen *RNU4ATAC*. Tres pacientes con diagnóstico de síndrome de Roifman y uno con MOPD1. En el paciente 1 el diagnóstico fue mediante estudio de genoma y los tres restantes mediante estudio genético directo por sospecha clínica.

3 Resultados:

La secuenciación de genoma en el paciente 1 identificó las variantes n.8C>T y n.50G>A. Mediante secuenciación Sanger se identificaron las variantes n.13C>T y N.17G>C en la paciente 2 y su hermana. En el paciente con diagnóstico clínico de MOPD1 se identificó mediante Sanger la variante n.51G>A en homocigosis. Las principales características clínicas de los 3 pacientes con síndrome de Roifman incluyen displasia esquelética (3/3) con talla baja (3/3), discapacidad intelectual leve (3/3), déficit de anticuerpos (3/3) distrofia de retina (2/3). Las dismorfias compartidas por los tres pacientes incluyen filtrum largo y labio superior fino. Como hallazgos poco descritos en Roifman destaca en 2/3 pacientes patología autoinmune y 1n 1/3 pacientes cavernoma hepático. El paciente con

MOPD1 presenta talla baja severa, microcefalia con giración simplificada y agenesia de cuerpo calloso. Las dismorfias más relevantes incluyen pelo escaso y ojos y nariz prominente. Los cambios esqueléticos y pigmentarios de retina observados son distintos de los presentes en pacientes con Roifman.

4 Conclusiones:

Una buena historia clínica y fenotipado pueden orientar al diagnóstico, principalmente en entidades reconocibles como pueden ser las entidades asociadas al gen *RNU4ATAC*. A pesar de disponer de técnicas de secuenciación avanzadas, es importante conocer las limitaciones de cada técnica y utilizar las más adecuadas en cada caso.

C0295 CRANEOSINOSTOSIS Y GENÉTICA - ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE CASOS

Catarina Menezes¹, Tiago Ribeiro Costa², Ana Miguel Capela³, Cláudia Falcão Reis⁴, Céu Mota⁵

¹Departamento de Pediatría, Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

²Departamento de Neurocirugía, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

³Departamento de Genética Médica, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

⁴Departamento de Genética Médica, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal; Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga

⁵Departamento de Neonatología, Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

1 Introducción y Objetivos:

La craneosinostosis primaria puede ser simple o complejo y este último, menos frecuente, se asocia comúnmente con entidades sindrómicas. Se realizó un estudio para caracterizar los casos pediátricos de craneosinostosis primaria y su etiología genética.

2 Métodos:

Estudio descriptivo de casos pediátricos con craneosinostosis primaria, simple o complejo, con diagnóstico e investigación etiológica genética entre 2011 y 2021. La recogida de datos se realizó mediante la consulta de archivos clínicos electrónicos y el análisis estadístico mediante el sistema SPSS.

3 Resultados:

Un total de 36 pacientes fueron diagnosticados de craneosinostosis primaria, predominantemente varones (75%; n = 27). De estos, el 25% (n = 9) son complejas, 69,4% (n=25) son simples con predominio de sagital (44.1%, n=15), seguido de metópico (26.5% ;n=9) y unicoronal (2.9%, n=1).

Estos pacientes fueron sometidos a un estudio genético y el 9,4% (n=3) fueron diagnosticados de S. Saethre-Chotzen, el 6,3% (n=2) de S. Muenke, el 3,1% (n=1) de S. Crouzon y 3,1% (n=1) de S. Greig. En los restantes, en el 62,5% (n=20) el estudio genético fue negativo y en el 15,6% (n=9) aún está en curso.

El diagnóstico genético se obtuvo en el 55,6% (n = 5) de las craneosinostosis complejas (S. Saethre-Chotzen, Muenke y Crouzon) y en el 4% (n = 1) de las craneosinostosis simples (S. Greig).

4 Conclusiones:

En la literatura, la craneosinostosis sindrómica compleja más común es el Síndrome de Muenke, que no se verificó en el estudio, siendo el más frecuente el síndrome de Saethre-Chotzen.

Como se esperaba, el diagnóstico genético se obtuvo en la mayoría de los complejos (más comúnmente sindrómicas) y en una minoría de los simples (más a menudo esporádicas).

La evaluación de estos pacientes debe incluir siempre el estudio genético para la identificación etiológica, el pronóstico del paciente y el asesoramiento genético a las familias.

C0297 LAS COSAS NO SIEMPRE SON LO QUE PARECEN: DE UN FENOTIPO CORNELIA DE LANGE A KBG EN UNA NIÑA CON VARIANTES GENÉTICAS EN NIPBL Y ANKRD11

Ana Latorre Pellicer¹, Ángela Ascaso², **Cristina Tania Lucia Campos**³, Marta Gil Salvador⁴, María Arnedo⁵, Rebeca Antoñanzas Pérez⁶, Ariadna Ayerza Casas⁷, Iñigo Marcos Alcalde⁸, Paulino Gómez Puertas⁹, Feliciano J. Ramos¹⁰, Juan Pié¹¹, Beatriz Puisac¹²

¹Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

²Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

³Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Universidad de Zaragoza/IIS-Aragón, Zaragoza, España

⁴Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁵Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁶Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁷Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, E-50009 Zaragoza, España

⁸Grupo de Modelado Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CBMSO (CSIC-UAM), E-28049 Madrid, España

⁹Grupo de Modelado Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CBMSO (CSIC-UAM), E-28049 Madrid, España

¹⁰Unidad de Genética Clínica y Dismorfología; Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 and IIS-Arag

¹¹Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

¹²Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02, IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de KBG (SKBG) es un desorden multisistémico del desarrollo que se asocia a mutaciones en el gen *ANKRD11*. Los individuos con este gen afectado muestran un fenotipo muy variable, que en ocasiones se superpone con el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL). Se presenta un caso familiar de una paciente con dismorfismo facial, reflujo gastroesofágico y retraso en el desarrollo motor, diagnosticada de SCdL en sus primeros años de vida, pero que, tras una reevaluación fenotípica y genética a los seis años de edad, fue diagnosticada como SKBG.

2 Métodos:

Evaluación clínica longitudinal, aplicación de un score clínico del SCdL y empleo del programa Face2Gene (F2G, FDNA Inc. Boston, USA). Secuenciación Sanger y secuenciación masiva con un panel de genes. Interpretación de las variantes siguiendo las recomendaciones de la ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics).

3 Resultados:

La paciente fue diagnosticada de SCdL a los tres años, con un score clínico de 10 (SCdL no clásico). En el diagnóstico molecular mediante secuenciación Sanger del gen *NIPBL*, se identificó la variante: *NIPBL*: NM_133433.3:c.7553A>G:p.(Asp2518Gly), clasificada como probablemente patogénica (PM2, PP2, PP3) de acuerdo con las guías ACMG/AMP 2015. Sin embargo, el seguimiento clínico y la aplicación del programa Face2Gene en la paciente reveló su evolución fenotípica de SCdL a SKBG, y a la edad de seis años, mostraba unas características faciales (macrodoncia, cara triangular, punta nasal bulbosa) más propias de SKBG. Una reevaluación del diagnóstico molecular mediante el uso de un panel de secuenciación masiva que incluía *ANKRD11*, permitió identificar la variante patogénica *ANKRD11*: NM_001256183.1:c.2512C>T:p.(Arg838 *)] (PVS1, PM2, PP3 and PP5)

4 Conclusiones:

Nuestros hallazgos apoyan una evolución fenotípica dependiente de la edad en individuos con variantes de *ANKRD11*, y demuestra la importancia de considerar el diagnóstico molecular diferencial de SKBG en niños de corta edad con características del SCdL.

C0298 SELECCIÓN PURIFICADORA EN SANGRE DE LAS VARIANTES MOSAICO EN NIPBL EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

Marta Gil Salvador¹, Ana Latorre Pellicer², Cristina Lucia Campos³, Laura Trujillano⁴, Iñigo Marcos Alcalde⁵, María Arnedo⁶, Ángela Ascaso⁷, Ariadna Ayerza Casas⁸, Rebeca Antoñanzas Pérez⁹, Beatriz Puisac¹⁰, Paulino Gómez Puertas¹¹, Ilaria Parenti¹², Frank J. Kaiser¹³, Feliciano J. Ramos¹⁴, Juan Pié¹⁵

¹Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

²Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

³Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁴Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁵Grupo de Modelado Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CBMSO (CSIC-UAM), E-28049 Madrid, España

⁶Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁷Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

⁸Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, E-50009 Zaragoza, España

⁹Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

¹⁰Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

¹¹Grupo de Modelado Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CBMSO (CSIC-UAM), E-28049 Madrid, España

¹²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Alemania

¹³Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Alemania

¹⁴Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

¹⁵Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional, Departamento de Farmacología y Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBERER-GCV02 e IIS-Aragon, E-50009 Zaragoza, España

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL, OMIM #122470) es un desorden genético del desarrollo que se caracteriza por dismorfia craneofacial, retraso del crecimiento y psicomotor y malformaciones en extremidades. Sus bases moleculares se asocian principalmente con variantes constitutivas en genes del complejo de las cohesinas, halladas hasta en el 70% de los casos en el gen *NIPBL*. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los eventos de mosaicismo postcigótico (PZM) descritos en este gen, por lo que es necesario realizar una detallada comprensión del mosaicismo en el SCdL para mejorar el diagnóstico y asesoramiento genético.

2 Métodos:

Evaluación clínica y aplicación de un score clínico para el diagnóstico del SCdL. Detección y cuantificación de las variantes mosaico en *NIPBL* en muestras de ADN procedente de sangre, mucosa bucal, fibroblastos y/o músculo

esquelético por medio de secuenciación masiva utilizando un panel de genes con alta profundidad. Estudio retrospectivo de una cohorte española de individuos con SCdL y revisión bibliográfica.

3 Resultados:

Se ha estimado una prevalencia de mosaicismo postcigótico del 10.26% en una cohorte española de 39 pacientes diagnosticados con SCdL. En total, se identificaron cuatro individuos portadores de variantes mosaico en *NIPBL*. La frecuencia alélica en las muestras de ADN de sangre fue menor del 2% en tres individuos y del 9% en el cuarto individuo. Sin embargo, en el ADN procedente de fibroblastos, las variantes en *NIPBL* se detectaron en un 46.5%, 35.9%, 22.9% y 47% de las lecturas. La combinación de estos datos con los publicados anteriormente, apuntan hacia una posible selección purificadora en sangre de las variantes patogénicas en *NIPBL*.

4 Conclusiones:

La alta prevalencia del mosaicismo en el SCdL, así como la selección negativa en sangre de las variantes patogénicas en *NIPBL*, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico del SCdL y el asesoramiento genético a las familias afectadas.

C0319 DELECCIÓN RECURRENTE EN 2Q13Q14.1 INCLUYENDO EL GEN PAX8 ASOCIADA A HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER.

Elisabet Lloveras Caballe, Anna Canellas, Laura Barranco, Daniel Fernández, Begoña Méndez, Meritxell Piqué, Cristina de la Iglesia, Núria Palau, Marta Costa, Marta Herrero, Diana Yeste, Marc Auge, Laia Puig, Cristina Pérez
Departament de Genètica. Laboratori Central Barcelona. SYNLAB International Group

1 Introducción y Objetivos:

Introducción: El síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS) se asocia a la ausencia congénita de útero, cérvix y de la parte superior de la vagina. Para la mayoría de los pacientes, se desconoce la causa genética. Recientemente, algunos autores han propuesto la haploinsuficiencia del gen *PAX8* como una de las causas del síndrome MRKHS.

El gen *PAX8* (OMIM 167415) es un factor de transcripción que juega un papel clave en el desarrollo de la glándula tiroidea, los riñones y el conducto Müllero. Mutaciones deletéreas del gen *PAX8* se consideran la principal causa de hipoplasia tiroidea. De todas maneras, se observa en estos pacientes heterogeneidad clínica, incluso dentro de la misma familia.

Presentamos dos casos con una pérdida de número de copia en 2q13q14.1 incluyendo el gen *PAX8* y asociadas al síndrome MRKHS y a hipotiroidismo congénito.

3 Resultados:

Pacientes y métodos:

Caso 1. Paciente femenina de 18 años que acude por amenorrea primaria con desarrollo de caracteres sexuales normales a los 11 años. En el estudio ecográfico se detecta ausencia-agenesia uterina sustituida por un muñón rudimentario y ausencia de la parte superior de la vagina. Estudios repetidos de la hormona TSH muestran un resultado normal. Estudio de array con resultado arr[GRGh37] 2q13q14.1 (113432521_114698249)x1, que incluye el gen *PAX8*

Caso 2. Paciente masculino de 14 años que consulta por hipotiroidismo congénito y fallo crónico de riñón. Estudio de array con resultado arr[GRCh37] 2q13q14.1(113051752_114673697)x1 incluyendo el gen *PAX8*.

4 Conclusiones:

Comentarios:

Se reporta una nueva evidencia de la haploinsuficiencia del gen *PAX8* implicada en la etiología del síndrome MRKHS. La haploinsuficiencia del gen *PAX8* se relaciona a hipotiroidismo congénito, pero con amplia heterogeneidad clínica. La presencia en dos pacientes de una pérdida de número de copia con puntos de rotura muy similares podría sugerir la presencia de una región recurrente asociada a hipotiroidismo y a anomalías del tracto urogenital.

C0335 BRD4 COMO GEN CAUSAL DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE: DELIMITANDO LA REGIÓN CRÍTICA DE LA MICRODELECCIÓN 19P13.12.

Adrián Alcalá San Martín¹, Mercedes Serrano Gimaré², Jesús Casas López³, María Virginia Montiel⁴, Patricia Fernández Pareja⁵, Patricia Peral García⁶, Sara Manresa García⁷, Gisela Márquez Zambudio⁸, Enric Balias Fort⁹, Cristina Hernando Davalillo¹⁰

¹Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

²Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

³Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁴Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁵Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁶Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁷Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁸Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

⁹Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

¹⁰Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Cornelia de Lange (SdCL) es un trastorno del neurodesarrollo heterogéneo, caracterizado por un fenotipo facial distintivo, anomalías en extremidades superiores, retraso del crecimiento y comorbilidades somáticas. Muchos pacientes presentan mutaciones en *NIPBL* (80%), pero se han asociado otros genes, entre ellos recientemente *BRD4*, con un limitado número de pacientes descritos y ausencia de una correlación precisa genotipo/fenotipo. Se describe una paciente con una delección que incluye *BRD4* para contribuir a correlacionar el fenotipo y acotar la región mínima de solapamiento en la microdelección 19p13.12.

2 Métodos:

Estudio de paciente de 4 años de edad remitida por retraso global del desarrollo, microcefalia y rasgos faciales peculiares mediante microarray cromosómico de Hibridación Genómica Comparada realizado a partir de muestras de DNA de la paciente y sus progenitores. Se realiza exploración clínica y neuropsicológica, y se aplica la puntuación de consenso internacional (Kline et al. 2018).

3 Resultados:

Se identificó una delección intersticial *de novo* en la banda 19p13.12 de ~234Kb que incluye *BRD4* entre otros genes (arr[GRCh37] 19p13.12(15289495_15523876)x1). La evaluación de consenso internacional muestra un resultado de 12, sin malformaciones mayores pero compatible con SdCL clásico. El fenotipo conductual destaca por el interés comunicativo y capacidad de atención, reflejado en las valoraciones psicométricas.

4 Conclusiones:

La delección identificada es la de menor tamaño descrita, lo que contribuye a delimitar la región crítica de 19p13.12 relacionada con el SdCL. El fenotipo de la paciente es leve en comorbilidades y afectación cognitivo-conductual respecto al asociado a otros genes. El puntaje de consenso confirma encontrarse dentro del espectro de SdCL. La descripción de más pacientes determinaría si la variabilidad fenotípica de la microdelección 19p13.12 está definida por la aportación de otros genes adyacentes a *BRD4*, siguiendo un modelo de trastorno de genes contiguos, o la haploinsuficiencia de *BRD4* constituye la principal contribución, con una expresividad altamente variable.

C0344 TALLA BAJA FAMILIAR NO SINDRÓMICA DEBIDA A LA MUTACIÓN NOVEL Q2225X DEL GEN ACAN

Enrique Nogueira¹, Beatriz del Olmo², Itziar Martínez-Badás³, Concepción Lobo⁴, María J. Cabrejas⁵, Cecilia González⁶, Carmen Garma⁷

¹Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

²Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

³Serv. Pediatría del hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

⁴Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁵Serv. Genética del hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

⁶Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁷Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

ACAN es un gen de 15q26.1, del *agrecano* (proteoglicano de la matriz extracelular del cartílago), implicado en trastornos de *displasia esquelética* y *degeneración vertebral*, de forma destacada ligado, según herencia autosómica dominante, a *talla baja* aislada o asociada a *osteoartritis* y/o *osteocondritis disecante*.

2 Métodos:

Caso: Niño de 6 años en estudio (desde los 3 años) por *talla baja* ($p < 1,6 - 3,75$ DE) con deficiente velocidad de crecimiento y mal pronóstico de talla. Libre de alteraciones óseas o de partes blandas; cariotipo 46,XY sin anomalías; sin mutaciones *puntuales* en el gen *SHOX*, ni *delecciones* o *duplicaciones* en *SHOX* y secuencias reguladoras de PAR1.

Antecedentes de *talla baja* en la madre (159 cm) y el padre (157 cm) así como en familiares maternos de este: madre, <150 cm, y 2/4 hermanos: mujer, <150 cm, y varón, 155 cm, con dos descendientes con estaturas de <150 cm (mujer) y 155 (varón). El hermano mayor del paciente tiene una estatura normal.

Procedimientos: Estudio de DNA genómico de células sanguíneas basado en NGS, con uso del NextSeq 500 (Illumina) y de *librerías genómicas* preparadas con NexteraFlex (Illumina) y el xGen Exome Research Panel (IDT). Estudios adicionales, de confirmación y segregación, mediante secuenciación *Sanger*.

3 Resultados:

La evaluación basada en NGS de numerosos genes con propuesta asociación a *talla corta* y *displasias esqueléticas* (sugeridos por las bases de datos HPO y PanelApp) puso de manifiesto en el gen *ACAN* la mutación novel *nonsense* Q2225X (debida a la transición c.6673C>T del exón 12, en NM_013227.3), considerada *patogénica*. Ocurre en *heterocigosis* en el paciente, como también en el padre, no en la madre ni en el hermano mayor de estatura normal.

4 Conclusiones:

Hallazgos compatibles con una asociación peculiar a *talla baja* familiar aislada (no sindrómica) de la mutación novel Q2225X de la región CS (*chondroitin sulfate attachment domain*) del gen *ACAN*.

C0361 SÍNDROME DE DELECCIÓN 17Q12 ENMASCARADO POR SU HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA AL DIAGNÓSTICO.

ANA ISABEL VEGA PAJARES¹, Mónica García Castro², Ana Fontalba Romero³, Daniel Gutierrez Pascual⁴, Carlos Pesquera González⁵, Domingo Gonzalez-Lamuño Leguina⁶, Teresa Martínez Merino⁷, José Luis Fernández Lund⁸

¹Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla., Cantabria, España

²Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

³Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

⁵Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

⁶Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

⁷Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

⁸Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de delección 17q12 es un trastorno multisistémico con herencia autosómica dominante, elevada heterogeneidad clínica y expresividad variable. Su amplio espectro fenotípico incluye anomalías estructurales o funcionales de los riñones y tracto urinario en el 80-90% de los casos, diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY) en el 40%, desórdenes neurológicos y/o psiquiátricos en el 50% de los pacientes, alteraciones oculares, hepáticas, ginecológicas y dismorfias faciales (1).

El motivo del estudio fue el diagnóstico genético de un varón de 7 días con riñones hiperecogénicos y aumentados de tamaño con sospecha diagnóstica de Enfermedad Poliquística Renal Autosómica Recesiva y un varón de 38 años con sospecha diagnóstica de diabetes tipo MODY.

2 Métodos:

Se ha utilizado un panel de genes personalizado SureSelect QXT y software de análisis de variantes Alissa de Agilent Technologies. Se realiza el análisis de CNVs con DECoN v1.0.2 y el Array-CGH-60K (NIMGenetics®) para la determinación del tamaño de la delección.

3 Resultados:

El análisis genético mediante secuenciación masiva permitió detectar en ambos pacientes una delección del gen HNF1B completo que el array-CGH caracterizó como dos delecciones patogénicas en 17q12, de 1.38 Mb y 1.5 Mb en cada caso, asociadas al Síndrome de delección recurrente 17q12 (OMIM#614527). Este síndrome de genes contiguos incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas, posiblemente debido a la haploinsuficiencia de algunos genes incluidos en la región delecionada.

Estos hallazgos conllevaron a una reevaluación clínica de los pacientes, permitiendo tanto un seguimiento clínico como un asesoramiento genético adecuados.

4 Conclusiones:

El gen HNF1B debería ser incluido de forma rutinaria dentro del estudio genético de enfermedades renales, diabetes MODY y desórdenes neurológicos/psiquiátricos, al igual que en patologías multisistémicas. Este estudio destaca la importancia de la complementariedad de los estudios genéticos, siendo esenciales para el diagnóstico y el adecuado asesoramiento genético familiar.

(1) Mitchel et al. 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. GeneReviews® [Internet]. 2020

C0364 INFECCIÓN POR SARS-COV-2 DURANTE LA GESTACIÓN Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Purificación Marín Reina¹, Alicia Baza del Amo², Matilde Gil Villena³, Inés Burgos Berjillos⁴, Inmaculada Lara Cantón⁵, Alejandro Pinilla González⁶, Álvaro Solaz García⁷, Clara Cavero Carbonell⁸, Laura García Villodre⁹, Vicente Diago Almela¹⁰, Amparo Moreno Flores¹¹, Roberto Llorens Salvador¹², María Gormaz Moreno¹³

¹Dismorfología y Neonatología. Hospital UyP La Fe. Valencia, , Valencia, España

²Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

³Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁴Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁵Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España

⁶Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España

⁷Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España

⁸Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras. FISABIO-UVEG. Valencia. España

⁹Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras. FISABIO-UVEG. Valencia. España

¹⁰Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

¹¹Servicio de Radiodiagnóstico Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

¹²Servicio de Radiodiagnóstico Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

¹³Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

1 Introducción y Objetivos:

La infección por SARS-CoV-2 durante la gestación se ha relacionado con un aumento de patologías perinatales como preeclampsia, aborto, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) o muerte perinatal, principalmente relacionados con la gravedad de la infección materna. Sin embargo, se desconoce si podría existir un aumento de las anomalías congénitas (AC), como sucede con otras infecciones virales (Zika, CMV, etc). OBJETIVO: Determinar la prevalencia de anomalías congénitas (AC) en recién nacidos vivos (RNV) de madres con infección por SARS-CoV-2 durante la gestación.

2 Métodos:

POBLACIÓN Y MÉTODO: Estudio unicéntrico, prospectivo. Se realizó entre de noviembre 2020 a julio 2021. Se incluyeron RNV cuyas madres había sufrido infección por SARS-CoV-2 antes de la semana 34 de gestación. Se recogieron datos sobre antecedentes maternos, ecografías prenatales, exploración física al nacimiento y se realizaron ecografías postnatales abdominales y cerebrales.

3 Resultados:

RESULTADOS: Se reclutaron un total de 74 RNV. Se detectaron las siguientes AC: 1 arteria umbilical única, 2 comunicaciones interventriculares, 2 megacisternas magnas, 1 microtia grado II, 1 atresia de conducto auditivo externo, 1 criptorquidia, 1 ano anterior, 1 ectasia piélica y 1 duplicidad renal. Dos pacientes presentaron más de una AC. En total, 7 (9,5%) pacientes presentaron alguna AC, en 2 de los cuales la infección se produjo en el primer trimestre y 1 en segundo trimestre. Como hallazgos incidentales se registraron 3 RNV con litiasis/barro biliar, 1 vasculopatía estriata, 1 quistes germinolíticos y 1 quiste de plexos coroideos.

A nivel de crecimiento fetal, cabe destacar 3 casos de RCIU tipo I y 3 niños con criterios de pequeños para la edad gestacional tipo armónico.

4 Conclusiones:

La prevalencia de AC en la muestra estudiada resulta superior a la estimada en la población general (208/10.0000 nacimientos en 2019 en la red europea de anomalías congénitas EUROCAT), si bien, no es posible establecer una relación causal.

C0372 VARIANTE HOMOCIGOTA RECURRENTE EN NDST1 EN ETNIA GITANA. DISCAPACIDAD INTELECTUAL SINDRÓMICA CLÍNICAMENTE RECONOCIBLE.

Vanesa López González¹, Ana Teresa Serrano Antón², M. José Sánchez-Soler³, María Juliana Ballesta-Martínez⁴, María Segura-Puimedon⁵, Lluís Armengol-Dulcet⁶, Encarna Guillén-Navarro⁷

¹Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, ISCIII, Madrid. España.

²Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, ISCIII, Madrid. España.

³Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, ISCIII, Madrid. España.

⁴Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, ISCIII, Madrid. España.

⁵Quantitative Genomic Medicine Laboratories, S.L. qGenomics. Barcelona, España.

⁶Quantitative Genomic Medicine Laboratories, S.L. qGenomics. Barcelona, España.

⁷Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico Vinculado al CIBERER, ISCIII, Madrid. España.

1 Introducción y Objetivos:

Variantes patogénicas en *NDST1* son causales para discapacidad intelectual (DI) autosómica recesiva tipo 46 (DIAR46) (OMIM 616116), caracterizada por DI con afectación del lenguaje, ataxia, epilepsia, trastorno conductual y retraso de crecimiento. Nuestro objetivo es la caracterización clínica de un grupo de afectados con mutación homocigota recurrente.

2 Métodos:

Estudio descriptivo, retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de DIAR46.

3 Resultados:

7 casos (2 mujeres y 5 varones), 2 de ellos hermanos, todos etnia gitana. Edad media: 11 años. Consanguinidad 5/7. Todos nacidos a término y 3/7 dificultades de alimentación. Todos DI moderada-grave. 3/5 hipotonía y 3/7 epilepsia. 4/5 estereotipias (aleteo de manos). Neuroimagen sin anomalías estructurales en ninguno. 2/6 hipoacusia y 2/7 miopía. Ecografía abdominal normal en todos. Exploración con macrocefalia relativa (6/6), escaso pelo en cola de cejas (5/6), puente nasal ancho (6/6), macrostomía (5/6), labio superior perfilado (6/6), labios gruesos (5/6), diastema dental (3/5), pabellones auriculares prominentes y de implantación baja (7/7). Todos con anomalías esqueléticas (manos y pies cortos y anchos, braquidactilia, clinodactilia, almohadillado palmo-plantar y limitación de codos). Identificación mediante exoma de variante patogénica homocigota c.1831G>A, p.G611S en *NDST1*. En 2 hermanos diagnóstico clínico con estudio dirigido de la variante puntual.

4 Conclusiones:

Desde su identificación como gen causal en 2011, se han reportado 11 pacientes, constituyendo estos nuevos 7 una importante contribución para la mejor caracterización clínica de esta entidad. La existencia de una variante recurrente en afectados de etnia gitana apunta a un efecto fundador, cobrando importancia el despistaje de portadores y la familiarización con su fenotipo, a fin de diagnosticar precozmente y de forma dirigida a otros afectados. Destaca un fenotipo reconocible, no descrito como específico en publicaciones previas, con labio superior en arco de Cupido, labios gruesos y almohadillado palmo-plantar, con fenotipo conductual en espectro Angelman-like.

C0386 EXPANSIÓN DEL FENOTIPO-GENOTIPO EN EL SÍNDROME DE SOTOS EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA SERIADA.

Lourdes Rita Vega Hanna¹, Antonio Martínez-Monseny², Dídac Casas Alba³, Mercè Bolasell⁴, Mario Sanz-Cuesta⁵, Leticia Pías⁶, Loreto Martorell⁷, Mercedes Serrano⁸

¹Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

²Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España

³Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

⁴Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España

⁵Departamento de Pediatría, Hospital de Sant Boi, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

⁶Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España,

⁷Laboratorio de Genética y Genómica, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España,

⁸Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España,

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Sotos (SS, OMIM # 117550) es una condición genética heterogénea, reconocida por tres características clínicas principales: sobrecrecimiento con macrocefalia, apariencia facial típica y diferentes grados de discapacidad intelectual. Se describen tres tipos causados por mutaciones o deleciones/duplicaciones en los genes *NSD1*, *NFIX* y *APC2*.

Nuestro objetivo fue describir una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de SS, centrándonos en las características clínicas atípicas, ampliando el espectro clínico y genético del síndrome. Reevaluamos la posibilidad de correlaciones fenotipo-genotipo no descritas.

2 Métodos:

Realizamos un estudio descriptivo, observacional y ambispectivo. Se analizaron las historias clínicas de 31 pacientes pediátricos con diagnóstico molecular confirmado de SS atendidos en un hospital terciario entre enero de 2012 y julio de 2020. Se analizaron las características clínicas, el tipo de alteración genética y los exámenes complementarios realizados.

3 Resultados:

Todos los pacientes presentaron sobrecrecimiento, características dismórficas típicas y diferentes grados de trastorno del neurodesarrollo. Aunque se han descrito defectos cardíacos estructurales en el SS, en nuestra cohorte destacaron enfermedades no estructurales como la pericarditis. Además, describimos nuevas neoplasias malignas no vinculadas previamente al SS, como el hamartoma esplénico, el melanocitoma retiniano, la leucemia linfocítica aguda y el neuroblastoma prenatal. Las mutaciones en el gen NSD1 fueron impulsoras de un aumento de neoplasias en nuestra cohorte ($p=0,049$). Finalmente, cinco pacientes sufrieron oncocriptosis recurrente que requirió intervención quirúrgica, como una condición médica prevalente no reportada.

4 Conclusiones:

Este es el primer estudio centrado en la descripción de características atípicas en el SS y en la correlación genotipo-fenotipo en una cohorte pediátrica seriada. Es una prioridad en enfermedades raras expandir el fenotipo y el genotipo, ayudando a un diagnóstico certero, dirigiendo el seguimiento y cribado de las comorbilidades asociadas y mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Enfermedades metabólicas y mitocondriales

C0016 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN *NDUFB11* DEL COMPLEJO I MITOCONDRIAL ASOCIADA A CARDIOMIOPATÍA LETAL NEONATAL.

Guillermo Amate-García¹, María Juliana Ballesta-Martínez², Pablo Serrano-Lorenzo³, Rocío Garrido-Moraga⁴, Adrián González-Quintana⁵, Alberto Blázquez⁶, Cristina Ugalde⁷, Juan C. Rubio⁸, Joaquín Arenas⁹, Inés García-Consuegra¹⁰, María Morán¹¹, Encarna Guillén-Navarro¹², **Miguel Ángel Martín Casanueva**¹³

¹Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. Red RareGenomics-Comunidad de Madrid.

²Sección Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB, UMU, Murcia. CIBERER-ISCIII

³Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁴Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid.

⁵Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁶Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁷Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁸Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁹Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

¹⁰Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

¹¹Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

¹²Sección Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB, UMU, Murcia. CIBERER-ISCIII

¹³Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

1 Introducción y Objetivos:

El gen *NDUFB11*, ligado al cromosoma X, codifica una subunidad del complejo I (CI) del sistema OXPHOS mitocondrial. Se describe un recién nacido exitus a las 48 horas, con cardiomiopatía hipertrófica (CMH), acidosis láctica y déficit muscular aislado del CI, y la caracterización molecular y funcional de una nueva variante en *NDUFB11*.

2 Métodos:

El análisis genético se realizó con un panel NGS específico OXPHOS y se estudió la inactivación del cromosoma X (XCI-HUMARA). Los análisis moleculares se realizaron en músculo esquelético y miocardio mediante qRT-PCR, Western-blot (WB), electroforesis BN-PAGE y actividad en gel del CI (IGA).

3 Resultados:

El estudio familiar reveló antecedentes de cardiopatía fatal y una tía materna adulta con CMH leve. Se priorizó la variante c.338G>A que predice la substitución aminoácidica p.(Arg113Lys) en hemisigosis en el gen *NDUFB11*, localizada en la última posición del exón 2 del transcrito canónico, y clasificada como probablemente patogénica según criterios ACMG/AMP. Mediante XCI en la madre asintomática y tía materna con CMH se observó un patrón sesgado hacia el alelo mutado. El análisis de cDNA mostró mayores niveles de transcrito alternativo (492 pb) y ausencia del transcrito canónico (462 pb). El análisis tisular de proteínas OXPHOS por WB demostró la falta de

proteína NDUFB11 y otras subunidades estructurales del CI en miocardio, y una disminución de éstas en músculo esquelético. El estudio de supercomplejos (SCs) por BN-PAGE mostró una disminución del SC I+III₂+IV₁₋₂ (respirasoma), del CI aislado, aumento de SC III₂+IV, y acumulación del dímero de CIV. Asimismo, se observó una disminución de la actividad en gel – IGA- del CI en miocardio.

4 Conclusiones:

El estudio del cDNA mostró una alteración de splicing lo que permitió redefinir el efecto molecular predicho de la variante c.338G>A-NDUFB11. El análisis de proteínas OXPHOS demuestra un efecto deletéreo de esta variante en el ensamblaje/estabilidad OXPHOS.

C0024 ESTUDIO DE DIABETES MONOGENICA AUTOINMUNE MEDIANTE NGS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 1.

Laura Saso Jiménez¹, Andrea Jiménez Sanchis², Inés Urrutia Etxebarria³, Rosa Martínez Salazar⁴, Itxaso Rica Etxebarria⁵, Aníbal Aguayo Calcena⁶, Ana Lucía Gómez-Gila⁷, María Clemente León⁸, M^a Pilar Bahillo Curieses⁹, Isabel Leiva Gea¹⁰, Luis Castaño González¹¹

¹Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

²Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

³Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

⁴Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

⁵Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

⁶Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

⁷Unidad de Endocrinología Pediátrica, UGC Pediatría y sus AAEE, Hospital Infantil, HHUU Virgen Rocío. Sevilla, España

⁸Unidad Endocrinología infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERER. Barcelona, España

⁹Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, España

¹⁰Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga, España

¹¹Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, España

1 Introducción y Objetivos:

La diabetes mellitus es un trastorno caracterizado por hiperglucemia crónica y etiología diversa. En pediatría, el 95% de casos corresponden a una diabetes tipo 1 (DT1), mientras que un pequeño porcentaje es de origen monogénico. Dentro de este grupo, recientemente se han descrito formas autoinmunes que puede superponerse clínicamente con la DT1. Muchos de estos casos permanecen sin identificar o se clasifican erróneamente como DT1. El **objetivo** de este estudio es determinar la existencia de diabetes monogénica autoinmune en un subgrupo de pacientes pediátricos diagnosticados de DT1 por autoinmunidad positiva.

2 Métodos:

A partir de una cohorte de 500 niños con autoinmunidad positiva al debut de diabetes, procedentes de diferentes hospitales de España, se seleccionaron 60 casos que cumplieran los siguientes criterios: debut anterior a 2 años y/o al menos 3 generaciones de diabetes en la familia. En estos casos se realizó el estudio genético mediante NGS (*Ion Torrent*), utilizando un panel que incluía genes asociados a diabetes monogénica autoinmune: *AIRE*, *CTLA4*, *FOXP3*, *IL2RA*, *ITCH*, *LRBA*, *PCBD1*, *STAT1*, *STAT3*, *STAT5B*. Las variantes obtenidas fueron filtradas y clasificadas según la ACMG, aquellas catalogadas como probablemente patogénicas o *VUS*, se validaron por secuenciación Sanger y se estudiaron en el resto de familiares.

3 Resultados:

Se han identificado tres nuevas variantes en 3/60 familias (5%) en genes asociados a diabetes monogénica autoinmune:

Gen	Variante	Estado	Herencia	Clasificación	Edad debut	Generaciones diabetes
STAT5B	c.286-12_290del	Heterocigosis	de novo	LPAT	13-meses	1
FOXP3	c.-22-2delA	Hemicigosis	materna	LPAT	9-meses	4
LRBA	p.Lys195Thr	Heterocigosis	materna	VUS	12-años	3

4 Conclusiones:

Pueden existir casos de diabetes monogénica autoinmune entre pacientes pediátricos diagnosticados de DT1. Tanto un debut temprano como varias generaciones con diabetes pueden ser indicadores para su sospecha. La secuenciación masiva es una herramienta eficaz para su diagnóstico y permitirá a los pacientes beneficiarse de un control clínico y un asesoramiento genético adecuados.

C0041 SECUENCIACIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ANÁLISIS DEL GENOMA MITOCONDRIAL EN MÁS DE 7.500 PACIENTES

Raquel Pérez Carro, Jonna Tallila, Marita Isokallio, Inka Saarinen, Miko Valori, Ville Kytölä, Pauli Siivonen, Pertteli Salmenperä, Massimiliano Gentile, Johanna Sistonen, Tero-Pekka Alastal¹, Juha Koskenvuo

Blueprint Genetics

1 Introducción y Objetivos:

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de patologías causadas por una alteración mitocondrial. En una misma célula pueden coexistir poblaciones mixtas de ADN mitocondrial (ADNmt) normal y alterado (heteroplasmia). Esta proporción tiene importantes consecuencias en las enfermedades mitocondriales, ya que el nivel de heteroplasmia contribuye a la gravedad de estas patologías, produciéndose una manifestación fenotípica sólo cuando se supera un umbral crítico.

2 Métodos:

Hemos desarrollado un ensayo altamente sensible y validado clínicamente basado en la captura del ADNmt por hibridación y su posterior secuenciación mediante una aproximación NGS, capaz de detectar niveles muy bajos de heteroplasmia en SNVs, INDELS y deleciones. La profundidad media de lectura en el genoma mitocondrial fue de 18.224x, y el 100% de las bases se cubrieron al menos 1.000x. La sensibilidad para detectar SNVs e INDELS con más del 10% de heteroplasmia fue del 100%. Para SNVs con niveles de heteroplasmia del 5-10% y <5% la sensibilidad fue del 93,3% y 88,9%, respectivamente.

3 Resultados:

Se identificaron variantes diagnósticas (patogénicas/probablemente patogénicas) en 116 pacientes, obteniendo una rentabilidad diagnóstica del 1,5%. Como era de esperar, la variante m.3243A>G fue la más común y recurrente (40 pacientes con variables niveles de heteroplasmia), asociada a la diabetes y sordera de transmisión materna (MIDD) y la encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like" (MELAS), detectándose frecuentemente en pacientes remitidos inicialmente por afectación visual (25 de los 40 pacientes). En 5 casos se observaron deleciones únicas de gran tamaño, entre 4,4 y 7,6 kb, con niveles de heteroplasmia entre 6,8 y 63,7%.

4 Conclusiones:

Los trastornos mitocondriales pueden estar causados por variantes patogénicas en genes codificados tanto por el ADN nuclear como por el ADNmt. Por ello, la combinación de un análisis del ADNmt de alta calidad junto con estudios genéticos basados en paneles incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico.

C0055 UTILIDAD DE LA SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN LA RECLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

Irene Hidalgo Mayoral, Jorge Docampo Cordeiro, Jose Manuel Sánchez-Zapardiel, Adrián González-Quintana, Pablo Serrano-Lorenzo, Rocío Garrido-Moraga, Alberto Blázquez, Joaquín Arenas, Marcello Bellusci, Elena Martín-Hernández, Cristina Domínguez, Montserrat Morales-Conejo, Francisco Javier Fernández-Martínez, Miguel A. Martín

Hospital Universitario 12 de Octubre, , Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las enfermedades mitocondriales del sistema OXPHOS son entidades genéticas clínicamente heterogéneas, causadas por defectos primarios en la mitocondria. Su abordaje supone un reto diagnóstico y se basaba fundamentalmente en el fenotipo clínico y los estudios bioquímicos y de imagen. Recientes estudios han puesto de manifiesto que las aproximaciones diagnósticas basadas en técnicas de NGS han permitido reclasificar pacientes catalogados como mitocondriales.

El objetivo del presente trabajo es evaluar este hecho en una cohorte de individuos con sospecha de patología mitocondrial del sistema OXPHOS.

2 Métodos:

Se estudió una cohorte de 47 individuos con sospecha de patología mitocondrial clasificados según los criterios de enfermedad mitocondrial (MDC). El estudio genético consistió en la secuenciación del exoma completo en la plataforma NextSeq500 (Illumina) y en el posterior análisis bioinformático mediante una aproximación de análisis en *single* o en *trío* en función de la disponibilidad de los progenitores para el estudio.

3 Resultados:

Se identificaron variantes deletéreas en el 28% de los pacientes (13/47), de los cuales el 54% (7/13) fueron variantes en genes previamente asociados a enfermedades mitocondriales OXPHOS. En dos de los 6 pacientes restantes (con puntuación MDC de 6/8) se identificaron variantes patogénicas en los genes *MOCS1* y *GCDH*, que codifican proteínas de localización mitocondrial pero no implicadas en el sistema OXPHOS (MitoCarta 2.0). En los otros cuatro pacientes (dos con MDC 3 y otros dos con MDC 8) se identificaron variantes probablemente patogénicas o patogénicas en 4 genes no asociados a patología mitocondrial (*CTNBN1*, *GRIN1*, *GEMIN4* y *P4HTM*).

4 Conclusiones:

La existencia de entidades clínicas con fenotipos solapantes puede llevar a una sobreestimación de los pacientes con sospecha de patología mitocondrial. El abordaje mediante el estudio del exoma completo permite reclasificar a estos pacientes, que pueden beneficiarse de un mejor pronóstico y manejo clínico, y un adecuado asesoramiento genético.

C0062 ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL GEN ATP7B ASOCIADO A ENFERMEDAD DE WILSON EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Amanda Herranz Cecilia¹, Javier Sanguino Otero², Carmen Rodríguez Jiménez³, Ismael Casares Guerrero⁴, Ana Carazo Álvarez⁵, Rocío Rosas Alonso⁶, Natividad Gallego Onís⁷, Rocío Mena de la Cruz⁸, Carmen Camarena Grande⁹, Loreto Hierro Llanillo¹⁰, Sonia Rodríguez Nóvoa¹¹

¹Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España Grupo de Dislipemias de Origen Genético y Enfermedades Metabólicas, IdiPAZ, Madrid, España

²Grupo de Dislipemias de Origen Genético y Enfermedades Metabólicas, IdiPAZ, Madrid, España

³Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España Grupo de Dislipemias de Origen Genético y Enfermedades Metabólicas, IdiPAZ, Madrid, España

⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

⁵Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

⁶Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

⁷Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

⁸Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

⁹Servicio de Hepatología Infantil, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

¹⁰Servicio de Hepatología Infantil, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España

¹¹Servicio de Genética, Hospital Universitario la Paz, Madrid, España Grupo de Dislipemias de Origen Genético y Enfermedades Metabólicas, IdiPAZ, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La enfermedad de Wilson sigue un patrón de herencia autosómico recesivo asociado a variantes patogénicas en el gen *ATP7B* (WND; MIM# 277900). La variante más frecuente en población española es p.(Met645Arg). En este estudio se describen las variantes identificadas y su frecuencia en el gen *ATP7B* en una cohorte de pacientes con sospecha de enfermedad de Wilson atendidos en nuestro hospital en el periodo de Enero 2015 a Junio 2021.

2 Métodos:

Se realizó el estudio genético del gen *ATP7B* en un total de 174 pacientes, siendo 132 casos índices por sospecha de enfermedad de Wilson o por ceruloplasmina menor de 20mg/dL con estudio mediante NGS y MLPA y 42 casos familiares en los que se analizaron variantes puntuales mediante secuenciación Sanger. Se confirmó el diagnóstico en 14 casos índices que presentaban 2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas.

3 Resultados:

Las variantes más frecuentes en la cohorte fueron: p.(Met645Arg) 29,36%, seguida por p.(His1069Gln) 6,4%, p.(Asn41Ser) 5,5% y p.(Met769Hisfs*26) 5,5%. En los 14 casos índices con confirmación genética, las variantes más frecuentes fueron: p.(Met645Arg) 39,3%, delección del exón 1 10,7% y las variantes p.(Met769Hisfs*26), p.(His1069Gln), p.(Leu708Pro) y p.(Thr1232Pro) igualadas en un 7,1%. Se identificaron 5 pacientes con variantes en homocigosis: 3 homocigotos p.(Met645Arg), uno para p.(Leu708Pro) y otro para p.(Thr1232Pro). Además se encontró una variante patogénica no descrita previamente, c.2131_2132delinsTA p.(Gly711Ter).

4 Conclusiones:

La variante p.(Met645Arg) fue la más frecuente, coincidiendo con lo descrito previamente en población española, además se identificó en homocigosis en 3 individuos. En el subgrupo de 14 pacientes con enfermedad de Wilson confirmada genéticamente: cabe destacar la alta frecuencia (10,7%) de la delección del exón 1 de *ATP7B*, que se ha descrito previamente sólo en pacientes de origen español, lo que hace presuponer que se trata de una variante propia de población española y hace indispensable el estudio de grandes delecciones por MLPA.

C0119 CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA Y MOLECULAR DE DOS FAMILIAS CON NUEVAS VARIANTES EN EL GEN LDHA (GSDXI).

Rocío Garrido Moraga¹, Pablo Serrano-Lorenzo², Irene Hidalgo Mayoral³, Joaquín Arenas⁴, Olga N. Coya Linares⁵, Juan C. Rubio⁶, Alberto Blázquez⁷, María Rabasa⁸, Jesús Esteban⁹, Miguel A. Martín¹⁰

¹Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

²Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

³Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁴Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁵Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁶Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁷Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

⁸Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

⁹Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

¹⁰Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Hospital Universitario '12 de Octubre' (imas12), Madrid. CIBER, Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII, Madrid.

1 Introducción y Objetivos:

Mutaciones en el gen *LDHA*, que codifica la subunidad M de la enzima tetramérica lactato deshidrogenasa (LDH), compuesta de las subunidades M (*muscle*) y H (*heart*), causan glucogenosis tipo XI (GSDXI). La enfermedad cursa con mialgias y rhabdomiolisis inducidas por ejercicio, y en algunos casos presencia de lesiones cutáneas. Se presentan los primeros casos de GSDXI en población española asociados a dos nuevas variantes en el gen *LDHA*.

2 Métodos:

Dos mujeres jóvenes aparentemente no relacionadas con mialgias, episodios de rhabdomiólisis e hiperCKemia. Una de las pacientes presentó lesiones cutáneas. Panel NGS dirigido de 32 genes asociados a miopatías metabólicas en plataforma IonTorrent-PGM (ThermoFisher), pipeline personalizado y anotación con Annotor. Análisis de actividad de las isoenzimas séricas de LDH mediante separación electroforética (Helena Laboratories).

3 Resultados:

La prueba de ejercicio en antebrazo en ambas pacientes mostró una marcada elevación del amonio y falta de elevación de lactato sérico lo que sugirió una glucogenosis muscular. En P1 se priorizó la variante c.497C>A(p.Ser166Ter) en homocigosis y en P2 las variantes c.497C>A(p.Ser166Ter) y c.873G>A(p.W279Ter) en el gen *LDHA* (NM_001165414.2), que predicen la aparición de un codón de parada prematuro y son clasificadas como patogénicas (ACMG). Ambas pacientes mostraron actividad sérica LDH1 (H4), y ausencia de actividad LDH 2-5 (HxMx).

4 Conclusiones:

Se identificaron los primeros casos en población española con GSDXI asociados a dos nuevas variantes truncantes en el gen *LDHA*. La falta de actividad de las isoenzimas séricas de LDH que contienen subunidad M apoyó la patogénicidad de las nuevas variantes identificadas. Ambas pacientes proceden de una misma región geográfica lo que sugiere un posible efecto fundador de la variante c.497C>A. La presencia de lesiones cutáneas adicionales al cuadro miopático puede orientar el diagnóstico clínico de presunción.

C0171 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE BARTTER TIPO III

Sara Gómez Conde¹, Alejandro García Castaño², Mireia Aguirre³, Maria Herrero⁴, Leire Gondra⁵, Luis Castaño⁶, Leire Madariaga⁷, Grupo RenalTube⁸

¹Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. CIBERDEM, CIBERER. Barakaldo, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. CIBERDEM, CIBERER. Barakaldo, España.

³Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España

⁴Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces. Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Barakaldo, España.

⁶Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN. Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Barakaldo, España.

⁷Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. CIBERDEM, CIBERER. Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces, Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Barakaldo, España.

⁸<http://www.renaltube.com>

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Bartter Tipo III es una tubulopatía pierde sal de herencia autosómica recesiva secundaria a variantes patogénicas en el gen *CLCNKB*. Se caracteriza por hipokalemia, hipocloremia y alcalosis metabólica, aunque existe una amplia heterogeneidad en el fenotipo clínico de presentación. El objetivo del estudio era la caracterización clínica y genética de nuestra cohorte de pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter tipo III, junto con el análisis de la evolución a largo plazo.

2 Métodos:

Estudio genético de 49 pacientes, en su mayoría españoles (84%), con Síndrome de Bartter tipo III por secuenciación Sanger y NGS (panel de genes asociados a tubulopatías primarias), y evaluación de la dosis génica por la técnica MLPA.

3 Resultados:

Se detectaron un total de 14 variantes en el gen *CLCNKB*: p.Ala204Thr, p.Glu442Gly, p.Val170Met, p.Gly57Glu, p.Pro124Leu, p.Ala577Thr, p.Arg438Cys, p.Arg595*, p.(Leu252Serfs*97), p.(Ser343Alafs*6), p.(Leu7Alafs*3), p.(Tyr466fs*13), p.(Ile398_Thr401del) y una delección total del gen (c.(?_-12)_(1961+?)del). La mayoría de los pacientes presentaron la variante p.Ala204Thr en homocigosis (55%). La edad media al diagnóstico fue 0,67 (0,5 – 3) años. Tras una mediana de seguimiento de 12,1 (6,4 -26,4) años, un 22% de los pacientes desarrolló enfermedad renal crónica y un 15% presentó nefrocalcinosis. El crecimiento de los pacientes mejoró significativamente a lo largo de la evolución (mediana de z-score de talla fue -2,4 al diagnóstico y -1,2 al final del estudio, p=0,029). No se halló ninguna correlación genotipo-fenotipo.

4 Conclusiones:

En el Síndrome de Bartter Tipo III existe una amplia variabilidad tanto en la presentación clínica como en la evolución a largo plazo. A pesar de la mejora en el crecimiento tras el diagnóstico y el inicio de tratamiento, la función renal está comprometida en un porcentaje importante de pacientes. La mayoría de pacientes portan la llamada variante española (p.Ala204Thr), sin embargo, el pronóstico a largo plazo en todos ellos es similar.

C0185 SECUENCIACIÓN Y ANÁLISIS DEL GENOMA MITOCONDRIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Paola Pacheco¹, Guerau Fernández Isern², Joan Maynou³, Abraham J. Paredes-Fuentes⁴, Carlota Ros⁵, Judith Armstrong⁶, Roser Urreizti⁷, Eduardo Ruiz-Pesini⁸, Julio Montoya⁹, Rafael Artuch¹⁰, Dèlia Yubero Siles¹¹

¹Servei de Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

²Servei de Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

³Servei de Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

⁴Departament de Bioquímica clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu i CIBERER-ISCIII Esplugues de Llobregat, Espanya

⁵Servei de Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

⁶Servei de Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

⁷Departament de Bioquímica clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu i CIBERER-ISCIII Esplugues de Llobregat, Espanya

⁸Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Instituto de investigación Sanitaria de Aragón and CIBERER-ISCIII, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

⁹Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Instituto de investigación Sanitaria de Aragón and CIBERER-ISCIII, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

¹⁰Departament de Bioquímica clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu i CIBERER-ISCIII Esplugues de Llobregat, Espanya

¹¹Medicina Genètica i Molecular, Hospital Sant Joan de Déu , Esplugues de Llobregat, Espanya

1 Introducción y Objetivos:

Las enfermedades mitocondriales pueden ser causadas por alteraciones en ambos sistemas genéticos, el DNA nuclear o el DNA mitocondrial. Para ofrecer un diagnóstico molecular más preciso en pacientes pediátricos, se ha optimizado un protocolo de secuenciación masiva para la secuenciación del DNA mitocondrial, de forma aislada y en paralelo a la secuenciación de otros protocolos de captura del DNA nuclear.

2 Métodos:

Se han recopilado un total de 56 muestras, entre las cuales hay controles previamente diagnosticados y muestras de pacientes con sospecha de patología mitocondrial pero sin diagnóstico molecular. Se ha amplificado el DNA mitocondrial en un fragmento único mediante PCR larga, en muestras de DNA obtenidas de sangre periférica y de biopsia muscular. Se han generado las librerías de DNA por fragmentación enzimática (Sure Select XT, Agilent), secuenciado en un instrumento NextSeq500 (Illumina) y se ha realizado el análisis bioinformático alineando con el genoma mitocondrial (transformación de datos con bcl2fastq, control de calidad mediante cutadapt y FastQC, genoma hs37d5.MT, alineamiento por BWA-mem, llamado de variantes y anotación con mity, HelixMTdb).

3 Resultados:

La amplificación del DNA mitocondrial, la calidad de la librería, la calidad de los datos secuenciados, así como la evaluación de variantes en controles permiten afirmar que el protocolo se ha establecido con éxito. Los datos de controles previamente secuenciados en comparación con la presente metodología confirman la presencia de las mismas variantes más la detección de nuevas variantes a menor heteroplasmia.

4 Conclusiones:

La puesta a punto y la integración de esta nueva aproximación permitirá optimizar la estrategia diagnóstica para mejorar el tiempo de respuesta, y sobretodo ofrecer un diagnóstico efectivo y completo en pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial.

C0253 VARIANTE MOLECULAR POCO FRECUENTE EN GEN SLC7A9 DETECTADA EN NIÑA CON CISTINURIA.

Imane Jeidane¹, Daniel López Mecánde², Laura Daganzo Sierro³, Clara Herrero Forte⁴, Raluca Oancea Ionescu⁵, Carmen Cotarelo Pérez⁶, Jaime Rodríguez de Alarcón García⁷, María Josefa Torrejón Martínez⁸, Yolanda Posada Franco⁹, María Fenollar Cortés¹⁰

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

³Sección Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

⁴Sección Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

⁵Sección Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

⁶Sección Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

⁷Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico San Carlos.

⁸Sección Hormonas y metabolismo. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

⁹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

¹⁰Sección Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos

1 Introducción y Objetivos:

Variantes patogénicas (VP), principalmente variantes de nucleótido simple (SNVs), en el gen *SLC7A9* se asocian a Cistinuria, enfermedad metabólica que se caracteriza por un defecto en la reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos principalmente en túbulo renal, causando nefrolitiasis recurrente. Sólo están descritos 17 grandes reordenamientos (1% de las VP).

Están descritas dos formas de herencia: dominante con penetrancia incompleta e inicio tardío y recesiva de inicio más precoz.

Presentamos el caso de una niña de 15 años con nefrolitiasis recurrente de cálculos de cistina (inicio en la infancia) que es la primera hija de dos hermanas de progenitores no consanguíneos sin clínica aparente, y que presentó una variante molecular poco frecuente.

2 Métodos:

- Se realizó estudio de secuenciación masiva (NGS) de los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*, asociados a Cistinuria.
- Se realizó segregación en los progenitores mediante secuenciación Sanger y técnica MLPA (salsa P426-A2).

3 Resultados:

Mediante NGS, se detectaron la **variante probablemente patogénica c.368C>T en heterocigosis** y una posible **duplicación del exón 12, ambas en el gen *SLC7A9***.

La segregación familiar demostró que la variante c.368C>T en heterocigosis, ampliamente descrita en forma recesiva, es heredada de la madre; y confirmó la duplicación del exón 12, que fue heredada del padre, la única gran duplicación descrita en población europea afecta de Cistinuria sin especificar herencia, ni sintomatología.

4 Conclusiones:

Se confirmó molecularmente el diagnóstico de **afecta de Cistinuria**, al encontrarse ambas variantes en conformación *trans*.

Dado el escaso recorrido genotipo-fenotipo de la duplicación del exón 12, se recomendó la valoración clínica del padre (en proceso).

Es necesaria una buena caracterización tanto genética como clínicamente de las variantes poco frecuentes para poder realizar un adecuado asesoramiento genético.

C0255 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR TIPO 1: PRESENTACIÓN DE CASO CON VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN LDLR, EN BOGOTÁ, COLOMBIA

JUAN SEBASTIAN BARRANTES GUAMÁN¹, Jeffrey Castellanos², Orietta Ivonne Beltrán Casas³

¹Universidad Militar Nueva Granada, , Bogotá, Colombia

²Unidad de Cardiología, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

³Médico Genetista, Organización Keralty, Bogotá, Colombia.

1 Introducción y Objetivos:

La hipercolesterolemia familiar (MIM 143890) es un trastorno del metabolismo de lípidos caracterizado por aumento sérico de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se describe la historia clínica de un adulto con una variante patogénica en el gen *LDLR*.

2 Métodos:

Reporte de caso clínico de un paciente colombiano con hipercolesterolemia familiar y revisión de literatura médica. Previo consentimiento informado.

3 Resultados:

Paciente masculino de 42 años de edad, natural de Cali, Valle, Colombia con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y sobrepeso (colesterol total 454 mg/dl, LDL 321 mg/dl; HDL: 33 mg/dL, IMC 26.7 Kg/m²), refractarios al manejo convencional (estatinas, actividad física, dieta). Con antecedentes familiares por línea paterna con enfermedad coronaria y aterosclerótica de inicio temprano (abuelo y 3 tíos). Se realizó estudio molecular multigénico identificando una variante heterocigota patogénica en *LDLR* c.1048C>T (p.Arg350*), Se adiciona medicamento inhibidor selectivo de absorción intestinal de colesterol, con mejoría significativa clínica y serológica a los 3 meses (Colesterol total 162 mg/dl, LDL 116 mg/dl; triglicéridos 77 mg/dl).

4 Conclusiones:

Aunque la etiología multifactorial es la más común en los trastornos del metabolismo de los lípidos, en algunos casos es necesario descartar una etiología monogénica, dado el alto riesgo cardiovascular que representan. Por

esto, a la hora de abordar el riesgo cardiovascular, es importante indagar acuciosamente sobre antecedentes personales y familiares, resaltando la edad de presentación de eventos coronarios y/o ateroscleróticos, y la ocurrencia en varios miembros de la familia. Una vez se ha identificado una causa monogénica, se debe implementar un tratamiento con énfasis en la disminución de factores de riesgo tratables, a través de medidas dietarias más rigurosas, actividad física, apoyándose en la terapia farmacológica dirigida y realizando el asesoramiento genético individual y familiar como medida de prevención primaria.

C0271 ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS: IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES MÁS ALLÁ DEL EXOMA

Alejandro Soriano-Sexto, Fátima Leal, Magdalena Ugarte, Pilar Rodríguez-Pombo, Belén Pérez

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPAZ, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

Las técnicas convencionales de análisis genético están dirigidas a la identificación de variantes en la región exónica de los genes que codifican para proteínas (2% del genoma), no lográndose completar el estudio en muchos casos. En este proyecto empleamos técnicas transcriptómicas en cinco pacientes con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria (EMH) cuyo estudio de exomas ha resultado no concluyente.

2 Métodos:

Se ha realizado un análisis del perfil transcripcional y la expresión génica en muestras de RNA extraído de fibroblastos, sangre o biopsia hepática en combinación con secuenciación genómica. Se han realizado estudios funcionales diseñados *ad hoc* para confirmar la patogenicidad de todas las variantes nuevas identificadas.

3 Resultados:

En este estudio se presentan los resultados del análisis de cinco pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de un defecto en el ciclo de la urea, desorden congénito de glicosilación, galactosemia, mucopolisacaridosis o hiperfenilalaninemia. El estudio del perfil transcripcional permitió identificar la presencia de transcritos aberrantes en cuatro casos (4 alelos) y tras su secuenciación se identificó la inserción de un pseudoexón o la delección de un exón causados por la presencia de variantes intrónicas profundas no detectadas o no priorizadas en estudios de exomas. En tres casos se detectó una reducción de la expresión génica debido a la presencia de variantes en la región promotora proximal. En los 5 casos se confirmó el efecto patogénico de los cambios intrónicos mediante estudios con minigenes o de los defectos en la región no traducida (UTR) mediante análisis de expresión de luciferasa.

4 Conclusiones:

Los estudios de transcriptómica en combinación con genómica y genómica funcional permiten reducir la brecha diagnóstica en EMH.

C0302 DIAGNÓSTICO DE HIPERCALCEMIA INFANTIL TIPO I Y LITIASIS FAMILIAR DEBIDO A DEFICIENCIA DE CYP24A1. DETERMINACIÓN DE UN CASO DE HETEROCIGOSIS COMPUESTA POR NGS SIN REQUERIMIENTO DE ESTUDIO FAMILIAR.

José María García-Aznar Navajas¹, Lara Besada Cerecedo², Nerea Martínez Sáez³, Elena Beristain Mendizábal⁴

¹Healthincode, A Coruña, España

²Healthincode, A Coruña, España

³Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz, España

⁴Servicio de Genética, Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz, España

1 Introducción y Objetivos:

La deficiencia de CYP24A1 debida a variantes bialélicas es causa del desarrollo de hipercalcemia infantil tipo 1, una rara nefrolitiasis de base genética, caracterizada por aumento de los niveles de metabolitos activos de vitamina D, hipercalcemia persistente, hipercalciuria e inhibición de la hormona paratiroidea con inicio desde la infancia, que aumenta el riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. La presencia de variantes monoalélicas en CYP24A1, se asocia al desarrollo de cálculos renales en el adulto, presentando herencia dominante y penetrancia incompleta. La identificación de mutaciones en CYP24A1 resulta esencial para el diagnóstico de nefrolitiasis familiar y evaluación de la severidad de la enfermedad. En este estudio describimos un caso familiar con formas graves y leves asociadas a defectos en CYP24A1.

2 Métodos:

Realizamos el estudio genético por NGS de un varón de 67 años con enfermedad renal crónica de estadio 5, hiperparatiroidismo primario e historia de litiasis, nefrocalcinosis, hiperoxaluria y calcificación arterial con inicio desde los 20 años. Varios miembros familiares presentaron litiasis renal a edades tempranas en línea materna.

3 Resultados:

El estudio de NGS para un panel de nefrolitiasis genética reveló la presencia de dos variantes nóveles patogénicas en CYP24A1 (p.Gln163* y p.Trp155Alafs*26) que se encontraban en heterocigosis compuesta y cuya predicción *in silico* implicaría la interrupción de la traducción dentro del primer tercio de la secuencia proteica. La cercanía en la posición de ambas variantes en el exón 3 permitió inferir su zigosidad a partir de los alineamientos de las lecturas de NGS sin requerimiento de testar a los progenitores (*ver figuras*).

4 Conclusiones:

El estudio genético por NGS permitió detectar dos variantes patogénicas en CYP24A1 e inferir la heterocigosis compuesta, explicando un fenotipo de hipercalcemia infantil tipo 1 en el probando y dirigiendo el estudio familiar para identificar formas severas y leves de la enfermedad con herencia recesiva y dominante.

C0314 EFECTO DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA Y DE LA EVIDENCIA BIOQUÍMICA SOBRE LA TASA DE DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS UTILIZANDO WES

Laura Gort¹, Joan Anton Puig-Butillé², José Luís Villanueva-Cañas³, Frederic Tort⁴, Antonia Ribes⁵, Judit García-Villoria⁶

¹Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Serv. Genética Bioquímica y Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. España

²CORE de Biología Molecular. Serv. de Genética Bioquímica y Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. España

³CORE de Biología Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España

⁴Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Serv. Genética Bioquímica y Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. España

⁵Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Serv. Genética Bioquímica y Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. España

⁶Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Serv. Genética Bioquímica y Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERER, Barcelona. España

1 Introducción y Objetivos:

Con la implementación de la secuenciación masiva (NGS), el proceso de diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) ha experimentado un cambio sustancial. Si durante décadas se ha realizado paso a paso, desde la sospecha clínica y determinación del fenotipo bioquímico hasta el diagnóstico genético, actualmente cada vez más se recurre directamente al estudio genético mediante NGS. Sin embargo, esta aproximación no siempre proporciona un diagnóstico genético si no está respaldada por marcadores clínicos y/o bioquímicos claros. En este estudio analizamos las tasas de éxito para llegar al diagnóstico, según la disponibilidad de datos clínicos y/o marcadores bioquímicos de los pacientes.

2 Métodos:

Analizamos 225 pacientes con sospecha de EMH mediante secuenciación del exoma completo (WES). Los datos se analizaron mediante estudio de paneles de genes virtuales basados en los datos clínicos y bioquímicos disponibles de los pacientes.

3 Resultados:

De los 225 pacientes analizados, los datos clínicos del 63% (141/225) estaban disponibles y se alcanzó el diagnóstico genético en el 35% de los pacientes (50/141). En el 60% de los pacientes (135/225) se disponía de marcadores bioquímicos que indicaban una posible EMH. En esta cohorte se logró el diagnóstico genético en el 52% (70/135) de los casos. Dentro de este grupo estudiamos muestras de 48 pacientes procedentes del programa de cribado neonatal de Catalunya. En este caso, en que los recién nacidos aún no presentan sintomatología clínica pero muestran marcadores bioquímicos alterados, se consiguió el diagnóstico genético en el 65% de los recién nacidos.

4 Conclusiones:

Cuando se utilizan técnicas de secuenciación NGS, el conocimiento de los síntomas clínicos y marcadores bioquímicos alterados, aumenta considerablemente el porcentaje de diagnóstico genético en pacientes con sospecha de EMH.

C0348 EXPRESIÓN MONOALÉLICA ESPECÍFICA DE GENES DEL SISTEMA OXPHOS

José Luis Cabrera Alarcón¹, Fátima Sanchez Cabo², Pablo Hernansanz Agustín³, María Concepción Jiménez Gómez⁴, José Antonio Enríquez Domínguez⁵

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España

²Unidad de Bioinformática, CNIC, Madrid, España

³Grupo GENOXPHOS, CNIC, Madrid, España

⁴Grupo GENOXPHOS, CNIC, Madrid, España

⁵Grupo GENOXPHOS, CNIC, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Los complejos respiratorios del sistema OXPHOS son máquinas moleculares eficientes que resultan del ensamblaje de múltiples subunidades. Desajustes entre subunidades pueden resultar deletéreos. En este sentido, la condición diploide de los genes Oxphos nucleares, representa un nivel adicional de complejidad y variabilidad, cuyos mecanismos de regulación deben ser estudiados.

2 Métodos:

Un modelo ad-hoc basado en regresión logística fue desarrollado para determinar el porcentaje de mono-alelismo de los genes OXPHOS nucleares, a partir de datos de scRNA-Seq de ratones con distintos fondos genéticos (C57xCast y C57x129S6) y de iPSCs de 84 individuos diferentes. En total hemos analizado el bialelismo de genes OXPHOS (número variable según genotipo) en 446 células de ratón y 19674 células humanas.

3 Resultados:

En muestras de híbridos de ratón, un número variable de genes Oxphos presentaron desviación alélica en diferentes tipos celulares y en individuos distintos, sugiriendo que estos perfiles se determinan en algún momento temprano del desarrollo.

Aparte de este tipo de patrón monoalélico heredable, se detectó expresión monoalélica dependiente del perfil transcripcional en genes Oxphos.

En muestras humanas, se encontró una forma adicional de expresión monoalélica asociada a COX7A2L, SDHA y NDUFS2, donde individuos con genotipos diversos presentaron una tendencia al monoalelismo.

4 Conclusiones:

Existen mecanismos que limitan la libre expresión alélica a nivel transcripcional, afectando a genes OXPHOS. Estos mecanismos pueden venir determinados por el background genético o por el perfil transcripcional general o de genes específicos.

Esta expresión alélica diferencial puede traducirse en diversidad fenotípica, por lo que sería interesante valorar este aspecto en el contexto de la genética clínica.

Genética reproductiva y prenatal

C0008 MATCHING GENÉTICO DE ALTO RIESGO EN TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA CON DOBLE DONACIÓN DE GAMETOS: SECUENCIACIÓN COMPLETA VERSUS TEST DE GENOTIPADO

Marta Molina Romero¹, Alberto Yoldi Chaure², Miguel Gañán Parra³, Purificación Navas Bastida⁴, Jose Luis del Pico Sánchez⁵, Ángel Vaquero Argüelles⁶, Paloma de la Fuente Vaquero⁷, Juan Pablo Ramírez López⁸, Jose Antonio Castilla Alcalá⁹

¹Servicio de Genética, CEIFER Biobanco-NextClinics, Granada, España

²Laboratorio Andrología. Ceifer Biobanco-NextClinics, Granada, España

³Laboratorio Andrología. Ceifer Biobanco-NextClinics, Sevilla, España

⁴Laboratorio Andrología. Ceifer Biobanco-NextClinics, Córdoba, España

⁵Departamento de informática. Ceifer Biobanco-NextClinics, Granada, España

⁶Laboratorio Andrología. Ceifer Biobanco-NextClinics, Granada, España

⁷Dirección Médica. Ceifer Biobanco-NextClinics, Sevilla, España

⁸Gerencia. Ceifer Biobanco-NextClinics, Granada, España

⁹Dirección Médica. Ceifer Biobanco-NextClinics, Granada, España

1 Introducción y Objetivos:

Los tratamientos de reproducción asistida (TRA) con donantes de gametos (DG) han aumentado significativamente en los últimos 5 años. En base a la ley y a las diferentes recomendaciones científicas se debe reducir el riesgo de enfermedades recesivas en la descendencia, donde los test de portadores juegan un papel crucial y el matching genético permite asignar donantes de bajo riesgo reproductivo. La gran diversidad de test de portadores disponibles en el mercado, afecta a la heterogeneidad de los riesgos reproductivos obtenido según el test aplicado. Nuestro objetivo es estimar la probabilidad de matching de alto riesgo en TRA con DG cuando se realiza el análisis completo de los genes (NGS) y estimar qué resultado se habrían obtenido si se hubieran aplicado los test de genotipado más utilizados en este campo.

2 Métodos:

Se han analizado 302 enfermedades recesivas, mediante NGS, en 1818 DG. Con las variantes patogénicas halladas, se ha calculado la probabilidad de matching de alto riesgo con doble DG y se han estimado los resultados que se hubieran obtenido con los paneles de genotipado más utilizados.

3 Resultados:

La probabilidad de matching de alto riesgo con DG analizados mediante NGS fue del 5,5%, frente al 0,6-2,7% que se hubiera obtenido aplicando los test de genotipado. Se han detectado 1741 variantes total, 607 variantes diferentes, de las cuales el 22,6% habrían sido detectadas por los 3 test de genotipado y el 44,7% no habrían sido detectadas por ninguno de estos test.

4 Conclusiones:

Nuestro estudio muestra la gran heterogeneidad existente entre los test de genotipado, lo que se refleja en la diferente capacidad de detectar variantes patogénicas. El uso de estos test se asocia con alto riesgo reproductivo en comparación con el uso de NGS. Nosotros recomendamos el uso de NGS como cribado de portadores portadores cuando se realiza matching genético con donantes de gametos.

C0030 DISPLASIA LINFÁTICA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Ana Teresa Serrano Antón¹, María José Sánchez Soler², Vanesa López González³, Mary Ballesta Martínez⁴, Lydia Rodríguez Peña⁵, Encarna Guillén Navarro⁶

¹Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España

²Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico vinculado al centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

³Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico vinculado al centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII),

⁴Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico vinculado al centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII),

⁵Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca. Murcia, España.

⁶Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca. Murcia, España. Grupo Clínico vinculado al centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII),

1 Introducción y Objetivos:

La displasia linfática generalizada (DLG) es una forma poco frecuente de linfedema primario que afecta a extremidades y a nivel multisistémico (quilotórax, derrame pleural y pericárdico). De base genética heterogénea, la presentación abarca desde la etapa prenatal (menos conocida) a la postnatal. Objetivo: describir las características clínicas, el genotipo y la evolución de los pacientes diagnosticados prenatalmente de DLG.

2 Métodos:

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los casos.

3 Resultados:

Describimos 2 casos: un lactante de 3 meses y una lactante de 10 meses, ambos concebidos de forma natural. Cribado del primer trimestre: riesgo alto de aneuploidías por translucencia nucal (TN) aumentada (8 y 6mm respectivamente). Estudio prenatal invasivo: QF-PCR y ArrayCGH(60k) normal. En semana 16, el caso 1, TN resuelta con detección de pie equino-varo unilateral; caso 2: persiste TN aumentada (8mm) y se sospecha una comunicación interventricular (CIV). Estudio serológico viral negativo. Ante la asociación de TN aumentada y anomalía morfológica, se solicita exoma clínico prenatal. En el caso 1 se detecta una variante heterocigota *nonsense* c.896C>G en gen EPHB4 causal de malformación linfática tipo 7 (OMIM 617300) de origen paterno y en el caso 2: variantes heterocigotas *missense* c.5780T>A y c.3631C>T en gen PIEZO1 causal de malformación linfática tipo 6 (OMIM 616843), padres portadores.

Evolución al nacimiento: caso 1, pie equino-varo derecho aislado. Aparición de linfedema de miembros inferiores a los 2 meses, tratado con medias compresivas; caso 2: linfedema cervical sin cardiopatía asociada, resuelto espontáneamente a los 6 meses.

4 Conclusiones:

La TN aumentada persistente y/o asociada a anomalías morfológicas con estudio cromosómico normal, incrementa la posibilidad de entidad monogénica, como la DLG. La aplicación prenatal de la secuenciación masiva es fundamental en estos casos para alcanzar un diagnóstico y poder ofrecer un asesoramiento específico y un seguimiento postnatal dirigido.

C0031 LA PRESENCIA DE HLA-C C1C1 EN ALGUNO DE LOS MIEMBROS DE LA PAREJA DISMINUYE LA PROBABILIDAD DE DESARROLLAR INFERTILIDAD O FALLO REPRODUCTIVO

Raquel Gil Laborda

Hospital Clínico San Carlos , , Madrid , Madrid

1 Introducción y Objetivos:

Durante el embarazo en el ser humano, la decidua está en su mayoría poblada por linfocitos NK los cuales expresan receptores de tipo inmunoglobulina (KIR) que reconocen a sus ligandos HLA-C expresados en las células del trofoblasto. El objetivo de este trabajo fue analizar las frecuencias de fenotipos KIR de mujeres estériles o pérdida recurrente de embarazo y su ligando HLA-C expresado por el feto, para evaluar si existe una susceptibilidad genética en comparación con los controles fértiles.

2 Métodos:

Se estudiaron las frecuencias de los genes KIR y HLA-C de 23 mujeres con pérdida recurrente de embarazo y 96 con esterilidad; los genes HLA-C se analizaron en las parejas de cada grupo; total de 119 pacientes. Las frecuencias se compararon con los datos de los controles fértiles; 33 donantes.

3 Resultados:

La frecuencia de de HLA-C1 fue significativamente alta en el grupo de controles fértiles en comparación con mujeres estériles y pérdida recurrente de embarazo (1.000, 0.115, 0.0172 respectivamente). Las mujeres del grupos KIR AA centromérico y telomérico tuvieron mayor frecuencia de C1C1 (centromérico no significativo, telomérico: 0.072, 0.132, 1.000), así como con KIR BB (centromérico no significativo, telomérico: 0.000, 0.095, 1.000). Las mujeres estériles o con pérdida recurrente de embarazo KIR AA centromérico y telomérico presentaron una mayor frecuencia de C2C2 (centromérico no significativo, telomérico: P=0.004).

4 Conclusiones:

Se sugiere susceptibilidad a enfermedad cuando hay un aumento en la frecuencia de C2C2, así como protección frente a éste cuando C1C1 está aumentado. Las combinaciones C1C1/AA y C1C1/BB podrían estar favoreciendo el embarazo natural, mientras que la combinación C2C2/AA podría tener efecto directo en la inhibición de las células NK e impedir la fertilidad en la mujer.

C0040 SECUENCIACIÓN DEL EXOMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES Y GENES CANDIDATOS EN MUJERES CON FALLO OVÁRICO PRECOZ FAMILIAR DE ORIGEN IDIOPÁTICO.

RUTH MORALES SABATER¹, BELÉN LLEDÓ BOSCH², JOSÉ A. ORTIZ SALCEDO³, FRANCISCA M. LOZANO GARCÍA⁴, ANDREA BERNABEU GARCÍA⁵, ANA FUENTES ROZALÉN⁶, RAFAEL BERNABEU PÉREZ⁷

¹BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

²BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

³BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

⁴BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

⁵MEDICINA REPRODUCTIVA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

⁶MEDICINA REPRODUCTIVA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

⁷MEDICINA REPRODUCTIVA, INSTITUTO BERNABEU, ALICANTE, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

El fallo ovárico precoz (FOP) es una causa común de infertilidad en la mujer que consiste en una pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Estudios recientes con secuenciación masiva (NGS) han identificado nuevos genes candidatos relacionados con FOP, los cuales están involucrados en procesos como foliculogénesis, reparación del DNA, recombinación homóloga y meiosis. El objetivo de este estudio ha sido identificar una causa genética en familias con FOP mediante la secuenciación del exoma.

2 Métodos:

Catorce mujeres, pertenecientes a 7 familias, afectadas por FOP fueron incluidas en el estudio. Los criterios de inclusión fueron amenorrea antes de los 38 años y signos analíticos y ecográficos de FOP. La secuenciación del exoma se realizó usando TruSightOne (Illumina®) y el análisis mediante el software Variant Interpreter (Illumina®). Únicamente se analizaron las variantes compartidas por cada familia, siguiendo los siguientes criterios: (1)

Variantes exónicas o de *splicing* en genes expresados en ovario y relacionados con FOP o involucrados en funciones ováricas (2) frecuencia $\leq 0,05$ y (3) efectos funcionales potencialmente moderados/fuertes.

3 Resultados:

En las 7 familias se identificaron 79 variantes heterocigotas en genes candidatos. Todas las familias fueron portadoras de 3 o más variantes. Entre las variantes, dos fueron *nonsense*, seis de *splicing*, una *frameshift*, dos *inframe deletion* y 32 *missense* con probable efecto deletéreo evaluado mediante algoritmos *in silico*. En total, 43 mutaciones probablemente patogénicas fueron identificadas en 39 genes posiblemente relacionados con FOP. Se encontraron genes candidatos que no habían sido asociados previamente a esta patología, sin embargo, podrían estar involucrados en procesos biológicos clave para la función ovárica.

4 Conclusiones:

La secuenciación del exoma completo es una herramienta eficiente para identificar mutaciones patogénicas en diferentes genes en patologías de origen poligénico como el fallo ovárico precoz. En este estudio se han identificados nuevos genes candidatos asociados con FOP.

C0043 DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DUPLICACIÓN 16P11.2

*Elena Llorente Martín, César Rodríguez Hernández, Adrián Bravo Gómez, Angielys Zamora Trillo, María Asunción Enrique Gallego, Marta de la Fuente de la Fuente, Fernando Ruiz Fernández, **María Orea Clemente***

Bioquímica Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de duplicación 16p11.2 es un síndrome de anomalías cromosómicas poco frecuente. Los portadores presentan un fenotipo muy variable caracterizado principalmente por trastorno de espectro autista y/o retraso psicomotor y del lenguaje. Esta alteración tiene un carácter de penetrancia incompleta y expresividad variable.

El objetivo es presentar el caso de una gestante de 41 años con alteraciones ecográficas en la semana 20 de gestación: ventriculomegalia tricameral, microcefalia, agenesia de cuerpo caloso y crecimiento intrauterino retardado (CIR).

2 Métodos:

Se realiza ArrayCGH en células de líquido amniótico sobre una plataforma KaryoNIM® prenatal diseñada por NIMGenetics®. Se lleva a cabo un estudio ampliado mediante NGS de panel de neurodesarrollo y de CIR donde se analizan 289 genes relacionados con ventriculomegalia y 275 con CIR.

3 Resultados:

Los resultados del ArrayCGH no evidencian alteraciones en la plataforma prenatal utilizada. Sin embargo, se identifica una duplicación en la región 16p11.2 de 970 kb y con 28 genes incluidos en el listado OMIM. El exoma clínico mediante NGS detecta como único hallazgo una duplicación en la región 16p11.2 de los siguientes genes: DOC2A, ALDOA, CORO1A, TBX6, KCTD13, PRRT2, KIF22, SEZ6L2.

La gestación termina en un recién nacido a término que precisa de ingreso en UCI dada la gravedad clínica de las alteraciones fenotípicas: agenesia de cuerpo caloso, ventriculomegalia, anomalía de desarrollo cortical, hipoventilación central, hipoplasia vermiana y malformación ocular, entre otros. Fallece a los 15 días por episodio apneico.

4 Conclusiones:

Presentamos un caso de diagnóstico prenatal ecográfico de ventriculomegalia y CIR. Se descartan otras alteraciones mediante ArrayCGH y un panel NGS de neurodesarrollo, identificando como único hallazgo una duplicación en la región 16p11.2. El diagnóstico y el fenotipo neonatal contribuyen a determinar las características de este síndrome.

C0048 DIAGNOSTICO PRENATAL DE ALTERACION EN EL GEN RYR1

MARIA EUGENIA SANCHEZ GUTIERREZ¹, JM Carbonell-Perez², J Sáenz-Hurtado³, P Méndez-Pérez⁴, E Galán-Gómez⁵

¹S. Inmunología y genética H.U. Badajoz, Badajoz, España

²S. Inmunología y genética H.U. Badajoz, Badajoz, España

³S. Inmunología y genética H.U. Badajoz, Badajoz España,

⁴S. Pediatría H. Materno-Infantil Badajoz

⁵S. Pediatría H. Materno-Infantil Badajoz,

1 Introducción y Objetivos:

Los trastornos neuromusculares, en el caso del diagnóstico prenatal (DP), se convierten en un desafío debido a la poca información clínica con que se cuenta. Nuestro objetivo es presentar el caso de un DP con alteración del gen RYR1, asociado a diferentes trastornos neuromusculares (TNM), con herencia autosómico dominante (AD) y recesiva (AR), así como a mayor SUSCEPTIBILIDAD A HIPERtermia MALIGNa con herencia AD.

2 Métodos:

Gestante G5P1A3. Durante la cuarta gestación en la semana 20 se detecta la presencia de pies equinovaros bilaterales con movimientos fetales normales por lo que se realizó amniocentesis. En la semana 22 se visualizan pies mal posicionados con extremidades en extensión sin movimientos de flexión, manos y dedos en garra y flexionadas sin movimientos, edema en calota, derrame pleural y polihidramnios. Los padres interrumpieron la gestación dado el mal pronóstico fetal.

3 Resultados:

Estudio de amniocitos y restos abortivos:

Cariotipo normal, 46,XY

Array-cgh: arr(1-22)x2,(X,Y)x1.

Exoma dirigido a TNM. Se identificaron dos variantes en el gen RYR1 (NM_000540.2):

RYR1:c.801-1G>C: no está descrita en ninguna base de datos de controles o pacientes hasta la fecha. Teóricamente, produciría una pérdida del exón 10. Fue heredada de su padre. Clasificación: patogénica (PVS1, PM2, PM3).

RYR1:c.14344G>A: se ha observado junto con otra variante de RYR1 en embarazos y lactantes afectados por miopatía congénita y acinesia fetal. Fue heredada de su madre. Clasificación probablemente patogénica (PM2, PM1, PP3, PP5).

4 Conclusiones:

El fenotipo fetal descrito y asociado a RYR1 consiste en hidrops fetal, higroma quístico, alteraciones de la posición de pies y manos debidas a contracturas y akinesia fetal. En una gestación en la que se detectan signos de alarma de TNM, consideramos que debería realizarse exoma dirigido de forma simultánea al resto de análisis para acelerar el diagnóstico todo lo posible.

C0076 VARÓN 46,XX

ANTONIO MARTINEZ CAÑAMERO, ANA BELEN GARCÍA RUANO, MARIA ANGELES ZAFRA DELGADO

Laboratorio. Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

1 Introducción y Objetivos:

Varón de 49 años procedente de la Unidad de Reproducción por un cuadro de infertilidad primaria. Detectaron niveles bajos de testosterona y se derivó al Servicio de Endocrinología. Allí presenta atrofia de testículo derecho y testículo izquierdo hipofuncionante, azoospermia pero sin ginecomastia. Se le solicita cariotipo convencional con resultado 46,XX por lo que lo derivan a la consulta de Genética Clínica.

2 Métodos:

En la consulta de Genética se realiza exploración física con fenotipo masculino y se revisa el cariotipo realizado, mediante técnica de BANDEO G convencional que analizó 450 bandas presentes en los cromosomas. Sospechando un síndrome de varón 46,XX de De la Chapella se amplía estudios hacia un FISH en busca del gen SRY.

3 Resultados:

El cariotipo convencional detectó un 46,XX en todas las metafases analizadas. Se decidió ampliar estudios hacia un FISH en busca del gen SRY, siendo positivo:

ish der (X) t (X;Y) (p 22.3; p 11.3) (SRY +)

Los portadores de secuencias del cromosoma Y pueden tener el gen SRY en uno de sus cromosomas X. Este gen, en condiciones normales, está ubicado en la porción distal del brazo corto del cromosoma Y. En algunos casos esta región, durante la meiosis de las células germinales masculinas, se unen a un cromosoma X.

Durante la concepción, si el espermatozoide portador del cromosoma X con el gen SRY fecunda, se constituirá un embrión 46 XX con gen SRY, que pondrá en marcha la diferenciación masculina de la gónada indiferente y la gónada fetal producirá hormona antimulleriana, que inducirá la diferenciación masculina de los genitales externos.

4 Conclusiones:

Se deberá ofrecer asesoramiento genético y a sus familiares. Por lo general, los casos de SRY positivo no son hereditarios, los genes implicados en la espermatogénesis se sitúan en condiciones normales en el brazo largo del cromosoma Y, en la mayoría de los casos estarán ausentes, y no será posible restaurar la fertilidad.

C0080 PRIMER DIAGNOSTICO PRENATAL DE LA MICRODELECIÓN 5Q31.3.

ROSA MARIA LOBO VALENTIN¹, GONZALO ENRIQUE QUESADA SEGURA², DAVID ARRABAL BAZAGA³, JOSE MANUEL MAYOR GONZALEZ⁴, MARIA DEL CARMEN GONZALEZ TEJERO⁵, ELSA MARIA ARIAS VALDES⁶, CARLES GARRIDO⁷, IRINA ROYO⁸

¹SERVICIO DE ANALISIS CLINICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID, , VALLADOLID, España

²SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

³SERVICIO DE ANALISIS CLINICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁴SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁵SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁶SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA, VALLADOLID. ESPAÑA

⁷REFERENCE LABORATORY. BARCELONA. ESPAÑA

⁸REFERENCE LABORATORY. BARCELONA. ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Los hallazgos ecográficos hallados fetales consistieron en translucencia nucal incrementada, arteria umbilical única y quistes bilaterales en los plexos coroideos.

El cariotipo en líquido amniótico ambos sin hallazgos patológicos por lo que se realizó array CGH 60 Kb encontrándose el hallazgo descrito.

2 Métodos:

En muestra de líquido amniótico: Se realizó QF-PCR de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, (Compact kit v3, Devyser, Palex), cariotipo convencional con bandas G en el líquido amniótico y array CGH de 60 Kb en el ADN extraído de cultivo celular.

En muestra de sangre periférica de los progenitores: Array CGH 60 Kb, cariotipo en sangre periférica y FISH de 19p.

3 Resultados:

El array prenatal revela pérdida de material en 5q31.3, que no lo tenían los progenitores, es decir, se identificó como *de novo* en el feto.

En una nueva gestación, el feto no presentaba anomalías ecográficas se oferta diagnóstico invasivo aceptado por la pareja. Estudio rápido y cariotipo cromosómicamente normal, por insistencia desde Obstetricia se oferta array prenatal que proporciona un resultado de duplicación de la zona 5q31.3.

La sospecha citogenética es la existencia de una translocación equilibrada en los padres y, que en esta ocasión se heredan los cromosomas 5 normales más ese fragmento que está translocado en otro cromosoma. Se realiza cariotipo urgente en los progenitores que revela que en la madre esa zona está translocada en 19p, se realiza FISH confirmatorio.

4 Conclusiones:

En esta ocasión es la citogenética convencional la que nos lleva al diagnóstico en la madre de una inserción de 5p31.3 en 19pter. El array materno no lo observa porque está equilibrado, no existe ganancia ni pérdida.

Las herramientas tradicionales, en este caso el cariotipo nos revela finalmente cuál es el origen de la anomalía y nos permite realizar un correcto asesoramiento genético.

C0132 UTILIDAD DEL CRIBADO DE ANEUPLOIDIAS EXTENDIDO EN ADN FETAL LIBRE CIRCULANTE EN FETOS NO VIABLES

DAVID ARRABAL BAZAGA¹, JOSE MANUEL MAYOR GONZALEZ², MARIA DEL CARMEN GONZALEZ TEJERO³, ELSA MARIA ARIAS VALDES⁴, GONZALO ENRIQUE QUESADA SEGURA⁵, ROSA MARIA LOBO VALENTIN⁶

¹SERVICIO DE ANALISIS CLINICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

²SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

³SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁴SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁵SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID. ESPAÑA

⁶SERVICIO DE ANALISIS CLINICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA. VALLADOLID, , VALLADOLID, España

1 Introducción y Objetivos:

El cribado extendido de aneuploidias en ADNfc aun no está validado por las Sociedades Científicas, únicamente se realiza en los Países Bajos. Se trata de hallazgos con muy baja prevalencia y dado el origen del ADN que se analiza es necesaria una prueba de confirmación invasiva.

Estos hallazgos son comunicados en nuestro caso solamente cuando el feto ha resultado no viable y se ha interrumpido la gestación.

2 Métodos:

Las muestras de gestantes con fetos no viables son identificadas antes de la preparación del pool de librerías, se van a analizar por el método *genomewide* capaz de detectar alteraciones segmentarias mayores de 7 Mb y aneuploidias de todos los cromosomas.

El método utilizado es la secuenciación por síntesis de Illumina.

3 Resultados:

Se han analizado 20 muestras de las que se dispone de consentimiento. Muestras informativas han sido el 80%, 16. Anomalías numéricas detectadas en 8 casos han afectado a los cromosomas 16, 21, 7 y 14

Anomalías estructurales se han detectado en 8 casos, en dos de ellas se ha demostrado la existencia de translocaciones equilibradas en progenitores, el resto han sido duplicaciones y deleciones que justifican la no viabilidad

4 Conclusiones:

El número de muestras informativas ha sido muy alto ya que el ADNfc se degrada aproximadamente a las 5 horas del legrado por lo que una comunicación fluida con el Partitorio nos ha permitido acceder rápidamente a la muestra de sangre materna.

Encontramos que, a pesar de la naturaleza no diagnóstica de la prueba nos ha proporcionado una información muy valiosa para los progenitores, sometidos a una gran presión psicológica debido a las pérdidas recurrentes. La

ventaja en nuestro caso es que ya contamos con material de origen fetal lo que nos permite validar los hallazgos. Esta implementada entre las pruebas ofertadas a las parejas en la actividad asistencial.

C0140 TEST PRENATAL NO INVASIVO (NIPT): NUESTRA EXPERIENCIA EN LA PROVINCIA DE BIZKAIA DESDE EL AÑO 2013

Iratxe Huerta Bengoa¹, Mercedes Télez Sedano², María García Barcina³, Mikel Longa Peña⁴, Jaime Bordas Gómez⁵, Ainhoa Arin Valcuende⁶, Sonia Rodríguez Relloso⁷, Javier Suela Rubio⁸, Yaima Torres Rodríguez⁹, Javier Muga Bustamante¹⁰

¹Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

²Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

³Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

⁴Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

⁵Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

⁶Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

⁷Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

⁸Departamento de Análisis no invasivo, Laboratorios NIMGenetics, Madrid, España

⁹Departamento de Análisis no invasivo, Laboratorios NIMGenetics, Madrid, España

¹⁰Departamento de Genética. IMQ Analíticas, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia.

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico prenatal es el conjunto de pruebas realizadas durante el embarazo que permiten detectar posibles defectos congénitos en el feto. En la actualidad, existen diferentes estrategias de detección que incluyen marcadores serológicos y ecográficos. Entre ellos, el emergente test prenatal no invasivo (NIPT) ha ido experimentando un importante avance tanto en sus prestaciones como en su demanda.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la capacidad diagnóstica del NIPT en la detección del riesgo de cromosomopatía fetal.

2 Métodos:

Este estudio descriptivo y retrospectivo comprende el análisis de DNA fetal libre (cffDNA) en sangre mediante el test prenatal no invasivo *TrisoNIM*[®] (en todas sus modalidades) de 3.859 gestantes de la provincia de Bizkaia desde enero de 2013 hasta abril de 2021.

3 Resultados:

Del total de análisis realizados, el 1,37 % han sido clasificados como resultados de alto riesgo. La trisomía 21 y las aneuploidías sexuales suponen la mayoría de estos casos, concretamente un 80 %. Del total de casos confirmados por técnicas invasivas (biopsia corial o amniocentesis), la concordancia ha sido casi total para las trisomías 13 y 21, mientras que se reduce prácticamente a la mitad para la trisomía 18 y las aneuploidías sexuales.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados confirman la alta sensibilidad y especificidad del NIPT, y avalan su utilización como una muy buena opción de cribado prenatal de cromosomopatías.

C0159 COMPLEJIDAD EN LA GESTIÓN DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS A FMR1 EN EL TEST GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT-M)

Carmen María Armada Sánchez, Estefania Toro Toro, Álvaro Gómez Duro, Elena García-Guixé, Carles Giménez Sevilla

Reprogenetics Spain

1 Introducción y Objetivos:

La patología asociada a *FMR1* está asociada a variaciones en el número de tripletes (CGG) en la región no traducida del extremo 5'. Según el número, los alelos se clasifican en normales, intermedios, pre-mutados y mutados. Los alelos mutados causan el Síndrome de X-Frágil (FXS). Los pre-mutados pueden causar síndrome de temblor/ataxia, insuficiencia ovárica primaria en mujeres y desórdenes neuropsiquiátricos, asociados a X-frágil. Los alelos intermedios y pre-mutados pueden ser inestables entre generaciones aumentando su tamaño. El PGT-M está indicado en pacientes con riesgo elevado de descendencia con SFX. El análisis se realiza mediante estudio de ligamiento y requiere de estructura familiar. Esta estrategia, no obstante, descarta embriones portadores del cromosoma a riesgo que podrían no haberse expandido a mutación completa. El objetivo de este estudio es clasificar casos consultados en nuestro centro en un período de 3,5 años para estos trastornos en función del riesgo para la descendencia y del procedimiento propuesto.

2 Métodos:

Se estima el riesgo de FXS para la descendencia en 21 casos según número de repeticiones y de interrupciones AGG (si disponible) y según edad materna (Yrigollen et al., 2014). Los procedimientos propuestos se clasifican en PGT-M: no indicado, indicado y previa autorización de autoridad competente.

3 Resultados:

Seis pacientes presentaban un alelo intermedio por lo que el PGT no se consideró por no haber riesgo de SFX. Catorce casos presentaban pre-mutación, 5 con riesgo bajo de expansión a mutación completa (0 -1,6%) requiriendo solicitud de autorización. Un caso presentaba mutación completa.

4 Conclusiones:

El asesoramiento genético reproductivo en pacientes pre-mutadas con bajo riesgo de descendencia con FXS es complejo.

El PGT-M descarta embriones portadores del cromosoma X a riesgo, pero no determina si la pre-mutación se ha expandido a mutación completa. Por ello, es necesario establecer un protocolo de actuación para estos casos en función del riesgo para la descendencia.

C0168 HALLAZGO INESPERADO EN DIAGNÓSTICO PRENATAL Y SU REPERCUSIÓN EN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PORTADORES DE DISTROFINOPATÍAS LEVES.

M Concepción Villalón Villarroe¹, Dolores Rey Zamora², Manuela Villamar López³, Leopoldo Abarca Martínez⁴, Irene Pelayo Delgado⁵, Javier Sancho Sauco⁶, Eva García-Galloway⁷, Patricia Fernández San José⁸, Matías Morín Rodríguez⁹, Verónica Barca Tierno¹⁰, Miguel Ángel Moreno Pelayo¹¹

¹Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

²Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

³Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁴Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁵Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁶Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁷Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁸Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

⁹Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

¹⁰Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

¹¹Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

Los hallazgos inesperados en el diagnóstico prenatal, tienen una doble funcionalidad ya conocida: el diagnóstico fetal del embarazo en curso y el asesoramiento genético-reproductivo dirigido tanto a gestaciones futuras como al diagnóstico de portadores. La incorporación de las nuevas tecnologías Array-CGH, NGS al diagnóstico prenatal, han incrementado este tipo de hallazgos.

Se presenta un caso de diagnóstico prenatal en el que se detectó una CNV patogénica, no relacionada con la patología fetal de la gestación en curso, que además facilitó el diagnóstico de otros miembros de la familia.

2 Métodos:

Gestante de 13 semanas de gestación, que acude a la consulta por índice de riesgo elevado para trisomía 21. Siguiendo el protocolo establecido con el Servicio de Ginecología, se programa una vellosidad corial. Se realiza un estudio de la muestra por QF-PCR, Array-CGH y estudio citogenético convencional.

3 Resultados:

El resultado de la QF-PCR fue normal, pero en el estudio del Array-CGH se detectó una duplicación patogénica en la citobanda Xq21.1, que afecta a los exones 45 al 49 del gen DMD (*300377). Este hallazgo provoca que se amplíe el estudio a la gestante, confirmándose que era portadora de la misma CNV. Se realiza Array-CGH a sus otros dos hijos varones, uno de ellos, presenta un amplio historial clínico por discapacidad intelectual moderada, hipermetropía e hipotonía.

4 Conclusiones:

Una CNV en el gen DMD, encontrada en un estudio de vellosidad corial, ha permitido diagnosticar una distrofinopatía en el feto, la madre y en uno de sus hijos varones, que hasta el momento no presentaba ningún signo clínico. La variabilidad fenotípica de las formas leves de las distrofinopatías dificulta su diagnóstico en la consulta, siendo imprescindible un estudio genético para confirmar el diagnóstico.

C0173 NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE LA IMPLICACIÓN DE EXOC3L2 EN FETOS CON MALFORMACIÓN DE DANDY WALKER

Celia Rodríguez-Solera¹, Antonia Perez Cejas², María Calvente García³, Felicitas Diaz-Flores-Estevez⁴, Ana Alonso Larruga⁵, Marta Hervás⁶, Andrea Fuente-Revenga⁷, Iker Sanchez-Navarro⁸, Monica Martinez-Garcia⁹, Irene Diez¹⁰, Gema Gordo¹¹, Guillermo Martin-Serrano¹², Javier Suela¹³, Paolo Maietta¹⁴, Maria Garcia-Hoyos¹⁵, Sara Alvarez¹⁶

¹NIMGenetics S. L., Madrid, España

²Hospital Universitario de Canarias, España

³NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁴Hospital Universitario de Canarias, España

⁵Hospital Universitario de Canarias, España

⁶NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁷NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁸NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁹NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁰NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹¹NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹²NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹³NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁴NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁵NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁶NIMGenetics S.L, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La malformación congénita de Dandy-Walker se caracteriza por hidrocefalia, ausencia de vermix cerebeloso y quiste de la fosa posterior con comunicación con el cuarto ventrículo. Esta malformación puede formar parte de las características clínicas de distintos síndromes lo cual hace que su diagnóstico genético sea complejo.

Presentamos la caracterización genética en una pareja con dos fetos con malformación de Dandy Walker y un hijo sano.

2 Métodos:

Uno de los fetos y sus progenitores fueron analizados mediante un exoma trío. Las librerías de los exomas fueron preparadas mediante el Kit Twist Bioscience y la ultrasecuenciación realizada en la plataforma NovaSeq 6000 (Illumina). El análisis bioinformático se realizó mediante el programa DRAGEN BioIT Platform y las variantes fueron anotadas con un *pipeline* desarrollado internamente. Las variantes fueron priorizadas atendiendo al fenotipo del feto y su modo de herencia.

La CNV candidata fue confirmada y segregada mediante un CGH array de 1M y la SNV mediante secuenciación de Sanger.

3 Resultados:

Mediante el análisis de SNVs del exoma trío se detectó en el feto la variante (c.304C>T; p.(Arg102Cys)) aparentemente en homocigosis de herencia materna en *EXOC3L2*. El análisis posterior de CNVs identificó una delección en el mismo gen de herencia paterna localizada en la misma región que la variante de origen materno. Los estudios de segregación mostraron que el otro feto afecto de la familia presentaba ambos cambios mientras que el hijo sano solo presentaba en heterocigosis la variante de origen materno.

4 Conclusiones:

El gen *EXOC3L2* no presenta un fenotipo OMIM asociado. Solo ha sido descrito en un artículo como gen candidato asociado a formas sindrómicas con malformación de Dandy-Walker con una herencia recesiva. Este estudio aporta nuevas evidencias sobre la asociación del gen *EXOC3L2* con la malformación de Dandy-Walker, así como la utilidad del exoma trío para caracterizar y detectar nuevos genes candidatos.

C0195 IMPORTANCIA DE LOS NIVELES BAJOS DE B -HCG EN SUERO MATERNO EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ATÍPICAS

Laia Rodríguez-Revenga Bodí¹, Robin Wijngaard², Elena Casals³, Imma Mercadé⁴, Javier Laguna⁵, Irene Madrigal⁶, Antoni Borrell⁷, Cèlia Badenas⁸

¹Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España CIBERER and IDIBAPS

²Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁵Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁶Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain. 2 CIBERER and IDIBAPS

⁷BCNatal Department of Maternal-Fetal Medicine, Institute Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain.

⁸Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain. 2 CIBERER and IDIBAPS

1 Introducción y Objetivos:

La introducción de la detección del DNA fetal libre (cfDNA) en sangre materna como método de cribado para las aneuploidías más comunes ha superado el cribado combinado de primer trimestre (cFTS), dando lugar a una disminución significativa en el número de procedimientos invasivos. Sin embargo, la preferencia del análisis de cfDNA sobre las pruebas invasivas y su actual limitación para detectar sólo trisomías comunes está afectando el rendimiento diagnóstico de otras anomalías cromosómicas clínicamente significativas. El objetivo del estudio fue el de determinar la relación entre los parámetros del cFTS y las anomalías cromosómicas atípicas a fin de optimizar su detección.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de todos los embarazos evaluados mediante análisis de microarrays cromosómicos desde 2013 hasta 2020 y para los cuales se disponía de datos de cFTS. La cohorte consistió en 877 embarazos únicos.

3 Resultados:

Los resultados evidenciaron que los niveles bajos de β -hCG ($<p5$, $\leq 0,37$ MoM) y el aumento de la NT fetal ($\geq 3,5$ mm) se asocian significativamente con la presencia de una anomalía cromosómica atípica. De hecho, la prevalencia de aberraciones cromosómicas atípicas en embarazos de alto riesgo aumenta de un 6% a un 10% cuando se incrementa la NT fetal y de un 6% a un 20% cuando se detecta un nivel bajo de β -hCG en suero.

4 Conclusiones:

Un proporción sustancial de aberraciones cromosómicas atípicas son potencialmente detectables mediante el cribado de cFDS, y los niveles séricos bajos de β -hCG y un aumento de la NT fetal pueden considerarse factores de riesgo independientes de alteraciones cromosómicas atípicas.

C0199 VARIANTES EN HETEROCIGOSIS COMPUESTA DEL GEN CRPPA COMO CAUSA DE ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL MEDIANTE NGS EN UN CASO CON RECURRENCIA FAMILIAR

Marina Viñas Jornet¹, César Arjona Fernández², Olaya Villa Marcos³, Raquel Garcia Cruz⁴, Noemi Sousa da Silva⁵, Nerea Álvarez Contreras⁶, Ricard López Ortega⁷, Ricard Rosell⁸, Lluís Armengol Dulcet⁹

¹Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, Esplugues de Llobregat, Spain

²Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

³Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

⁴Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

⁵Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

⁶Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

⁷Unitat de Citogenètica, Laboratori Clínic ICS - Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Lleida, Spain

⁸Unitat de Diagnòstic Prenatal; Servei de Ginecologia - Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Lleida, Spain

⁹Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico genético prenatal ha cambiado enormemente en la última década gracias a la introducción de las tecnologías de secuenciación masiva (NGS) en la práctica rutinaria.

Presentamos como ejemplo el caso de un feto masculino de 20 semanas con anomalías del sistema nervioso central (meningocele, encefalocele parieto-occipital, cráneo en forma de limón y disgenesia de vermis y de cuerpo calloso), procedente de una segunda gestación de una pareja con antecedentes de un feto previo con anomalías del sistema nervioso central similares, no estudiado genéticamente.

2 Métodos:

Se realizó una aplicación secuencial de diversas técnicas moleculares disponibles.

3 Resultados:

Los estudios de QF-PCR, cariotipo convencional y array CGH (custom 60K, qChip[®] CM) fueron normales. El estudio de exoma mediante NGS reveló la presencia de una variante heterocigota patogénica de tipo nonsense en el gen CRPPA (NM_001101426:c.1159A>T:p.(Lys387Ter)), así como una posible microdelección heterocigota probablemente patogénica de 95Kb en la banda cromosómica 7p21.2, que afecta a los exones 3-5 del mismo gen, confirmada posteriormente mediante un array de mayor resolución (qChip 400K). Los estudios de segregación permitieron determinar que la madre es portadora de la variante nonsense, mientras que el padre es portador de la delección intragénica.

El gen CRPPA se ha asociado previamente al síndrome de Walker-Warburg, con un modelo de herencia autosómico recesivo, caracterizado por anomalías cerebrales múltiples. En la literatura se han descrito tres fetos con defectos del tubo neural, anomalías cerebrales y displasia de retina en una misma familia. Todos los casos reportados son portadores de una delección de los exones 3-6 del gen CRPPA en coexistencia con una variante puntual de tipo missense.

4 Conclusiones:

La aplicación de la tecnología de NGS ha permitido establecer el diagnóstico genético del presente caso, así como establecer el riesgo de recurrencia en futuros embarazos, lo cual permite ofrecer un correcto asesoramiento genético de la pareja.

C0216 DIAGNÓSTICO PRENATAL CON SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO

V. Cirigliano¹, L. Izquierdo¹, C. Hernández de Alba², M. León¹, E. Ordoñez¹, M. de Almeida¹, B. Palao¹, María Moreno¹, Paula Penedo¹

¹Veritas Intercontinental; ²Centro de Medicina materno-fetal Camilo Hernández de Alba

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico prenatal en caso de anomalías estructurales fetales se realiza actualmente mediante microarrays cromosómicos sobre muestra de biopsia corial o amniocentesis para el análisis de variantes en el número de copias. En ocasiones son necesarias pruebas moleculares adicionales en casos con microarrays normales o para completar el diagnóstico, retrasando el tiempo de respuesta.

La secuenciación del exoma completo con estudio de variantes en el número de copias como prueba de primera línea, reduce los tiempos de respuesta e incrementa el rendimiento diagnóstico alrededor del 32%¹.

Presentamos un caso clínico de éxito cuyo diagnóstico se realizó mediante esta tecnología. La gestante presentaba ecografía con sospecha de múltiples tumores cardiacos fetales de 34mm y 7mm e insuficiencia cardiaca.

2 Métodos:

Secuenciación en illumina NovaSeq6000 tras captura del exoma con análisis de variantes en el número de copias y estudio molecular.

3 Resultados:

No se detecta ninguna variante en el número de copias.

El estudio de genes compatibles con hallazgos ecográficos muestra las siguientes variantes:

- Variante probablemente patogénica en *TSC2*, NM_000548.5:c.1172_1173del(p.Val391GlyfsTer5), en heterocigosis.
- Variante patogénica en *PTPN11*, NM_002834.3:c.188A>G(p.Tyr63Cys), en heterocigosis.

4 Conclusiones:

No se detectan variantes en el número de copias, el análisis del exoma fetal permite la detección de dos variantes patogénicas compatibles con el fenotipo fetal descrito. El gen *TSC2* se estudia de forma habitual en casos de tumores cardiacos. El gen *PTPN11* es responsable del síndrome de Noonan, en el 80% de los casos existen malformaciones cardiacas, pero los tumores asociados a este síndrome suelen ser extracardiacos. Este gen no se estudia generalmente en caso de tumores cardiacos, por lo que probablemente no se hubiese seleccionado para su estudio de no tener disponible el exoma fetal completo.

La interpretación clínica relaciona la presencia de tumores múltiples y su tamaño atípico a la presencia combinada de ambas variantes.

C0218 CRIBAJE PRENATAL PRE Y POST INTRODUCCIÓN DEL DNAFF: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Eva López Quesada¹, Beatriz Oteros², Nuria Baras³, Antonia Fortes⁴, María Jiménez⁵, Emma Triviño⁶

¹Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Servicio de Ginecología y Obstetricia, , Terrassa, España

²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona)

³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona),

⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona),

⁵Departamento de Genética. CATLAB. Viladecavalls (Barcelona)

⁶Departamento de Genética. CATLAB. Viladecavalls (Barcelona)

1 Introducción y Objetivos:

Durante el 2018 realizamos un cambio en el cribaje prenatal de aneuploidías (CPA), incorporando el DNAff. En los CPA de alto riesgo, la gestante puede escoger entre prueba invasiva (PI) o DNAff.

Objetivo: comparar manejo y resultados de los CPA de alto riesgo (IRSD/E >1/250)(AR) y muy alto riesgo (IRSD/E >1/10)(MAR) antes y después de la introducción del DNAff.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo observacional.

Incluimos 179 gestaciones con CPA AR/MAR, en dos periodos:

-PRE-DNAff (Noviembre2016 - Julio2018)

-POST-DNAff (Noviembre2018 - Julio2020)

Analizamos para cada periodo: distribución de CPA de AR/MAR, PI (biopsias coriales (BC) o amniocentesis (AC)), resultados patológicos (RP) y pérdidas fetales (PF).

3 Resultados:

-PRE-DNAff:

n= 91: 71 AR (78%) y 20 MAR (22%). Realizamos 63 BC (69%) y 28 AC(31%). 3 PF (hidrópicos).

Tuvimos 16 RP (17.5% de los cribados alterados). El 50% tenían MAR y el 50% AR (de éstas, una triploidía y 7 T21).

-POST-DNAff:

n= 88: 70 AR (79%) y 18 MAR (21%). Realizamos 33 BC (37%) y 6 AC (7%). 3 PF (hidrópicos). De las 70 tributarias a DNAff, sólo se les realizó a 49.

De las 39 PI, tuvimos 17 RP. El 82% tenían MAR y el 18% AR (de éstas, todas T21).

De los 49 DNAff, hubo 4 RP (8.1%) : 2 T18 y 2 T21.

-El 17.5% de las PI resultaron RP en PRE-DNA frente al 43.5% en POST- DNA.

-No hubieron falsos negativos del CPA, falsos negativos/positivos del DNAff, ni diferencias en PF.

-En PRE-DNAff, tuvimos una triploidía (AR), no detectable con DNAff.

4 Conclusiones:

La introducción del DNAff ha significado una disminución de PI del 56%, consiguiendo una mejora en su rentabilidad diagnóstica (de un 17.5% RP a un 43.5%).

No todas las tributarias a DNAff escogen esta técnica.

El CPA permite detectar cromosopatías diferentes a las aneuploidías clásicas y en estos casos realizar DNAff en vez de PI puede infradiagnosticar.

CO220 REALIZACIÓN DE PRUEBAS PRENATALES PARA DETECCIÓN DE GEN BRCA Y SUS DILEMAS ÉTICOS.

Sara Álvarez Sánchez, Jesús Manuel Barreiro García, Marta Ontañón Nasarre, Pedro Eugenio Jiménez Hernández, Álvaro Zapico Goñi, David Sánchez-Nieves Fernández

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid)

1 Introducción y Objetivos:

Presentamos caso clínico sobre detección prenatal de genes con riesgo potencial para cáncer de mama y ovario, y su dilema ético.

2 Métodos:

Primigesta de 7 semanas acudió a consulta de genética clínica para asesoramiento dado que la pareja es portador de una mutación patogénica en BRCA1 (c.5123C>A-p.Ala1708Glu). Se les informó de la probabilidad del 50% de heredar la mutación, recomendando diagnóstico prenatal. Se realizó una biopsia corial resultando: feto femenino portador heterocigótico. El asesoramiento desde genética clínica dictaba un riesgo físico grave para el feto en el futuro, por lo que se interrumpió el embarazo.

Luego, realizaron tratamiento de fecundación in vitro con diagnóstico genético preimplantacional, transfiriéndose 2 embriones no portadores. En la semana 33 de gestación se produce un parto pretérmino. Actualmente, ambos lactantes tienen un desarrollo psicomotor adecuado.

3 Resultados:

El dilema ético tiene como pilar la diferenciación entre genes que conllevan herencia de una enfermedad hereditaria o riesgo de padecer una enfermedad.

En el caso presentado, atendiendo al proceso diagnóstico según los estudios de economía de la salud y el marco conceptual bioético, los principios de justicia y no maleficencia son, en nuestra opinión, aplicados dudosamente por los riesgos sometidos a la paciente y fetos, así como el uso de recursos sanitarios.

La decisión de la paciente según principio de autonomía debe respetarse, siempre como principio jerárquicamente dependiente de los previos. Opinamos que el principio de beneficencia ante un factor de riesgo de cáncer de mama en la edad adulta no ha sido aplicado con proporcionalidad, ya que sólo el 10% de cánceres de mama son genéticos y existen tratamientos y prevenciones que disminuyen o anulan el riesgo.

4 Conclusiones:

El estudio prenatal de genes promotores de riesgo de enfermedad es un problema ético abierto. Se debe favorecer socialmente un proceso de discusión aplicando los principios bioéticos.

C0240 HIDROPS FETALIS NO INMUNE RECURRENTE

Gemma Soro Gonzalez¹, Antonia Gomar Crespo², Begoña Muñoz³, M^a Ángeles Sánchez Duran⁴, Silvia Arévalo⁵, Laura Gort⁶, L. Rodríguez- Revenga⁷, Cèlia Badenas⁸

¹Unidad Diagnóstico Prenatal, Institut Català de la Salut ASSIR Reus, Reus, España

²Unidad Diagnóstico Prenatal, Institut Català de la Salut ASSIR Reus, Reus, España

³Unidad Ecografía Obstétrica, Hospital Sant Joan de Reus, Reus, España

⁴Unidad de Diagnóstico Prenatal. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁵Unidad de Medicina Fetal, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁶Unidad de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

⁷Unidad de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

⁸Unidad de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El hidrops se define como la presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales. Actualmente el 85% de los hidrops fetales son de origen no inmune y el 4% de ellos tienen como causa un síndrome monogénico.

2 Métodos:

Paciente de 30 años, primigesta, gestación bicorial-biamniótica conseguida mediante fecundación in vitro y pareja consanguínea que acudió a ecografía de primer trimestre donde se objetivó un hidrops en uno de los fetos. Se descarta origen inmune y se ofrece técnica invasiva. Se realizó QF-PCR (Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction) y estudio con array-CGH (Hibridación genómica comparada), con resultado normal en el feto afecto. A las 28 semanas de gestación se produjo óbito del feto afecto y en semana 31 se produce un parto pretérmino naciendo un feto masculino de 1500gr con evolución correcta.

Tras 13 meses la paciente acude gestante. Gestación espontánea y única. En ecografía primer trimestre, se objetiva pliegue nucal > percentil 99 con riesgo de Síndrome de Down de 1/3. No se objetivó hidrops fetal. Se ofreció

amniocentesis y en ecografía previa se observó: hidrotórax, ascitis y edema subcutáneo. El hidrops inmune fue excluido. Tanto la QF-PCR como el Array-CGH fueron de nuevo normales. Se cursó un exoma de enfermedades metabólicas hereditarias asociadas a hidrops dada la recurrencia.

3 Resultados:

Se identificó la variante c.1747G>A en homocigosis en el gen GUSB. El gen GUSB codifica para la enzima beta-glucuronidasa y mutaciones en este gen causan la Mucopolisacaridosis tipo VII o enfermedad de Sly. La importante disminución de la actividad de la beta-glucuronidasa en amniocitos cultivados confirmó el diagnóstico. La pareja decidió optar por la interrupción legal de la gestación. El estudio de segregación parental demostró que ambos progenitores eran portadores de dicha variante.

4 Conclusiones:

El exoma prenatal dirigido es útil en la filiación del hidrops no inmune.

C0241 FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES ALELOS EN EL GEN FMR1 EN 5580 MUJERES CANDIDATAS A DONANTES DE ÓVULOS: ANÁLISIS DEMOGRÁFICO Y SEGUIMIENTO A 5 AÑOS DE LOS NACIDOS VIVOS.

JUAN-JOSÉ GUILLÉN QUÍLEZ¹, ARIADNA BELLÉS LÓPEZ², LAURA PIÑEIRO ALEDO³, AURORA SÁNCHEZ DÍAZ⁴, RITA VASSENA⁵

¹Grupo eugin, , Barcelona, España

²Clinica eugin barcelona

³Clinica eugin barcelona

⁴Clinica eugin barcelona

⁵Clinica eugin barcelona

1 Introducción y Objetivos:

La donación de óvulos es una necesidad social. Una mujer puede realizar hasta 6 ciclos de donación, y sus óvulos, en cada ciclo, pueden ser compartidos entre varias mujeres receptoras; tales circunstancias nos obligan a un exigente estudio y selección de las candidatas para minimizar el riesgo de transmitir enfermedades genéticas. La inclusión de los paneles de cribado de portadores en el estudio de las candidatas no ayuda a conocer la frecuencia real de portadores de varias enfermedades.

2 Métodos:

En todas las candidatas se llevó a cabo evaluación médica y psicológica; a las que no fueron excluidas, se les realizó análisis clínicos y estudios genéticos. El ADN de 5580 candidatas fue estudiado con Asuragen Amplidex FMR1 entre 03/2015 y 07/2021. Analizamos la frecuencia relativa de alelos >44 CGG, sus datos demográficos y la presencia de reacciones adversas graves en su descendencia tras un seguimiento máximo de 5 años.

3 Resultados:

De 5580 candidatas, 187 (1:30) presentan alelos >44 CGG. De éstas, 151 (1:37) tienen alelos intermedios (AI; 45-54) y 36 (1:155) alelos premutados (PM; 55-200). De las donantes con AI, 113 (1:49) tienen 45-49 CGG y 38 (1:146) tienen 50-54. Respecto a su lugar de nacimiento: 70% son españolas, 8% del resto de Europa, 7% dominicanas, 4% venezolanas, 1% asiáticas, 1% magrebíes y el 9% de otros países. En el seguimiento de 154 niños nacidos tras el tratamiento por un periodo de hasta 5 años no se ha reportado fenotipo compatible con SXF.

4 Conclusiones:

La frecuencia de AI y PM en nuestra población se ajusta a la descrita en bibliografía. La ausencia de patología relacionada con SXF en la descendencia de mujeres con <50 CGG confirma que estas candidatas pueden ser aceptadas con toda seguridad en un programa de donación de óvulos.

C0279 DIAGNÓSTICO DE HIDROPS FETAL DE CAUSA GENÉTICA MEDIANTE EXOMA PERINATAL

Yolanda Moreno Sáez¹, Bárbara Masotto², Rosario Ferrer-Avargues³, Natali Riva⁴, Alejandro Romera⁵, Elena Mesa-Rísquez⁶, Garikoitz Legarda⁷, Clara Casañ⁸, Carolina Cares⁹, Sebastián Illanes¹⁰, Ana Cuesta¹¹, Antonio Poyatos-Andujar¹², Susana García-Linares¹³, Mayte Gil-Borja¹⁴, Sonia Santillán-Garzón¹⁵

¹Genética Médica, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

²Genética Médica, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

³Diagnóstico Molecular, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁴Diagnóstico molecular, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁵Diagnóstico molecular, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁶Diagnóstico molecular, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁷Unidad de Bioinformática, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁸Laboratorio de biología molecular, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

⁹Hospital Calvo Mackenna, Santiago de Chile, Chile

¹⁰Clínica Dávila, Santiago de Chile, Chile

¹¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

¹²Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, Granada, España

¹³Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, Granada, España

¹⁴Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

¹⁵Genética Médica, Ascires Sistemas Genómicos, Paterna, España

1 Introducción y Objetivos:

Se define hidrops fetal (HF) como una acumulación excesiva de líquido en al menos dos compartimentos fetales (edema subcutáneo, derrame pleural/pericárdico y/o ascitis). Se han descrito múltiples causas siendo las más frecuentemente estudiadas las inmunológicas y cromosómicas. Asimismo, más de 250 genes se han asociado a HF. El objetivo del trabajo es presentar tres casos de HF de causa genética poco frecuente diagnosticados a través de exoma perinatal.

2 Métodos:

Caso 1: Feto con anomalías congénitas múltiples de 18 semanas de edad gestacional (EG) con HF. Padres primos hermanos. Se realizó exoma clínico trío. **Caso 2:** Feto con sospecha clínica HF. Madre con antecedentes de pérdida fetal tardía por HF. Padres consanguíneos. **Caso 3:** Feto de 26 semanas de EG con pliegue nucal aumentado e HF. Madre con abortos a repetición, dos de ellos con HF. Se realizó exoma clínico trío. Se analizaron utilizando la captura de exoma *Agilent SureSelect V5* y el secuenciador *Illumina HiSeq*.

3 Resultados:

Caso 1: se identificó, en homocigosis, la variante probablemente patogénica (VPP) c.1379_1388delinsTTG (p.Lys460Ilefs*32) en el gen *CTSA*, asociado a Galactosialidosis autosómica recesiva (AR), heredada de ambos progenitores. **Caso 2:** se detectó, en homocigosis, la variante de significado incierto c.107G>T; (p.Arg36Leu) en el gen *GUSB*, asociado a Mucopolisacaridosis VII AR. En el centro de origen, se realizó un estudio funcional que demostró la ausencia de la enzima beta-glucuronidasa. **Caso 3:** se identificaron, en heterocigosis, las VPP c.3858C>A; p.(Cys1286*) y c.24871-9_24872del; (p.?) en configuración *trans* en el gen *NEB*, asociado con Miopatía nemalínica tipo 2 AR.

4 Conclusiones:

El estudio de exoma clínico en casos de hidrops fetal en los que se han descartado las causas más frecuentes, constituye un abordaje de utilidad en la identificación de causas de origen monogénico, y, por consiguiente, permite un adecuado asesoramiento familiar.

C0286 HALLAZGOS INCIDENTALES PATOGENICOS INDEPENDIENTES EN FETOS PROCEDENTES DE GESTACIÓN GEMELAR SIN HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

Olaya Villa Marcos¹, Gerard Albaigés², Marina Viñas-Jornet³, Noemí Sousa⁴, Nerea Álvarez⁵, Manel García-Aragón⁶, Sonia Rombaut⁷, Lluís Armengol⁸

¹Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

²Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. Hospital Universitari Dexeus, Dexeus Mujer, Barcelona, Spain.

³Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics, SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

⁴Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

⁵Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

⁶Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics SL. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

⁷Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. Hospital Universitari Dexeus Dexeus Mujer, Barcelona

⁸Quantitative Genomics Medicine Laboratories, qGenomics SL. 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona,

1 Introducción y Objetivos:

El test prenatal no invasivo (TPNI) en sangre materna es una herramienta ampliamente implementada en la rutina de diagnóstico prenatal, con demostrada utilidad clínica. Al ser una técnica de cribado, cualquier hallazgo relevante debe comprobarse mediante técnicas diagnósticas invasivas.

Presentamos el caso de una gestación gemelar bicorial de 16 semanas, obtenida mediante FIV, sin alteraciones ecográficas, cuyo TPNI inicial arrojó un resultado incierto, y los estudios genéticos posteriores resultaron en hallazgos incidentales patológicos.

2 Métodos:

Para el estudio del caso, se realizaron, de manera secuencial, distintas técnicas: TPNI (PanoramaTM, Natera), QF-PCR, array CGH (qChip® CM) y cariotipo convencional en líquido amniótico (LA) de ambos fetos.

3 Resultados:

El cribado ecográfico-bioquímico de 1º trimestre fue de riesgo bajo para el feto 1 y riesgo intermedio en el feto 2. El resultado del TPNI fue incierto, por lo que se realizó una amniocentesis. La QF-PCR del feto 1 resultó no concluyente para el cromosoma 13 (dos marcadores distales trialélicos); mientras que fue normal para el feto 2. El array CGH posterior del feto 1 reveló la presencia de una duplicación terminal patológica de 57Mb del cromosoma 13; y en el feto 2 se identificó una delección intersticial de 5.12Mb en 18q21.32q22.1, clasificada como variante de significado incierto. Asimismo, el estudio del cariotipo convencional del feto 1 determinó que el segmento adicional del cromosoma 13 se localiza en uno de los cromosomas X [46,X,der(X)t(X;13)(p22.33;q21.1)]; mientras que en el feto 2 se identificó una translocación recíproca aparentemente equilibrada, adicional a los hallazgos previos: 46,XX,t(8;16)(p23.1;p11.2),del(18)(q21.3q23.1). Los cariotipos de ambos progenitores son normales. Tras asesoramiento genético, y dado el elevado riesgo de problemas de desarrollo, la pareja optó por realizar una interrupción legal del embarazo.

4 Conclusiones:

Los hallazgos incidentales en el contexto prenatal suponen un reto para el asesoramiento genético, especialmente en los casos sin hallazgos ecográficos.

C0287 DIAGNÓSTICO PRENATAL EN DOS CASOS CON MONOSOMÍA 4Q TERMINAL. EVOLUCIÓN TRAS CASI UNA DÉCADA DESDE LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL EN LÍQUIDO AMNIOTICO AL ADN FETAL CIRCULANTE EN SANGRE MATERNA.

Elena Ruiz Ballesteros¹, Claudia Toledo Pacheco², Pedro García Murillo³, María Victoria Peral Parrado⁴, María Calvente García⁵, Iván Gómez Milanés⁶, Carles de Diego Bogañá⁷

¹GENETICA HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD, , TOLEDO, ESPAÑA

²GENETICA, HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD, TOLEDO, ESPAÑA

³GENÉTICA, HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD, TOLEDO, ESPAÑA

⁴OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD, TOLEDO, ESPAÑA

⁵UNIDAD DE GENOMICA, NIMGENETICS GENOMICA Y MEDICINA S.L., MADRID, ESPAÑA

⁶DEPARTAMENTO NIPT, EUROFINs MEGALAB, MADRID, ESPAÑA

⁷GENÉTICA, HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD, TOLEDO, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Las deleciones del brazo largo del cromosoma 4 son alteraciones cromosómicas poco frecuentes, con un amplio espectro fenotípico cuya variabilidad depende del tamaño y contenido del fragmento cromosómico implicado. Se presentan dos casos diagnosticados prenatalmente con deleciones distales en 4q34q35, cuyas manifestaciones se describen como las más moderadas. El primer caso fue diagnosticado en el año 2012 y el otro ha sido identificado recientemente con una localización cromosómica muy similar. Se pretende comparar ambos casos tras la incorporación de nuevas tecnologías moleculares a la rutina clínica en el ámbito prenatal, con especial atención a las de carácter no invasivo (TPNI).

2 Métodos:

Se analizaron muestras de líquido amniótico y sangre periférica parental mediante técnicas de cariotipo convencional con bandeado G y FISH con sondas subteloméricas, así como array de CGH (KarioNIM® prenatal). En el segundo caso la paciente aporta los informes de dos TPNI, el primero dirigido a aneuploidías más frecuentes (13, 21 y 18) y posteriormente otro incluyendo aneuploidías en todos los pares y algunos síndromes de microdelección (PrenatalSafe® y PrenatalSafe® Karyo plus).

3 Resultados:

	CASO1-año 2012	CASO2-actual
Edad materna/GAV	39 años (G1/A0/V0)	43 años (G3/A1/V1)
Screening combinado 1er trimestre T21	>1/50	1/487
Ecografía 20s.	Pliegue Nucal aumentado	ARSA
TPNI	No disponible	1ºtr.FF:5,8%.Bajo riesgo T21,T13 y T18 2ºtr.FF:10%.Alto riesgo deleción en 4q34.3q35.2
Edad gestacional (Amniocentesis)	15 semanas	23+6 semanas
CGH array	arr4q34.1(175007914-175461588)x3, 4q34.2q35.2(177066188-190982767)x1dn	arr 4q34.3q35.2(178045739_190767114)x1dn
Progreso gestación	Continúan con el embarazo (21 semanas)	ILE (26 semanas)
Estudio postnatal	Niña de 8 años "Monosomía 4qter".	—

4 Conclusiones:

La aplicación de las nuevas tecnologías y los TPNI cada vez más amplios y accesibles, deben acompañarse siempre de un asesoramiento genético especializado. En situaciones de alta sospecha clínica se debe recurrir a técnicas invasivas para no retrasar el diagnóstico definitivo. Es necesario el manejo integral y razonado de todas las herramientas de laboratorio disponibles, incluyendo las más clásicas.

C0306 GESTANTE PORTADORA DE TRANSLOCACIÓN CRÍPTICA T(8PS;?). CARACTERIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO PRENATAL.

Ester Margarit Torrent¹, M. Ángeles Villar², Laia Rodríguez-Revenga³, Josefa Rubio⁴

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular; IDIBAPS. Hospital Clínic, Barcelona,

²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona

³Servicio de Bioquímica y Genética Molecular; IDIBAPS. Hospital Clínic, Barcelona

⁴Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona

1 Introducción y Objetivos:

En individuos portadores de una reorganización cromosómica equilibrada, la caracterización precisa de los cromosomas y regiones implicadas facilita el consejo reproductivo y el diagnóstico prenatal. Presentamos el caso de una gestante portadora de translocación t(8ps;?) que acude a nuestro centro para diagnóstico prenatal. El objetivo del estudio es la caracterización de la translocación críptica en la gestante para la interpretación del diagnóstico fetal y posibilitar el asesoramiento reproductivo .

2 Métodos:

Se obtiene una muestra fetal mediante biopsia corial, a partir de la cual se realiza cribraje de aneuploidías por QF-PCR, se establecen dos cultivos celulares para obtención del cariotipo y estudios de FISH (sonda de pintado cromosoma 8), y se extrae DNA para estudio de array. Se obtiene muestra de sangre materna para caracterización de la translocación mediante cariotipo, FISH y array.

3 Resultados:

Estudio materno

-Cariotipo: 46,XX,8ps. Los satélites presentes en 8p sugieren una translocación críptica entre 8pter y el brazo corto de un cromosoma acrocéntrico (posiblemente un 21p- o un 22ph+ sin satélites aparentes).

-FISH: la sonda hibrida con los dos cromosomas 8, y presenta además una pequeña señal en el cromosoma 21p-: ish t(8;21)(p23.2;p10).

-Array: XX normal.

Diagnóstico prenatal

-QF-PCR:XY

-Cariotipo fetal: 46,XY,8ps mat (cromosoma 8 con satélites). No se detecta el cromosoma 21p- materno.

-FISH fetal: la sonda hibrida exclusivamente con los dos cromosomas 8.

-Array: XY, del 8p23.3p23.2, microdelección de 2,3 MB (críptica al microscopio óptico) que incluye genes DLGAP2, CLN8, ARHGEF10. Variante probablemente patogénica, asociada a retraso de desarrollo, discapacidad intelectual y transtornos de conducta.

4 Conclusiones:

El feto ha heredado la translocación materna en forma desequilibrada. Se destaca la importancia de combinar diversas técnicas complementarias (cariotipo, FISH y array), que en este caso ha permitido la caracterización de una translocación equilibrada críptica materna y el diagnóstico prenatal, posibilitando el asesoramiento reproductivo y diagnóstico preimplantacional para futuras gestaciones.

C0318 ESTUDIO GENÉTICO PRENATAL ANTE EL DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE ONFALOCELE

Miriam Turiel Miranda¹, Nieves Méndez Sánchez², Fe García Santiago³, Beatriz Herrero Ruiz⁴, Elena Mansilla⁵, Tamara Illescas⁶, Laura Sotillo⁷, Roberto Rodríguez⁸, Julián Nevado⁹, Pablo Lapunzina¹⁰, Jose Luis Bartha Rasero¹¹, Eugenia Antolín Alvarado¹²

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España

²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España

³INGENM, Institute of Medical and Molecular Genetics-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Unidad 753, ISCIII, Madrid

⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁵INGEMM, Institute of Medical and Molecular Genetics-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Unidad 753, ISCIII, Madrid

⁶Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁷Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁸Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁹INGEMM, Institute of Medical and Molecular Genetics-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España: Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Unidad 753, ISCIII, Madrid

¹⁰INGEMM, Institute of Medical and Molecular Genetics-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Unidad 753, ISCIII, Madrid

¹¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

¹²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Está claramente establecida la asociación del onfalocele a anomalías cromosómicas, especialmente en aquellos casos en los que se detectan otras anomalías estructurales y el contenido es exclusivamente intestinal. Además, hasta el 10-20% de los fetos con onfalocele aislado tendrán un síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), por lo que, al estudio del cariotipo y array, deberá añadirse estudio genético molecular dirigido, principalmente de metilación. El objetivo de este trabajo es correlacionar los hallazgos ecográficos prenatales con los resultados genéticos.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de los fetos con diagnóstico ecográfico de onfalocele controlados en la sección de Medicina Fetal de un hospital de tercer nivel (enero 2014-diciembre 2020)

3 Resultados:

Se incluyeron 25 casos. En 10 (40%) se diagnosticó una anomalía estructural asociada. 8 de ellas (32%) mayores. Se realizó estudio genético prenatal en 24 gestantes (95,8%). Se detectaron 11 (45,8%) anomalías genéticas prenatales; 6 cromosopatías (4 trisomías 18 y 2 trisomías 21), 4 BWS y una variante de significado incierto. Se diagnosticó un quinto caso de BWS en vida postnatal. De los 5 BWS, sólo 2 de ellos presentaban contenido hepático. Respecto a su estudio genético, 4 fueron debidos a hipometilación del centro de impronta IC2. El caso restante presentó hipermetilación en IC2, posiblemente en mosaico, siendo la dosis génica en la región cromosómica 11p15 de 3 copias.

4 Conclusiones:

Ante el diagnóstico prenatal del onfalocele, independientemente de sus características, el estudio genético, además del cariotipo y arrays, debe incluir estudio de metilación del 11p.15 ya que el BWS está presente hasta en el 20% de los casos.

C0330 SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO ASOCIADO A TRISOMÍA 21 EN MOSAICO

Mónica García Castro¹, Ainhoa Maiztegi Azpitarte², Carolina Ortiz Revuelta³, Teresa Martínez Merino⁴

¹Unidad de Genética-Sección Citogenética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.. Santander. España.

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.. Santander. España.

³Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España

⁴Unidad de Genética-Sección Citogenética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.. Santander. España.

1 Introducción y Objetivos:

La trisomía 21 (T21) es una alteración genética causada por la presencia total o parcial de una copia extra del cromosoma 21 y en 1.3-5% de los casos se presenta en mosaico(1). En portadores T21 existe un aumento del riesgo de leucemia posiblemente por mayores tasas de acumulación de mutaciones presentes durante el desarrollo fetal(2).

Gestante de 40 años, antecedentes personales de aplasia medular a los 4 años, resuelta con trasplante de médula ósea. La pareja no refiere ningún otro dato de interés. Embarazo por FIV con SC de primer trimestre de bajo riesgo. En ecografía(32+2SG) se detecta un derrame pericárdico y hepatoesplenomegalia severa, sin otros hallazgos de interés. Se propone amniocentesis para enfermedades infecciosas y estudio citogenético.

2 Métodos:

QF-PCR en líquido amniótico (LA), estudio citogenético postnatal y FISH en sangre periférica (SP) del recién nacido (RN).

3 Resultados:

El estudio microbiológico en LA resultó negativo. La QF-PCR informó de feto masculino con T21. La pareja decide continuar con la gestación. Se realizó cesárea urgente por metrorragia en la 33+6SG.

El RN presentaba hepatoesplenomegalia, coagulopatía severa, anemia, neutropenia y plaquetopenia. En el hemograma destaca leucocitosis con 67% de células inmaduras con megacarioblastos, compatible con un trastorno mieloproliferativo transitorio asociado a T21.

La QF-PCR en SP del RN resultó normal. El cariotipo detectó la presencia de dos líneas celulares, una mayoritaria normal y otra minoritaria con T21(21,42%):mos 47,XY+21[12]/46,XY[44]. El FISH mostró un 17.35% de células trisómicas para el locus DSCR4 (21q22).

4 Conclusiones:

La QF-PCR no detecta aneuploidías en mosaicos ≤20%, por lo que es muy importante confirmar el resultado mediante estudio citogenético y/o FISH.

En nuestro paciente, la muestra de SP para QF-PCR puede no ser representativa de las anomalías citogenéticas constitucionales al verse interferida por alteraciones hematológicas.

REFERENCIAS.1.- Mosaicism for Trisomy 21:A Review.2.- Increased risk of leukaemia in children with Down syndrome: a somatic evolutionary view.

C0339 RESULTADOS DE EXOMA PRENATAL EN ANOMALÍAS SEVERAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

LAURA SOTILLO MALLO, Eugenia Antolín ALVARADO, Elena Mansilla Aparicio, Fe Amalia García Santiago, Roberto Rodríguez González, Beatriz Herrero Ruiz, Luis Fernández, Ángel Campos, Jose Luis Bartha Rasero

Hospital La PAZ, , MADRID, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Valorar la rentabilidad diagnóstica del exoma en el diagnóstico prenatal de anomalías graves del sistema nervioso central (SNC).

2 Métodos:

Realización de estudio de exoma mediante técnica de secuenciación masiva (en trío), tras resultados normales en QF-PCR, cariotipo y array, en pacientes con anomalías severas del SNC.

3 Resultados:

Desde el 2020 se han realizado un total de 5 exomas. En 3 casos se encontró una variante patogénica, en un caso una variante posiblemente patogénica y solo en uno de los casos una de significado incierto.

Caso	Edad Madre	AGO	Anomalías ecográficas	Semanas de Gestación	Exoma feto	Exoma progenitores
1	36	G2 P1 (Menkes) Madre portadora enfermedad ligada al X	Agenesia completa CC Ventriculomegalia Talipes Ectasia piélica derecha	25.3 Muerte fetal	Variante patogénica en heterocigosis KAT6B (Síndrome Genitopatelar)	Variante de novo
2	39	G3 A2 1º ILE por hidrocefalia 2º Aborto 3º Gestación gemelar gemelo anomalías	Arco aórtico derecho con arteria subclavia izquierda aberrante CC displásico 2º Cavitación de eminencias ganglionares	22.6	Mutación patogénica en homocigosis en la subunidad beta de la piruvato deshidrogenasa.	PH
3	34	G1	Disgenesia de CC Comunicación interventricular Polidactilia postaxial en 20.3 manos y preaxial en pies Vermis cerebeloso hipoplásico y disgénico	20.3	Variante patogénica en homocigosis en el gen KIF7. Sd de Joubert tipo 12 /Sd acrocalloso.	PH
4	37	G2 A1	Holoprosencefalia	12.6	Dos variantes inciertas en POLG en heterocigosis compuesta.	PH
5	40	G4 A2 P1	Hipoplasia de vermis cerebeloso (signo del molar) Hidronefrosis izquierda	20	Dos variantes posiblemente patogénicas en el gen TMEM67. Sd de Joubert tipo 6, Sd de Meckel, Sd de COACH.	PH

* CC: cuerpo calloso, PH: portadores en heterocigosis.

4 Conclusiones:

La correcta selección de casos subsidiarios de realización de exoma en fetos con anomalías graves del SNC permite obtener una alta rentabilidad diagnóstica y realizar un buen consejo preconcepcional.

C0342 CARACTERIZACIÓN DE UN CROMOSOMA MARCADOR MEDIANTE MCA Y CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

Núria Pujol Escoba¹, MJose Sola Torres

CERBA INTERNACIONAL SAE, SABADELL, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Los portadores de reorganizaciones cromosómicas equilibradas suelen presentar un alto riesgo de padecer infertilidad debido a un incremento de la tasa de abortos espontáneos por segregaciones anómalas durante el proceso meiótico, lo que da lugar a gametos portadores de desequilibrios cromosómicos.

Se presenta el caso de una gestante de 13+1 semana de gestación cuyo feto presenta hueso nasal hipoplásico con índice de riesgo para trisomía 21: 1/2 y para las trisomías 18 y 13: 1/91.

2 Métodos:

Se realiza estudio de microarray (MCA) y estudio citogenético en muestra prenatal de vellosidad corial. También se realiza estudio citogenético en sangre periférica a los progenitores.

3 Resultados:

En el estudio de MCA de la vellosidad corial se observa una ganancia en la región 11q23.3q25 de 18,25 Mb y otra ganancia en la región 22q11.1q11.21 de 3,82 Mb.

En el análisis citogenético posterior de la vellosidad corial se detecta un cromosoma marcador adicional, presente en todas las metafases analizadas, que según resultado obtenido mediante MCA es compatible con un cromosoma derivativo der(22)t(11;22), relacionado con el Síndrome de Emanuel (ORPHA:96170).

En el análisis citogenético de los progenitores se observa la presencia de una translocación recíproca aparentemente equilibrada en la madre, entre los cromosomas 11 y 22, con fórmula cromosómica: 46,XX,t(11;22)(q23;q11.2). El padre presenta un cariotipo normal 46,XY.

4 Conclusiones:

En el estudio citogenético se ha podido determinar que las dos ganancias detectadas mediante la técnica MCA se localizan en un cromosoma derivativo adicional resultante de una translocación t(11;22) heredada en desequilibrio vía materna.

El análisis combinado de MCA y cariotipo permite determinar la fórmula cromosómica del estudio prenatal: 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat y que la combinación de las dos técnicas resulta una herramienta muy eficaz para la caracterización de alteraciones cromosómicas desequilibradas.

C0352 SECUENCIACIÓN EXÓMICA COMPLETA COMO DIANÓSTICO EN EL ESTUDIO DE FETOS CON ANOMALÍAS ESTRUCTURALES MAYORES

Fe Amalia García Santiago¹, Elena Mansilla², Luis Fernández³, Ángel Campos⁴, Eugenia Antolín⁵, Cristina Martínez-Payo⁶, Clara Laffitte⁷, Carmen Rodríguez⁸, Ángela del Pozo⁹, Isabel Vallcorba¹⁰, María Teresa López¹¹, Roberto Rodríguez¹², Beatriz Herrero¹³, Jose Luis Bartha¹⁴, Sonia Rodríguez-Novoa¹⁵

¹ Hospital Universitario La Paz Area de Citogenética. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid, España

² Hospital Universitario La Paz Area de Citogenética. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid, España

³ Hospital Universitario La Paz Area de Genómica. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España,

⁴ Hospital Universitario La Paz Area de Endocrinología Molecular. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España,

⁵ Hospital Universitario La Paz, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Paseo de la Castellana, 261. Madrid España,

⁶ Hospital Universitario Puerta de Hierro, c/ Manuel de Falla nº 1, Majadahonda, Madrid, España

⁷ Hospital Puerta del Mar, UG Laboratorios, c/ Ana de Viya 21. Cádiz, España

⁸ Hospital Universitario La Paz Area de Genómica. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España

⁹ Hospital Universitario La Paz Area de Bioinformática. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España

¹⁰ Hospital Universitario La Paz Area de Citogenética. INGEMM-IdiPaz. CIBERER Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid, España

¹¹ Hospital Universitario La Paz Area de Citogenética. INGEMM. Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España

¹² Hospital Universitario La Paz, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Paseo de la Castellana 261. Madrid España,

¹³ Hospital Universitario La Paz, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Paseo de la Castellana 261. Madrid España,

¹⁴ Hospital Universitario La Paz, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Paseo de la Castellana 261. Madrid España,

¹⁵ Hospital Universitario La Paz Area de Citogenética. INGEMM. Bloque Quirúrgico planta -1 Paseo de la Castellana, 261. Madrid España

1 Introducción y Objetivos:

El 2-3% de los recién nacidos presentan malformaciones estructurales mayores y son las responsables del 25% de las muertes perinatales, aunque el número real es mucho mayor ya que están asociadas a muerte fetal intraútero. Estos fetos tienen una alta incidencia de alteraciones cromosómicas, detectadas principalmente mediante las técnicas de cariotipo y array-CGH.

Objetivo: encontrar cambios en la secuencia de DNA mediante la técnica de secuenciación de exoma completo (WES) que puedan explicar las anomalías estructurales ecográficas en los fetos con cariotipo y array-CGH normal, ofrecer información sobre el diagnóstico subyacente, ayudar a la toma de decisiones, comprender el origen de la alteración genética y su posible recurrencia en futuras gestaciones.

2 Métodos:

Tecnología de EXOMA: **Library Prep:** Nextera DNA Exome (Illumina DNA Prep with Enrichment), IDT for Illumina DNA/RNA UD Indexes Set, A, B, C or D, Tagmentation. **Captura:** xGen™ Exome Research Panel v2 IDT (19. 433 genes).

3 Resultados:

Se han analizado 18 exomas fetales completos en trío (madre, padre, feto) en fetos con malformaciones mayores con cariotipo y array-CGH normal. Se han detectado variantes patogénicas causales de los hallazgos ecográficos en 11 de ellos, tres de ellos con variantes inciertas probablemente responsables de la patología y cuatro con resultado normal. Así mismo se ha podido validar el resultado en los padres pudiendo establecer el riesgo de recurrencia para siguientes gestaciones.

4 Conclusiones:

El estudio de WES es un método eficaz para la identificación de variantes genéticas causantes de anomalías estructurales en fetos con resultado normal de cariotipo y arrayCGH.

C0358 SÍNDROME DE KAGAMI-OGATA: HALLAZGOS PRENATALES EN UN FETO CON ESTENOSIS PULMONAR, POLIHIDRAMNIOS, PLIEGUE NUCAL, TÓRAX EN CAMPANA Y SIGNO COAT-HANGER.

Neus Baena Díez¹, Nuria Capdevila Atienza², Juan Pablo Trujillo Quintero³, Cristina Lesmes Heredia⁴, Montserrat Comas Rovira⁵, Viviana Beltran Salazar⁶, Joan Carles Ferreres Piñas⁷, Anna Ruiz Nel.lo⁸, Nino Spataro⁹, Miriam Guitart Feliubadaló¹⁰

¹Servicio Laboratorio. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli, , Sabadell, España

²Servicio Pediatría. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

³Servicio Pediatría. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁴Servicio Ginecología y Obstetricia. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁵Servicio Ginecología y Obstetricia. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁶Servicio Radiología. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁷Servicio Patología. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁸Servicio Laboratorio. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

⁹Servicio Laboratorio. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

¹⁰Servicio Laboratorio. Genética. Corporación Sanitaria Parc Tauli,

1 Introducción y Objetivos:

INTRODUCTION

El Síndrome Kagami-Ogata (KOS) (OMIM #608149) es una enfermedad de imprinting caracterizada por presentar anomalías faciales, tórax en campana con el signo en las costillas de *coat-hanger*, defectos de pared abdominal, retraso del desarrollo, placentomegalia y polihidramnios. El KOS está causado por la hipermetilación de las regiones metiladas diferencialmente (DMR) de origen materno MEG3/DLK1:IG-DMR y/o MEG3:TSS-DMR en 14q32.2.

2 Métodos:

Gestante de 42 años referida a la Unidad de Prenatal a las 16 semanas de gestación para estudio de ecocardiografía fetal (antecedente de hija con estenosis pulmonar). El estudio morfológico fetal ecográfico a la semana 20+3 mostró una estenosis pulmonar, polihidramnios, pliegue nucal de 7mm (p95) y estómago pequeño. En la ecografía 4-D prenatal se observó un perfil de la cara plano y una ligera microretrognatia.

Estudios genéticos:

Prenatales: i) arrayCGH (4x180K, OGT Technologies), ii) Panel NGS de Rasopatías.

Postautopsia: i) Estudio de metilación de 14q32.2 mediante MS-MLPA, ii) Microsatélites para estudio de disomía uniparental (UPD) en 14q32.2.

3 Resultados:

El arrayCGH y el estudio de Rasopatías fueron normales. Tras ofrecer consejo genético la pareja decidió finalizar la gestación a las 22 semanas. El protocolo de pérdidas gestacionales de nuestro hospital incluye una radiografía fetal que mostró un tórax en campana con una apariencia de las costillas con el signo *coat-hanger*. La autopsia fetal describió los siguientes hallazgos: pliegue nucal, hipertelorismo, filtrum largo, retrognatia, estenosis de la arteria pulmonar y peso fetal aumentado. El análisis de metilación en MEG3:TSS-DMD mediante MS-MLPA confirmó la sospecha radiológica de KOS.

4 Conclusiones:

El Síndrome de Kagami-Ogata debería sospecharse en aquellos casos donde se observa el signo de *coat-hanger* en las costillas junto el tórax en campana, ambas características clínicas aportan un Gestalt radiológico diferencial que permite diferenciar el Síndrome de Kagami-Ogata de las displasias esqueléticas.

C0369 IMPLEMENTACIÓN DEL ESTUDIO DE ADN FETAL LIBRE (ADNFL) PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ANEUPLOIDÍAS FETALES

Irene Madrigal Bajo, Marta Gracia Gómez, Laura Muñoz Martín, Celia Badenas Orquin

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Actualmente en Cataluña el estudio del ADNfl se ofrece como modelo contingente para gestantes con riesgo alto (1/10 a 1/250) o riesgo intermedio (1/251 a 1/1100) al cribado combinado de 1er trimestre (o en su defecto al de 2º trimestre) para la detección de T21, T18 o T13. Las gestantes con riesgo alto pueden elegir un ADNfl o prueba invasiva y a las gestantes con riesgo intermedio se les ofrece realizar un test ADNfl.

2 Métodos:

Se han realizado 1964 tests de ADNfl en gestantes con un único feto único y en 36 gestaciones múltiples.

3 Resultados:

En los casos de gestación única, un 2% presentó alto riesgo de aneuploidía (62 de T21, 6 de T18 y 10 de T13), con una sensibilidad del 100% y un 0.15% de resultados discordantes (1 caso T18 y 2 casos T13). Analizando por separado las gestantes en función del riesgo, un 5.52% de gestantes con alto riesgo y un 0.57% de gestantes con riesgo intermedio presentaron alto riesgo de aneuploidía mediante el test ADNfl. En las 36 gestaciones múltiples se detectó 1 alto riesgo de T21 y 2 altos riesgos de T13, uno de ellos con resultado discordante. Además se detectó 1 caso de falso negativo. Ambos casos fueron gestaciones múltiples con la presencia de un gemelo evanescente. El análisis de los resultados evidenció que el índice de masa corporal (IMC) es inversamente proporcional al incremento de la fracción fetal. Un 1,4% de casos fueron no valorables y de estos, el 72% de las gestantes presentaban un IMC \geq 30.

4 Conclusiones:

El incremento de los test de ADNfl ha permitido una disminución importante de pruebas invasivas y de pérdidas fetales asociadas a estos procedimientos (<0,1%). El ADNfl es un test no invasivo con alta sensibilidad (~99%) y con tasa mínima de falsos negativos (~0.05) y resultados discordantes (~0,1%).

C0387 DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN UN CASO DE DEFICIENCIA DE PROTEÍNAS TRIFUNCIONALES

Javier Porta Pelayo¹, José María Porta Pelayo², Daniel Porta Pelayo³, Tamara Vega Lampón⁴, Eva Cañada Higuera⁵, Ana Guzmán Serrano⁶, Inés Tamarit Degenhardt.⁷

¹ GENOLÓGICA: Paseo de la Farola 16, , Málaga, España

² Genológica, Paseo de la Farola 16, Málaga. España

³ Genológica, Paseo de la Farola 16, Málaga. España

⁴ Genológica, Paseo de la Farola 16, Málaga. España

⁵ Genológica, Paseo de la Farola 16. Málaga. España

⁶ Genológica, Paseo de la Farola 16. Málaga. España

⁷ Hospital Universitario Quirón Salud Madrid

1 Introducción y Objetivos:

A veces los hallazgos ecográficos tienen un difícil diagnóstico molecular. La aplicación de técnicas de NGS mediante exomas clínicos en trío pueden ser una herramienta precisa para el diagnóstico de enfermedades complejas.

2 Métodos:

VALORACION HISTORIA CLINICA

Feto femenino de 23 semanas con hallazgos ecográficos de cardiomegalia, calcificaciones subdiafrámicas, refringencia de intestino delgado y retraso del crecimiento intrauterino

Antecedentes familiares:

- Padre y madre sanos, no consanguíneos.
- Sin más antecedentes

ESTUDIO MOLECULAR

Secuenciación de exoma clínico en trío: Este estudio incluye 3 muestras (padre, madre e hijo/a). Análisis de los resultados mediante la comparación con las secuencias de referencia y búsqueda de mutaciones en estos genes.

3 Resultados:

Se detecta la variante c.1793_1794delAT (p.His598fs) clasificada como patogénica en homocigosis en el gen HADHA. Mutaciones patogénicas en este gen se han asociado a Deficiencia de proteínas trifuncionales (OMIM: 609015) siguiendo un modelo de herencia autosómica recesiva. Por tanto, el hallazgo de esta variante en homocigosis podría ser compatible con el diagnóstico clínico del paciente. La variante c.1793_1794delAT en el gen HADHA está presente en heterocigosis en la madre y ausente en el padre. Por tanto, el hecho de encontrarla en homocigosis en la muestra del feto puede estar provocado por un mecanismo de disomía uniparental. Esta suposición viene reforzada por la existencia de varios SNPs de baja frecuencia en el cromosoma 2 que están presentes en heterocigosis en la madre, ausentes en el padre y en homocigosis en la muestra del feto.

4 Conclusiones:

Resulta interesante destacar la capacidad de diagnóstico de la tecnología NGS, tanto en la detección de la variante como en la detección de la disomía uniparental. Resulta aún más interesante que esta misma variante ha sido descrita previamente en otro caso en el que la presencia en homocigosis se debía también a una disomía uniparental lo que podría implicar una razón molecular única.

C0395 APLICACIÓN DEL EXOMA PRENATAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE UN CASO ACINESIA FETAL.

Alberta Belinchón-Martínez¹, Jesús Sánchez-Nogueiro², Evangelina Pestaña-Molinero³, Begoña Adiego-Burgos⁴, Carlos Iván Rivera-Pedroza⁵

¹Laboratorio de Genética SYNLAB Calle Valgrande, 8, Madrid, España

²Laboratorio de Genética SYNLAB Calle Valgrande, 8 Madrid, España

³Laboratorio de Genética SYNLAB Calle Valgrande, 8 Madrid, España

⁴Fundación Hospital Alcorcón, Unidad de Obstetricia y Ginecología

⁵Laboratorio de Genética SYNLAB / Unidad de Consejo Genético. Calle Valgrande, 8 Madrid España,

1 Introducción y Objetivos:

El uso de exoma/genoma como parte del abordaje prenatal ha sido controvertido. En este momento es una realidad, ya que aporta una tasa de diagnóstico prenatal general del 10%.

Paciente femenina de 25 años, primera gestación, presenta en ecografía a las 23SDG con ausencia de movilidad en extremidades, superiores con leve flexión e inferiores en extensión con pie equinovaro.

Se realiza amniocentesis, QF-PCR y exoma prenatal con estudio de paternidad.

2 Métodos:

NGS con kit CCP17 (Agilent) en plataforma Illumina con cobertura a 20x del 98%. Análisis con pipeline de diseño propio. Las variantes de interés se confirmaron mediante secuenciación sanger, se realizó estudio de cosegregación y de paternidad. Se aplica el protocolo de exoma prenatal para optimización de tiempo.

3 Resultados:

El estudio se realizó en un tiempo de 10 días laborables (desde la recepción de la muestra hasta la entrega del informe).

Se identifica una variante tipo *missense* candidata en heterocigosis en el gen *ACTA1* (c.625G>A, p.Glu209Lys). El estudio de cosegregación muestra ausencia en los padres. No se identifica una segunda variante en regiones codificantes del gen (cubierto 100%). El estudio de paternidad es concordante. En base a la ACMG, se clasifica como probablemente patogénica.

ACTA1 está relacionado con diversos tipos de miopatías de herencia tanto dominante como recesiva.

4 Conclusiones:

El estudio de exoma es una herramienta que mejora la tasa de diagnóstico prenatal, y ofrece información valiosa para el asesoramiento reproductivo.

El array sigue siendo la primera opción para el abordaje de malformaciones prenatales, consideramos que el exoma puede ser la primera opción en aquellos casos donde el fenotipo fetal sea altamente sugestivo de una patología monogénica, con el objetivo final de optimizar tiempo.

Los resultados de estos estudios, presentan retos a nivel de análisis, clasificación de variantes y asesoramiento genético, más en el caso de patologías con ambas formas de herencia.

C0396 CASO CLÍNICO. IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICOS FETALES MEDIANTE NIPT-GENOMEWIDE

Carlos Iván Rivera Pedroza¹, Rueda L², Lucena J³, Nicolás S⁴, Gisbert A⁵, Andres M⁶, Belinchón-Martínez A⁷

¹Laboratorio de Genética / Consulta y asesoramiento Genético Calle Valgrande, 8, Madrid, España

²Departamento de Neobona, Laboratorio de Biología Molecular SYNLAB, España

³Departamento de Neobona, Laboratorio de Biología Molecular SYNLAB, España

⁴Departamento de Neobona, Laboratorio de Biología Molecular SYNLAB, España

⁵Departamento de Consejo Genético SYNLAB, España

⁶Departamento de Consejo Genético SYNLAB, España

⁷Laboratorio de Biología Molecular SYNLAB, España

1 Introducción y Objetivos:

El uso de los tests NIPT como método de cribado de anomalías cromosómicas ha evolucionado en los últimos años desde únicamente el estudio de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y a la ampliación al resto de cromosomas, deleciones/duplicaciones y, en algunos casos, mutaciones específicas para síndromes genéticos.

Caso: Paciente femenina de 29 años, portadora de translocación equilibrada $t(3;7)(p25;p13)$, primer embarazo, con 10 SDG.

2 Métodos:

Separación del plasma materno a partir de sangre total, se realiza la extracción y secuenciación masiva bidireccional del ADN en NextSeq 550/550Dx de Illumina y posterior análisis bioinformático de los resultados de la secuenciación para determinar la presencia de aneuploidías fetales y CNVs de tamaño igual o superior a 7Mb. Metodología VeriSeq NIPT v2.5, CE-IVD.

3 Resultados:

Se detecta la presencia de: $del(3)(p26.3p26.1);dup(7)(p22.3p12.3)$

Alto riesgo feto para un componente cromosómico con monosomía parcial del cromosoma 3 y trisomía parcial del cromosoma 7, secundaria a una división cromosómica desequilibrada debido a una división en la cruz de paquiteno de alternativa I.

4 Conclusiones:

El estudio NIPT representa un estudio de cribado prenatal ofrece la posibilidad de evaluar distintas alteraciones genéticas.

Aunque no sustituye las pruebas diagnósticas, puede ofrecer información relevante en casos que consideramos de alto riesgo para alteraciones cromosómicas, como son pacientes portadores de translocaciones equilibradas.

Permite obtener resultado desde la 10 SDG, antes de identificar marcadores o malformaciones a nivel ecográfico dando la oportunidad a la paciente/pareja de realizar estudio genético confirmatorio, así como toma de decisiones de forma precoz.

Es necesario ofrecer asesoramiento pre y post test, para explicar que dicho estudio es a nivel de cribado y establecer detalladamente todos los posibles escenarios.

Mecanismo de enfermedad, herramientas y modelos

C0033 DESCIFRANDO EL MECANISMO DE ENFERMEDAD DE LA NEUROPATÍA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2Z (CMT2Z) CAUSADA POR MUTACIONES EN MORC2

Carmen Espinós¹, Paula Sancho², Luca Bartesaghi³, Anna Serradell⁴, Raúl Pérez-Moraga⁵, Francisco García-García⁶, Vincenzo Lupo⁷, Roman Chrast⁸

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

²Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

³Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

⁴Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

⁵Universidad CEU, Valencia, España

⁶Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

⁷Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

⁸Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Mutaciones en MORC2 con herencia autosómica dominante causan una de las formas más comunes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, CMT2Z. Aunque la causa genética está bien establecida, el papel de MORC2 en el nervio periférico al igual que el efecto de las mutaciones clínicas, no está bien definido. El propósito del estudio es profundizar en la fisiopatología de CMT2Z mediante aproximación proteómica.

2 Métodos:

Empleamos un sistema de cultivo in vitro de neuronas sensoriales de rata infectadas con la mutación más común, p.R252W, o la más grave, p.S87L. El proteoma se realizó mediante SWATH-MS (Sequential Windowed Acquisition of All Theoretical Fragment Ion Mass Spectra), y para el análisis de enriquecimiento funcional se empleó DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery).

3 Resultados:

Identificamos alteraciones para cada una de las mutaciones. En p.S87L observamos expresión alterada de proteínas con funciones neuronales específicas tales como la regulación de plasticidad sináptica o la transmisión del impulso nervioso. Adicionalmente, apreciamos que la presencia de p.S87L conduce a la alteración de proteínas implicadas en apoptosis. Entre éstas, detectamos una represión relevante de AIF, que cuando está mutada causa un fenotipo axonal similar al de los pacientes portadores de p.S87L. Respecto a p.R252W, los datos proteómicos indican que altera el metabolismo de lípidos, esencial para el mantenimiento de nervios periféricos y que está dañado en otras muchas neuropatías. Dos de las dianas de MORC2 p.R252W son ACOT2 y ACAA2, enzimas implicadas en la síntesis de lípidos y colesterol, abriendo una nueva vía para explicar la patogenicidad ejercida por la mutación MORC2 más frecuente.

4 Conclusiones:

Este estudio proporciona nuevos hallazgos sobre el mecanismo de enfermedad subyacente a CMT2Z que podría facilitar la selección de una diana terapéutica y lograr así, el desarrollo de un tratamiento farmacológico. Financiación: AFM-Téléthon (AFM/21500), Generalitat Valenciana (PROMETEO/2018/135).

C0049 CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE VARIANTES DE SPLICING NO CANÓNICAS EN PAX6 ASOCIADAS A ANIRIDIA Y OTRAS PATOLOGÍAS OCULARES CONGÉNITAS

Alejandra Tamayo Durán¹, María Tarilonte², Gonzalo Núñez³, Carolina Ruiz⁴, Jennifer Moya⁵, Patricia Ramos⁶, Cristina Villaverde⁷, Saoud T. Swafiri⁸, Fiona Blanco Kelly⁹, Pablo Mínguez¹⁰, Carmen Ayuso¹¹, Marta Cortón¹²

¹ Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

²Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

³Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

⁴Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

⁵Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

⁶Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

⁷1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

⁸1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

⁹1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

¹⁰1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

¹¹1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

¹²1 Departamento de Genética y Genómica, IIS-FJD. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

La aniridia, enfermedad congénita rara que afecta principalmente al desarrollo del iris y la fovea, está causada por mutaciones en el gen *PAX6*. El objetivo de este trabajo es la caracterización funcional de variantes en sitios de *splicing* no canónicos (*NCSS*) implicadas en la patogénesis de la aniridia.

2 Métodos:

Se realizó un análisis *in silico* exhaustivo de variantes en *PAX6* presentes en nuestra cohorte de pacientes con aniridia y/o reportadas en bases de datos mutacionales. Se llevaron a cabo ensayos funcionales a partir de dos aproximaciones: líneas celulares linfoblastoides (LCLs) derivadas de pacientes y/o ensayos *in vitro* de variantes seleccionadas introducidas en 4 minigenes que incluyen los exones 1-4, 5alt-6, 5-7 y 8-11, respectivamente. Para el estudio de expresión, a partir del ARN se llevó a cabo un análisis cualitativo y semi-cuantitativo del patrón de isoformas de *splicing* mediante PCR semicuantitativa, secuenciación Sanger y secuenciación masiva mediante una estrategia de *long reads*.

3 Resultados:

Se seleccionaron variantes con potencial efecto sobre *splicing* localizadas en sitios no canónicos de *splicing* exónicos e intrónicos. Hasta el momento, 21 variantes de las 27 estudiadas funcionalmente han mostrado alteraciones significativas en el patrón de isoformas de *splicing*, identificándose *skipping* parciales o completos de uno o varios exones, retenciones intrónicas e inclusiones de pseudoexones. Además, en dos de ellas se observó una correlación en el patrón de isoformas observadas por ambas aproximaciones.

4 Conclusiones:

El análisis de variantes en sitios no canónicos de *splicing* en aniridia nos ha permitido identificar nuevos mecanismos mutacionales que implican el uso de sitios crípticos de *splicing* y/o desregulación mediada por elementos reguladores. Los ensayos con minigenes usando múltiples exones y el estudio de LCLs permiten realizar un análisis robusto para ahondar en la patogenicidad de estas variantes y con ello, ayudar al diagnóstico molecular y consejo genético de los pacientes con aniridia.

C0059 LIGAMIENTO NOVEL DE LA NEUROPATÍA NHPP AL GEN SH3TC2

Enrique Nogueira¹, Manuel Murie-Fernández², Beatriz del Olmo³, Carmen Garma⁴

¹Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

²Serv. Neurología de la clínica San Miguel, Pamplona

³Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁴Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

La neuropatía hereditaria con predisposición a parálisis compresiva por presión (NHPP) es una neuropatía sensitivo motora, aguda y recurrente, que afecta a uno o múltiples nervios. Es atribuida al gen *PMP22* (*peripheral myelin protein 22*) de 17p12, según herencia autosómica dominante, debido a una delección completa (~80% de los casos) o mutaciones puntuales (en 20% de casos).

2 Métodos:

Varón de 50 años con antecedentes de una neuropatía del nervio peroneo de la pierna derecha tras cirugía con *manguito de isquemia*, en 2017, con persistencia de importantes secuelas, que dificultan la marcha; y, desde 2020, de una neuropatía compresiva del miembro superior de predominio derecho, por *presión nocturna*, con hallazgos electromiográficos de una neuropatía desmielinizante del *nervio cubital derecho*, compatible con atrapamiento en el codo, de intensidad leve-moderada y denervación activa, sin afectación del *nervio mediano* derecho e izquierdo en el canal del carpo.

El caso ha suscitado la consideración de la NHPP y la solicitud de un estudio de mutaciones del gen *PMP22*, realizado con un análisis de DNA genómico de sangre, mediante MLPA, para detección de la delección completa de *PMP22*, y un estudio de mutaciones puntuales (variantes de secuencia) basado en NGS, con uso del NextSeq 500 (Illumina) y de *librerías genómicas* preparadas con NexteraFlex (Illumina) y el xGen Exome Research Panel (IDT).

3 Resultados:

La completa ausencia de mutaciones en el gen *PMP22* no permite establecer el diagnóstico de un caso típico de NHPP ligado a *PMP22*.

El estudio de genes de otras neuropatías ha facilitado la identificación de la variante del gen *SH3TC2* R1127Q (NM_024577.4:c.3380G>A), presente en *heterocigosis*, considerada una mutación potencialmente relevante, *probable patogénica*.

4 Conclusiones:

Hallazgos compatibles con la consideración de las *mononeuropatías* del paciente, con afectación de los nervios *peroneo* y *cubital*, como manifestaciones de un caso de NHPP peculiar, novel, con ligamiento al gen *SH3TC2*.

C0069 GENERACIÓN DE DOS MODELOS MURINOS KNOCK-IN PARA EXPLORAR LOS MECANISMOS DE PATOGÉNESIS DE MUTACIONES EN MIR-96 (DFNA50) EN EL OÍDO INTERNO

Maria Lachgar¹, Francesca Di Domenico², Matías Morín³, Sergio Fernández Peñalver⁴, Karen P Steel⁵, Miguel Angel Moreno Pelayo⁶, Morag A Lewis⁷

¹Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London. Servicio de Genética-Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

²Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London

³Servicio de Genética-Hospital Ramón y Cajal- CIBERER-IRYCIS. Madrid, España

⁴Servicio de Genética-Hospital Ramón y Cajal- IRYCIS. Madrid, España

⁵Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London

⁶Servicio de Genética-Hospital Ramón y Cajal- CIBERER-IRYCIS. Madrid, España

⁷Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London

1 Introducción y Objetivos:

El microARN miR-96 es importante para la audición, ya que actúa como un regulador transcripcional en el oído interno y coordina la maduración de las células ciliadas. Las mutaciones puntuales en la región semilla de miR-96 causan DFNA50, una pérdida auditiva progresiva de herencia dominante en humano y ratón. Aquí, presentamos dos nuevos modelos murinos knock-in para las mutaciones identificadas en humanos (Mir96-S403 y Mir96-S1334) en los que hemos explorado el mecanismo de patogénesis subyacente en el oído interno.

2 Métodos:

Mediante ABRs, SEM e inmunofluorescencia de marcadores presinápticos y postsinápticos se ha determinado la edad de aparición de la pérdida auditiva, la morfología de los estereocilios y los defectos sinápticos, respectivamente. Se ha realizado RNAseq y pRT-PCR del órgano de Corti en ambos modelos de ratón para determinar cómo las diferentes mutaciones en miR-96 afectan el perfil de expresión génica.

3 Resultados:

Las dos mutaciones dan lugar a diferentes fenotipos fisiológicos, estructurales y transcripcionales. El fenotipo estructural de los ratones Mir96-S1334 es más severo que el de los ratones Mir96-S403, en consonancia con las características auditivas que muestran los pacientes portadores de esas mutaciones. Los homocigotos de ambas líneas de ratones exhiben una pérdida auditiva profunda y solo los ratones heterocigotos Mir96-S1334 tienen una pérdida auditiva progresiva leve. Los análisis estructurales mostraron degeneración de las células ciliadas y malformación de los penachos de estereocilios en ambos mutantes, siendo los ratones Mir96-S1334 los que muestran una afectación más severa. Los resultados preliminares indican una reducción en el número de sinapsis de células ciliadas internas en los ratones homocigotos Mir96-S403.

4 Conclusiones:

La ausencia de fenotipo en los ratones heterocigotos Mir96-S1334, a diferencia de los pacientes, indicaría que este mutante adquiere diferentes dianas en humano y ratón. Se ha construido la red génica regulada por miR-96 para identificar posibles dianas terapéuticas para tratar la pérdida auditiva DFNA50.

C0091 RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE (ADHR) LIGADO AL GEN ENPP1

Enrique Nogueira¹, **Carmen Garma**², **Beatriz del Olmo**³

¹Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

²Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

³Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

ENPP1 es un gen implicado en la mineralización ósea y calcificación de tejidos blandos, por regulación de los niveles extracelulares de *pirofosfato* (PPI), y muy posiblemente de la vía de señalización *Wnt*. Está ligado a varios trastornos (<https://www.omim.org/entry/173335>), especialmente según herencia recesiva la *calcificación arterial generalizada del lactante* (GACI) y el *raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo* (ARHR2), partes de un grave *continuum* fenotípico; y, de forma tanto *recesiva* como *dominante* a la *enfermedad de Cole*.

Presentamos un raro caso familiar por *deficiencia de ENPP1* de *Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Dominante* (ADHR).

2 Métodos:

Caso: Mujer de 35 años de *talla baja* (144 cm) *desproporcionada*, con *acortamiento de miembros* y *braquidactilia*, y antecedentes de *artrosis temprana* con importante *dolor* y *rigidez articular*, *marcha balanceante*, *lordosis*, y reiterada *calcificación en tendones del hombro*. *Talla baja*, *lordosis* y *braquidactilia* también en sus hijos (niña de 2 años; varón de 11 meses con un fémur muy corto) y el padre. *Braquidactilia* y *artrosis precoz* también en bastantes parientes paternos (tíos y primos), la mayoría de *talla baja* pero algunos de *talla normal*.

Procedimientos: El caso fue sometido a un estudio de DNA genómico de células sanguíneas basado en NGS, con uso del NextSeq 500 (Illumina) y de librerías genómicas preparadas con NexteraFlex (Illumina) y el xGen Exome Research Panel (IDT).

3 Resultados:

La evaluación de numerosos genes de *displasias esqueléticas* (sugeridos por HPO y PanelApp) ha facilitado el hallazgo en *heterocigosis*, en la paciente y sus dos hijos, de la variante novel c.2230+1G>A de *ENPP1*; es considerada una mutación *probable patogénica*.

4 Conclusiones:

La naturaleza de la mutación c.2230+1G>A de *ENPP1*, su segregación familiar, y ciertos hallazgos analíticos, permiten proponer la asociación a un caso familiar de ADHR, por *deficiencia de ENPP1* debida a una mutación monoalélica, un trastorno previamente descrito en tres familias (Oheim *et al. J Bone Miner Res* 2020;35:528).

C0123 CLINICAL GENETICS ASSESSMENT TOOL (CGAT): UNA HERRAMIENTA SENCILLA PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON POSIBLE SÍNDROME GENÉTICO

David Ferri Rufete¹, Aitor Gonzalez Lopez², Didac Casas-Alba³, Daniel Cuadras⁴, Francesc Palau Martinez⁵, Antonio Martinez-Monseny⁶

¹Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

²Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, España

³Genética y Medicina Molecular e Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁴Estadística, Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁵Genética y Medicina Molecular e Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁶Genética y Medicina Molecular e Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

La identificación de pacientes con síndromes genéticos es un desafío para los pediatras, no existiendo hasta la fecha criterios estandarizados de derivación a Unidades de Genética Clínica. Nuestro objetivo es elaborar una herramienta clínica y de fácil aplicabilidad para identificar de forma precoz a los pacientes con mayor probabilidad de tener un síndrome genético.

2 Métodos:

estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico basado en los registros de la historia clínica electrónica. Se seleccionaron pacientes menores de 18 años visitados en nuestra Unidad de Genética Clínica desde junio de 2018 hasta enero de 2019.

3 Resultados:

Se seleccionaron 304 pacientes, 46.2% de sexo femenino y 53.8% masculino con mediana de edad de 6.8 años (\pm 5.1). Las variables más asociadas al diagnóstico genético fueron: orientación diagnóstica previa en la derivación a la unidad de genética ($p=0,001$), anomalías congénitas múltiples (ACM) ($p<0,001$), talla baja (TB) ($p<0,001$), discapacidad intelectual (DI) ($p=0,001$), rasgos dismórficos craneofaciales ($p=0,006$), ectodérmicos ($p=0,004$), oncohematológicos ($p=0,034$), anomalías oftalmológicas ($p=0,006$) y retraso del crecimiento ($p=0,034$). Se creó una curva ROC (AUC 0,73), con 84,4% de sensibilidad y 44,7% de especificidad para llegar a un diagnóstico genético si 2 o más de estas variables estaban presentes. Las OR de llegar a un diagnóstico genético para los pacientes con TB, DI y ACM fue 11,46 ($p = 0,003$); TB e DI 5,57 ($p <0,001$); TB y ACM 9,18 ($p <0,001$); e DI y ACM 31,67 ($p <0,001$). TB, DI y ACM forman los lados del triángulo de evaluación en Genética Clínica (CGAT). Si existen dos o más lados afectos o presenta ACM aisladamente, se recomienda derivar a Genética Clínica.

4 Conclusiones:

CGAT es una aproximación práctica, visual y sencilla, sin necesidad de pruebas complementarias y fácilmente aplicable, para establecer la probabilidad de diagnóstico genético en un paciente concreto y derivar correctamente para dirigir la mejor estrategia diagnóstica.

C0141 IDENTIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE CENANI-LENZ DEBIDO A UNA VARIANTE HETEROCIGOTA COMPUESTA EN APC

Jair Antonio Tenorio-Castaño¹, Pedro Arias², Julian Nevado³, Natalia Gallego⁴, Cristina Silván⁵, Sergio Ramos⁶, Sixto García-Miñaur⁷, Raúl de Lucas⁸, Nuria Rodríguez Salas⁹, Leopoldo Martínez¹⁰, **Pablo Lapzunzina Badia**¹¹

¹1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 2- Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de

²1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 2- Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de

³1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 3- Ithaca, European Reference Network 4- Structural and Functional Genomics Unit, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital

⁴1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 2- Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de

⁵1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 2- Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de

⁶1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 2- Overgrowth Syndromes Laboratory, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de

⁷1- CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029, Madrid, Spain. 3- Ithaca, European Reference Network 8- Clinical Genetics Unit, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario la

⁸5- Dermatology Unit, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28046, Madrid, Spain.

⁹6- Hereditary cancer unit, Oncology, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28046, Madrid, Spain.

¹⁰7- Pediatric surgery department, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28046, Madrid, Spain.

¹¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Cenani-Lenz (CLS) es una malformación congénita poco frecuente que se caracteriza por la presencia de sindactilia y alteraciones en los huesos de las extremidades, anomalías renales y dismorfismo. Está causada por variantes en los genes *LRP4*, y la duplicación de *GREM1* y *FMN1*. Recientemente, se ha sugerido que las variantes en *APC*, también están relacionadas con el CLS. El objetivo de este trabajo fue el estudio de una familia con alteraciones renales y sindactilia como posible caso de CLS.

2 Métodos:

Se han estudiado todos los miembros de la familia de los que fue posible obtener muestra de ADN, mediante secuenciación completa de exoma (WES). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el proyecto ha sido aprobado por el Comité de ética del hospital.

3 Resultados:

El caso índice fue diagnosticado de poliposis adenomatosa múltiple, sindactilia, xerosis cutis y TDAH. La secuenciación del exoma completo reveló que el probando tenía dos variantes en el gen *APC*, una sin sentido (NM_001354906.2:c.1564C>T:p.Arg522*) en el exón 17 y una variante intrónica NM_001354906.2:c.-191T>A. Una variante era de novo y la segunda heredada de la madre. Ninguna de las variantes se detectó en las bases de datos de poblaciones de pseudocontrol estudiadas y la mayoría de los predictores sugirieron un efecto deletéreo para la variante sin sentido. El análisis in silico de la variante intrónica sugirió que eliminaba la ATG, teniendo así un efecto perjudicial en el ORF, basándose en la localización 5'UTR de la variante. En esta región, se ha informado previamente de otras variantes como patógenas.

4 Conclusiones:

Se han identificado dos variantes en el gen *APC* en un patrón autosómico recesivo heterocigoto compuesto, que está asociado a las manifestaciones clínicas que presenta el paciente y que son compatibles con el S.Cenani-Lenz, ampliando el fenotipo y las características moleculares de la enfermedad.

C0158 LA PÉRDIDA PARCIAL DE ST3GAL3, UN GEN DE RIESGO PARA TDAH, PROVOCA EN RATONES ALTERACIONES COGNITIVAS Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE GENES RELACIONADOS CON MIELINIZACIÓN Y SIALILACIÓN.

Olga Rivero Martín¹, Judit Alhama Riba², Hsing-Ping Ku³, Matthias Fischer⁴, Gabriela Ortega⁵, Peter Almos⁶, María Dolores Moltó⁷, Klaus-Peter Lesch⁸

¹Fundación Investigación Sanitaria INCLIVA CIBERSAM Departamento de Genética - Universitat de València, Valencia, España

²Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

³Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

⁴Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

⁵Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

⁶Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

⁷Departamento de Genética, Universidad de Valencia, CIBERSAM G23 (España)

⁸Division of Molecular Psychiatry, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany

1 Introducción y Objetivos:

El gen *ST3GAL3*, que codifica la beta-galactosidasa-alfa-2,3-sialiltransferasa-III, ha sido identificado recientemente mediante análisis de asociación del genoma completo como un gen de riesgo para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Se sabe que mutaciones de pérdida de función de *ST3GAL3* pueden causar tanto discapacidad intelectual autosómica no sindrómica como el Síndrome de West; estos trastornos además han sido estudiados en ratones *knockout* que presentan una pérdida total de función de *St3gal3*. Sin embargo, apenas se conoce el impacto que podrían tener variaciones alélicas menos graves sobre la función cerebral o la fisiopatología de trastornos del neurodesarrollo como el TDAH.

En este trabajo, hemos investigado los efectos producidos por una inactivación parcial de *ST3GAL3* en ratones *knockout* heterocigotos (HET) de ambos sexos, que fueron comparados con ratones *wildtype* (WT) de la misma edad.

2 Métodos:

Se realizó un estudio comportamental en la Intellicage, una jaula de experimentación automatizada que nos permitió estudiar parámetros relevantes para el TDAH (actividad, memoria y aprendizaje, impulsividad motora e impulsividad cognitiva). Además, en una segunda cohorte de ratones se evaluó la expresión de diferentes genes relacionados con mielinización y sialilación en varias regiones cerebrales mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

3 Resultados:

Nuestros resultados muestran que los machos *St3gal3* HET presentan alteraciones cognitivas, mientras que las hembras *St3gal3* HET muestran un incremento en su actividad y control cognitivo, en comparación con ratones

WT. Además, se observaron alteraciones en la expresión de varios genes relacionados con mielinización (*Ng2*, *Plp2*) y polisialilación (*Cadm1*, *St8sia2* y *St8sia4*), tanto en el hipocampo como en el córtex prefrontal.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados sugieren, que una reducción parcial en la expresión de ST3GAL3 es suficiente para alterar el comportamiento y modificar la expresión de diferentes marcadores de plasticidad cerebral. Este modelo puede ayudarnos a desarrollar estrategias innovadoras en la prevención y tratamiento del TDAH.

C0160 PLATAFORMA DE GENÓMICA FUNCIONAL PARA EVALUAR LA PATOGENICIDAD DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS) EN MODELOS CELULARES GENERADOS MEDIANTE CRISPR/CAS9.

Gerard Muñoz-Pujol, Olatz Ugarteburu, Eulàlia Segur-Bailach, Judit Garcia-Villoria, Antonia Ribes, Frederic Tort

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo - IBC, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

La implementación de las técnicas de secuenciación masiva ha mejorado significativamente el diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH). Sin embargo, también ha incrementado el número de variantes de significado incierto (VUS), convirtiendo la validación de su impacto funcional en uno de los principales cuellos de botella para conseguir diagnósticos genéticos definitivos. Nuestro objetivo es desarrollar una plataforma de genómica funcional para demostrar el impacto de las VUS mediante la generación de modelos knock-in en células haploides HAP1 utilizando CRISPR/Cas9.

2 Métodos:

Hemos valorado la viabilidad de esta estrategia seleccionando una serie de mutaciones descritas en ocho genes asociados a enfermedad: deficiencias del sistema OXPHOS (*NDUFA8*, *LYRM7*, *TMEM70*), deficiencias de cofactores (*NFU1*, *FDXR*, *COQ8A*), acidurias orgánicas (*GCDH*) y metabolismo de las cardiolipinas (*TAZ*). Los modelos para dichas enfermedades fueron generados en la línea celular HAP1 mediante CRISPR/Cas9, utilizando oligonucleótidos con las mutaciones de interés y promoviendo la reparación guiada por homología.

3 Resultados:

Nuestra estrategia ha permitido generar más del 80% de los modelos knock-in en menos de 3 meses. Los estudios funcionales realizados han demostrado que las líneas celulares obtenidas mimetizan las principales características bioquímicas de los pacientes con estas enfermedades, demostrando la utilidad de este enfoque para la validación funcional del impacto de las VUS.

4 Conclusiones:

La implementación de este enfoque mejorará el flujo diagnóstico de las EMH y podría considerarse una alternativa a las pruebas invasivas, como la biopsia muscular o de piel. Además, el tiempo de respuesta necesario para generar y caracterizar los modelos está en consonancia con la visión actual del consorcio europeo IRDiRC de proporcionar un diagnóstico para aquellos pacientes con enfermedades raras en el plazo máximo de un año, si la patología es conocida. Esta estrategia también podría extenderse a otras enfermedades genéticas hereditarias.

Financiación: ISCIII (PI19/01310), CIBERER. Cofinanciado por FEDER.

C0172 IDENTIFICACIÓN DE LA PRIMERA INVERSIÓN DEL CROMOSOMA X ASOCIADA A DISRUPCIÓN DEL GEN NHS MEDIANTE WGS EN UN PACIENTE CON CATARATAS SINDRÓMICAS

Alejandra Damián Verde, Marta Cortón

Servicio de Genética. IIS-FUNDACION JIMENEZ DIAZ, , MADRID, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Las inversiones son variantes estructurales (SVs), generalmente equilibradas, que son detectadas mediante análisis citogenéticos. Aunque pueden provocar interrupciones génicas o efectos posicionales, su implicación patogénica está infraestimada. En este trabajo, hemos caracterizado una inversión pericéntrica en el cromosoma X (inv (X)(p22q27), de herencia materna, identificada en un paciente de 8 años con cataratas congénitas bilaterales sindrómicas, previamente considerada neutral, utilizando una estrategia con secuenciación de genoma completo (WGS).

2 Métodos:

Se realizó WGS de lecturas cortas a 30X en el paciente. Los puntos de corte se confirmaron mediante PCR y posterior secuenciación de Sanger. En la madre, se evaluaron patrones de inactivación en el cromosoma X mediante incorporación de 5-Etynil-2'-desoxiuridina (EdU) en linfocitos en cultivo y análisis FISH. Mediante PCR digital, se analizó la posible desregulación en la expresión transcripcional de genes cercanos mediada por la interrupción de TADs en los puntos de ruptura.

3 Resultados:

Se caracterizó la posición exacta de los puntos de ruptura de la inversión, existiendo una región de microhomología flanqueante de 5 pb. El corte proximal en Xp22.13, con una delección de 15pb, interrumpe el intrón 1 de *NHS*, asociado al síndrome de Nance-Horan, además de una región TADs situada en este intrón de 10Kb. El análisis de expresión en ARN confirmó la total ausencia de expresión del gen *NHS* en el probando y su reducción en su madre sana, en la que no se detectó inactivación de X sesgada. En Xq27.3, la ruptura está situada en una región intergénica, sin aparentes consecuencias.

4 Conclusiones:

Gracias al mapeo fino mediante WGS, describimos la primera inversión que provoca una interrupción en el gen *NHS*, generada mediante un mecanismo de microhomología. Nuestro trabajo amplía el espectro mutacional y fenotípico, así como los mecanismos patogénicos subyacentes al síndrome de Nance-Horan.

C0175 MUTACIONES EN NIPBL / SCC2 EN EL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE PROVOCA UNA REDISTRIBUCIÓN DE COHESINA EN TODO EL GENOMA CON UN IMPACTO EN EL TRANSCRIPTOMA

Patricia Garcia¹, Rita Fernandez-Hernandez², Ethel Queralt Badia³

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL)

²Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL)

³Instituto de Biomedicina de Valencia, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad rara que afecta a múltiples órganos y sistemas durante el desarrollo. Las mutaciones en la proteína Nipbl / Scc2 cuya función es reclutar a la cohesina al DNA, se describieron por primera vez y son las más frecuentes en pacientes con SCdL diagnosticados clínicamente. En la actualidad los mecanismos moleculares que provocan la enfermedad se desconocen. Además de su papel canónico en la cohesión de las cromátidas hermanas, la cohesina también está implicada en la organización espacial del genoma regulando la transcripción.

2 Métodos:

Mediante estudios de expresión génica y de inmunoprecipitación de la cromatina seguida de secuenciación masiva (ChIPseq) hemos estudiado los perfiles de expresión génica y la distribución de Nipbl en células derivadas de pacientes de SCdL.

3 Resultados:

En nuestro grupo, investigamos el transcriptoma de fibroblastos primarios derivados de pacientes de SCdL y observamos la desregulación de genes implicados en el desarrollo embrionario, lo que proporciona un vínculo con

las alteraciones del desarrollo y las características de anomalías de las extremidades de los pacientes con SCdL. Los estudios de distribución genómica demostraron una reducción global de NIPBL en las regiones de alto contenido en GC asociadas a NIPBL en células derivadas de SCdL. Además, la cohesina se acumula en los sitios ocupados por NIPBL en las islas CpG probablemente debido a la reducción de la translocación de cohesina a lo largo de los cromosomas y menos picos de cohesina se colocalizan con CTCF.

4 Conclusiones:

Los defectos observados en expresión génica en células derivadas de SCdL podrían ser una consecuencia directa de las alteraciones en la distribución genómica observadas en Nipbl y en la cohesina.

C0207 UN MAPA GLOBAL DE ASOCIACIONES ENTRE TIPOS DE MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES DE PROTEÍNAS Y ENFERMEDADES GENÉTICAS

Pablo Minguez Paniagua, Perceval Vellosillo González

Departamento de Genética, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las modificaciones post-traduccionales de proteínas (PTMs) son elementos reguladores de la actividad proteica y una fuente de complejidad celular. Existen más de 200 tipos descritos que confieren funciones específicas, y tienen diferente número de experimentos disponibles. En el contexto de la salud, existen numerosos ejemplos de enfermedades producidas por la desregulación de las PTMs. En enfermedades genéticas, la asociación es directa, las variantes del DNA patogénicas se producen en sitios funcionales y las PTMs confieren esta característica a los residuos. En este trabajo hipotetizamos que algunas enfermedades genéticas podrían contar entre sus causas la desregulación funcional producida por las variantes genéticas al imposibilitar específicamente un tipo determinado de PTM.

2 Métodos:

Hemos recopilado >320.000PTMs de 59 tipos diferentes y >4 millones variantes no sinónimas (nsSNVs) con predicciones de patogenicidad y anotación a asociación con enfermedad. Mediante un mapeo conjunto y análisis de enriquecimiento detectamos patologías cuyas variantes asociadas imposibilitaran recurrentemente un tipo específico de PTM. Proponemos el *relative pathogenicity score (rps)*, un algoritmo para evaluar la patogenicidad de sitios modificados ante una eventual mutación en referencia a la patogenicidad basal que un tipo de PTM.

3 Resultados:

Reportamos >1,7millones de co-ocurrencias de PTM-nsSNV en >16.500 proteínas y detectamos 215 asociaciones por parejas entre 18 tipos de modificaciones y 148 enfermedades genéticas. De estas, el 23% están descritas en la literatura, el 34% tienen evidencias parciales, y el 42% son propuestas por primera vez. De forma global, la falta de acetilación presenta el mayor efecto y tipos de PTMs poco estudiados como la S-glutacionilación o la S-nitrosilación muestran relevancia. Utilizando el rps proponemos 156 sitios de proteínas a estar asociados a una patología concreta.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados revelan un importante impacto de la desregulación de tipos específicos de PTM en enfermedades genéticas que generan una fuente de hipótesis y recursos para el estudio de ciertas patologías.

C0222 INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO RS41382844 EN LA EXPRESIÓN DEL GEN PTGDR2 COMO POSIBLE BIOMARCADOR EN EL ASMA Y LA POLIPOSIS NASAL.

Asunción García Sánchez¹, Maite Gil Barbarin², Miguel Estravís Sastre³, María Jesús Martín Martín⁴, Jacqueline Pérez Pazos⁵, María Isidoro García⁶, Esther Moreno Rodilla⁷, Elena Laffond Yges⁸, Francisco J Muñoz Bellido⁹, Cristina Martín García¹⁰, Ignacio Dávila González¹¹, **Catalina Sanz Lozano**¹²

¹Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

²Departamento de Microbiología y Genética, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

³Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España

⁴Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

⁵Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Red Cooperativa de Investigación en Salud-RETICS ARADyAL, Salamanca, España

⁶Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Servicio de Bioquímica Clínica y Análisis Clínicos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

⁷Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

⁸Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

⁹Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

¹⁰Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

¹¹Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

¹²Grupo Alergología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca / Departamento de Microbiología y Genética, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

1 Introducción y Objetivos:

Actualmente, las terapias biológicas constituyen el enfoque más innovador en el tratamiento del asma grave. Se ha observado variabilidad en la respuesta a estos tratamientos, lo que, junto a su elevado coste, demanda la investigación en biomarcadores que apoyen el empleo de medicina personalizada de precisión en estos pacientes. En estudios previos hemos descrito que los niveles de expresión de *PTGDR2* se encuentran significativamente elevados en los pacientes asmáticos y con poliposis respecto a los controles. En este estudio hemos analizado la presencia de determinadas variantes génicas de *PTGDR2* y su influencia sobre la expresión de este gen para profundizar en el conocimiento de *PTGDR2* como posible biomarcador y diana farmacogenética en el asma.

2 Métodos:

Mediante PCR y secuenciación automática se genotiparon las variantes rs533116, rs645903, rs634681, rs41382844, rs11571288 y rs545659 del gen *PTGDR2* en 107 controles y 114 pacientes con asma y/o poliposis nasal, con o sin EREA. La expresión de *PTGDR2* en sangre periférica se determinó mediante qPCR. Se llevó a cabo un análisis estadístico para determinar las posibles asociaciones entre las características clínicas, los niveles de expresión y la presencia de los distintos polimorfismos en la población de estudio.

3 Resultados:

Se observó una frecuencia significativamente superior del alelo mutado y del genotipo heterocigoto de rs41382844 en los pacientes con poliposis simple respecto a los controles (p Fisher = 0,027 y 0,032 respectivamente). Paralelamente, se observó que los individuos heterocigotos para esta variante presentaban niveles de expresión significativamente más elevados que los homocigotos (p ANOVA = 0,005).

4 Conclusiones:

La presencia de un alelo mutado en rs41382844 parece determinar un aumento de la expresión génica de *PTGDR2*. Aunque se requieren más estudios, la expresión de *PTGDR2* podría desempeñar un papel como biomarcador y rs41382844 como posible diana farmacogenética en el asma y la poliposis nasosinusal.

C0230 GENERACIÓN DE UN MODELO DE iPSC-RPE PARA EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE BEST.

Arnau Navines Ferrer¹, Sheila Ruiz¹, Borja Corcostegu², Esther Pomares²

¹Fundació del Institut de Microcirurgia Ocular, , Barcelona, España

²Institut de Microcirurgia Ocular, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

La enfermedad de Best es una distrofia macular de la retina de carácter autosómico dominante, que afecta a 1 de cada 15.000 personas. El objetivo de este estudio ha sido la generación de un modelo *in vitro* de células del epitelio pigmentario (RPE) obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de un paciente afecto de la enfermedad de Best, para su uso en el estudio de las bases moleculares de esta patología.

2 Métodos:

Las iPSCs se obtuvieron a partir de fibroblastos de la dermis de un paciente diagnosticado clínica y genéticamente con la enfermedad de Best. Estas se diferenciaron a RPE a través de un protocolo de diferenciación neural y se separaron para obtener cultivos puros. La determinación de la expresión de ARNm se hizo por RT-qPCR y la expresión y localización proteica por western blot e inmunofluorescencia, respectivamente. Para valorar la capacidad fagocítica de las células se usaron segmentos externos de fotorreceptores (POS) marcados con FITC, mientras que para la cuantificación del flujo de calcio a través de la célula se usó la sonda YFP Premo-halide sensor (ThermoFisher).

3 Resultados:

Con este método hemos demostrado los efectos a nivel celular y molecular que se derivan de una variante genética asociada a la enfermedad de Best. Hemos observado que la mutación p.Pro77Ser no afecta la expresión del ARNm del gen *BEST1* ni tampoco su localización a nivel proteico, mientras que sí que tiene efectos funcionales en la actividad normal de la célula.

4 Conclusiones:

Los modelos de iPSC-RPE así como otros modelos de retina obtenidos a partir de células pluripotentes son un buen sistema para el estudio de enfermedades genéticas raras, o minoritarias, y su uso se puede ampliar hacia el testeo de fármacos e incluso la propia terapia celular en el ojo del paciente.

C0246 DIVERSIDAD ALÉLICA DEL GEN HTT EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Ainara Ruiz de Sabando Eguizabal¹, Edurne Urrutia Lafuente², Arkaitz Galbete Jiménez³, Fermín García Amigot⁴, Virginia García Solaesa⁵, Victoria Álvarez Martínez⁶, Asunción Martínez Descals⁷, María José Trujillo Tiebas⁸, María Fenollar Cortés⁹, Jose Luis López Sendón¹⁰, Jordi Rosell Andreo¹¹, Sara Beral Noguera¹², María Antonia Ramos Arroyo¹³

¹Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

²Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

³Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

⁴Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

⁵Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

⁶Servicio de Genética, Hospital Universitario de Asturias, Oviedo, España

⁷Servicio de Neurología, Fundación Jimenez Diaz, Madrid, España

⁸Servicio de Genética. Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁹Servicio de Genética, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

¹⁰Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

¹¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

¹²CIBERER Servicio de Genética, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

¹³Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

1 Introducción y Objetivos:

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante, causada por una expansión de CAGs (>35) en el gen HTT (Huntingtina). Su prevalencia varía en distintas poblaciones y se correlaciona con ciertos haplotipos. El objetivo de este estudio es caracterizar los haplotipos HTT en población española.

2 Métodos:

Se analizaron tres cohortes: a) familias EH (490 EH y 234 familiares no-EH), b) portadores de alelos intermedios (n=157) y c) población general (n=520). Se genotiparon 34 SNPs. Se construyeron los haplotipos individuales en fase. Se analizaron sus frecuencias y la distribución de CAGs expandidos en los haplotipos más frecuentes (A1, A2, A3, A4, C, C1) con ANOVA.

3 Resultados:

Se construyeron 1,271 haplotipos de alelos normales, 94 de intermedios y 158 de expandidos. Los alelos con CAG \leq 19 presentan un alto porcentaje de haplotipos C1 (34%), C (21%) y A4 (15%), y bajo de A1, A2 y A3 (14%). Por el contrario, los haplotipos A1, A2 y A3 constituyen el 72% de los alelos 20-26 CAGs, y el 74% y 69% de los alelos intermedios y expandidos, respectivamente. Las distribuciones de haplotipos en alelos de CAGs \geq 20 son similares, con excepción del A1: más frecuente entre los alelos 27-44 CAGs (~35%) y menos en CAG \geq 45 (~15%). C1 y C constituyen el ~35% de los alelos más expandidos. Las distribuciones de CAGs en cromosomas EH no muestran una relación con el haplotipo (p=0.067), aunque A4, C1 y C tienen medias de CAGs más elevadas.

4 Conclusiones:

Los alelos EH en población española muestran gran heterogeneidad genética. Los principales haplotipos asociados a alelos intermedios y expandidos son A1, A2 y A3, coincidiendo con los cromosomas EH de origen europeo. Los haplotipos A4, C1 y C, asociados a EH en poblaciones asiáticas y africanas, también se observan en nuestra población, con una sobrerrepresentación entre los alelos más expandidos.

C0247 ALMS1 REGULATES TGF-B1-INDUCED EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION.

Brais Bea-Mascato¹, Elena Neira-Goyanes², Antía Iglesia-Rodríguez³, Diana Valverde⁴

¹CINBIO, Universidad de Vigo, 36310, Spain. Grupo de Investigación en Enfermedades Raras y Medicina Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, Spain

²CINBIO, Universidad de Vigo, 36310, Spain

³CINBIO, Universidad de Vigo, 36310, Spain

⁴CINBIO, Universidad de Vigo, 36310, Spain. Grupo de Investigación en Enfermedades Raras y Medicina Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, Spain

1 Introducción y Objetivos:

ALMS1 is an ubiquitous gene associated with Alström syndrome (ALMS). The main symptoms of ALMS affects multiple organs and tissues, generating at last, multi-organic fibrosis in the lungs, kidneys and liver. TGF- β is one of the main pathways implicated in fibrosis, controlling the cell cycle, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition (EMT). Nevertheless, the role of ALMS1 gene in fibrosis generation and epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β pathway has not been elucidated yet.

2 Métodos:

Initially, we evaluated how depletion of *ALMS1* affects different processes like apoptosis, cell cycle arrest and mitochondrial activity. Then we performed proteomic profiling with TGF- β 1 stimuli and validated the results examining different EMT biomarkers by qPCR in two CRISPR/CAS9 knockout (KO) models (HeLa and hTERT BJ-5ta). Finally, we evaluate the activation of SMAD3 in BJ-5ta KO model.

3 Resultados:

ALMS1 depletion leads to resistance to thapsigargin (THAP) and C2-Ceramide (C2-C) apoptosis and cell cycle arrest in HeLa cells. For mitochondrial activity, the results showed no significant difference between *ALMS1* +/+ and *ALMS1* -/-. Proteomic results showed an inhibition of TGF- β 1-regulated downstream pathways. Protein-coding genes (PCG) were associated with processes such as focal adhesion or cell-substrate adherens junction. Finally EMT biomarkers such as *ACT2*, *POSTN* and *SNAI1* showed an inhibition pattern in both cell models. Accordingly, a decrease in TGF- β 1-induced SMAD3 phosphorylation was observed in the BJ-5ta KO model. This suggests that *ALMS1* gene depletion inhibits the TGF- β 1/SMAD3/SNAI1 axis.

4 Conclusiones:

In conclusion, the lack of *ALMS1* affects different processes coordinated by the TGF-B pathway, such as apoptosis or the normal functioning of the cell cycle, but does not affect mitochondrial activity. The lack of *ALMS1* seems to inhibit the TGF- β 1/SMAD3/SNAI1 axis, which affects cell migration capacity and different processes involved in it, such as EMT.

C0275 EVALUACIÓN DEL MODELO DIGÉNICO EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS MEDIANTE DATOS DE 38.131 GENOMAS COMPLETOS

Nerea Moreno Ruiz¹, Genomics England Research Consortium², Oscar Lao³, Juan Ignacio Aróstegui⁴, Hafid Laayouni⁵, Ferran Casals⁶

¹Universidad Pompeu Fabra, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Barcelona, España

²Genomics England, London, UK

³CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation, C/ Baldori i Reixach 4, 08028, Barcelona, Spain Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

⁴Departamento de Inmunología, Hospital Clínic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain Escuela de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC), Departament de Ciències Experimentals I de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, Spain. Bioinformatics Studies, ESCI-UPF, Barcelona, Spain.

⁶Servei de Genòmica, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, Barcelona, Spain.

1 Introducción y Objetivos:

Una fracción importante de pacientes con enfermedades raras carece de un diagnóstico genético claro, incluso después de la secuenciación completa de exoma o genoma. Esto supone una dificultad para proporcionar tratamientos adecuados y consejo genético. El análisis de datos genómicos en enfermedades raras considera principalmente la presencia de variantes genéticas individuales en regiones codificantes que siguen un claro patrón de herencia monogénica. La herencia digénica, con variantes en dos genes funcionalmente relacionados, es una alternativa plausible que podría explicar la base genética de la enfermedad en algunos casos. En tal caso, combinaciones que produjeran una forma digénica de la enfermedad deberían estar ausentes o infrarrepresentadas en individuos sanos.

2 Métodos:

En este trabajo, desarrollamos un método para evaluar combinaciones digénicas previamente reportadas y detectar nuevas asociaciones interrogando datos de genoma completo procedentes de la cohorte de *Genomics England 100,000 Genomes Project*. En concreto, hemos aplicado el método para detectar nuevas combinaciones

digénicas candidatas en inmunodeficiencias primarias, un grupo de enfermedades cuya heterogeneidad clínica y etiología compleja, junto con la existencia de un gran número de casos sin diagnóstico genético sugiere un escenario más complejo que el de la enfermedad monogénica.

3 Resultados:

Las simulaciones realizadas confirman el poder del método para la detección de asociaciones digénicas de variantes a bajas frecuencias en grandes sets de datos. Además, se confirma una combinación digénica previamente reportada en *Digenic Diseases Database (DIDA)*, y se señalan asociaciones digénicas de interés en inmunodeficiencia común variable para su análisis en futuros estudios.

4 Conclusiones:

Más allá de la identificación de posibles asociaciones patogénicas, también sugerimos que este enfoque será de relevancia ante la llegada de grandes proyectos de secuenciación incluyendo cientos de miles de muestras.

C0283 DEL DATO GENÓMICO AL DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES RARAS Y/O HEREDITARIAS

ROSARIO MARIA CARMONA MUÑOZ¹, Virginia Aquino Quintans², Javier Pérez Florido³, Daniel López López⁴, Gerrit Bostelmann⁵, José Luis Fernández Rueda⁶, Gema Roldán González⁷, Francisco Manuel Ortuño Guzmán⁸, María Peña Chilet⁹, Joaquín Dopazo Blázquez¹⁰

¹(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (2) Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER)

²(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla

³(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (2) Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) (3) Medicina Computacional de Sistemas. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

⁴(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (2) Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) (3) Medicina Computacional de Sistemas. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

⁵(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla

⁶(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla

⁷(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla

⁸(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (3) Medicina Computacional de Sistemas. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

⁹(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (2) Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) (3) Medicina Computacional de Sistemas. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

¹⁰(1) Área de Bioinformática Clínica. Fundación Progreso y Salud. Sevilla (2) Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER) (3) Medicina Computacional de Sistemas. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación masiva y las herramientas bioinformáticas disponibles para el análisis e interpretación de los datos en la detección de mutaciones determinantes de enfermedades raras y/o hereditarias están permitiendo la implantación de la Medicina Personalizada en el sistema de salud.

Contamos con años de experiencia al respecto tras la participación en proyectos como ENOD (Programa de Enfermedades no Diagnosticadas) del CIBERER, o NAGEN (Proyecto 1000 Genomas Navarros), entre otros.

Aquí pretendemos mostrar el pipeline que usamos para el análisis de estos datos, comentar algunos resultados y valorar desde nuestra experiencia la aplicación de este tipo de medicina.

2 Métodos:

A partir de los datos de secuenciación realizamos un análisis primario para extraer y anotar las variantes con información de diversas bases de datos. Posteriormente llevamos a cabo una priorización de estas variantes en función de distintos criterios (modo de herencia, frecuencia poblacional, fenotipo, patogenicidad...), para seleccionar finalmente aquellas candidatas a explicar la enfermedad, facilitando a los clínicos la toma de decisiones acerca del diagnóstico y el tratamiento del paciente.

3 Resultados:

En un 25% de 180 cohortes de ENoD hemos detectado alguna variante con una evidencia muy fiable como posible causa de la enfermedad, mientras que en un 45% de 294 cohortes de NAGEN alguna de las variantes propuesta ha sido determinada por los expertos como causa de la enfermedad con muy alta probabilidad.

4 Conclusiones:

Nuestra tasa de resolución de casos, superior a la publicada en la bibliografía, nos hace ser optimistas. El perfeccionamiento de las herramientas y el aumento del conocimiento permitirán aumentar la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, junto con la mejora de la calidad de vida de los pacientes y el consiguiente ahorro para el sistema de salud, evidencias inequívocas de que la medicina personalizada ha llegado para quedarse.

C0303 COMPLEJIDAD GENÉTICA DEL HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO (HIC): CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y MOLECULAR DE PACIENTES CON VARIANTES DELETÉREAS EN GLI2

Francisco Javier Rodríguez Contreras¹, Purificación Ros Pérez², Fe Amalia García de Santiago³, Elena Vallespín⁴, Ángela del Pozo⁵, Mario Solís López⁶, Isabel González Casado⁷, **Ángel Campos Barros⁸**

¹Servicio de Pediatría, Centro de Salud Galapagar, Galapagar, Madrid, España

²Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

³Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁴Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Madrid, España y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid, España.

⁵Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Madrid, España y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid, España.

⁶Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁷Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ y CIBER de Enfermedades Raras (U753), ISCIII, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

Variantes patogénicas de *GLI2* están implicadas en la etiología del amplio espectro clínico del HIC, con herencia AD, expresividad muy variable y penetrancia incompleta, lo que sugiere la posibilidad de un complejo componente genético multifactorial.

Objetivo: Caracterización de las correlaciones genotipo-fenotipo de una cohorte de pacientes con HIC y variantes deletéreas en *GLI2*.

2 Métodos:

Sujetos de estudio: 114 pacientes con un diagnóstico de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH; n=72, displasia septo-óptica (DSO; n=33) o deficiencia aislada de GH (n=9).

Análisis molecular: Secuenciación masiva dirigida (panel HIPOPIT_V3) de un total de 310 genes implicados en la etiología del HIC o en el desarrollo hipotálamo-hipofisario. Filtrado y priorización de variantes basado en criterios de confianza y calidad, frecuencia alélica (<1%), impacto y predicción de patogenicidad.

3 Resultados:

Se identificaron variantes deletéreas de *GLI2* en 11/114 (9,6%), todos ellos con un diagnóstico clínico de DCHH. Entre las mismas se incluyen 4 variantes truncadoras [p.(Arg1226*), p.(Leu709Trpfs*15), p.(Ser267*) y p.(Ser859Profs*53)], clasificadas como patogénicas (ACMG). Todos los pacientes con variantes en *GLI2* presentaron hipoplasia hipofisaria, el 75% neurohipófisis ectópica, presentando ambas condiciones los 4 con variantes truncadoras de *GLI2*. Éstos presentaron además deficiencia de GH y TSH y 2/4 también de ACTH. Entre los 7 probandos con variantes no truncadoras, 6/7 presentaron deficiencia de GH y TSH y 5/7 de ACTH. Otros rasgos

asociados observados incluyeron la polidactilia postaxial, paladar ojival, nariz bulbosa, patología nefrourológica y holoprosencefalia, siendo la hipoplasia mediofacial y el hipotelorismo, los más penetrantes entre los familiares estudiados (n=25) de los 11 probandos. Todos ellos (11/11) presentaron además acumulación de variantes deletéreas adicionales en otros genes involucrados en las distintas vías de señalización implicadas en la regulación del desarrollo hipofisario (BMP, FGF, WNT, NOTCH, NODAL).

4 Conclusiones:

La herencia oligogénica puede explicar la penetrancia incompleta y expresividad variable asociadas a las alteraciones en *GLI2* en el HIC.

C0305 DISOMIA UNIPARENTAL PATERNA DEL CROMOSOMA 12 EN UN PACIENTE CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Claudia Cristina Toledo Pacheco¹, **María García Hoyos**², **Laura Rausell**³, **Belén Gil-Fournier**⁴, **Soraya Ramiro León**⁵, **Esther Ferriz Masia**⁶, **Rebeca Gregorio Hernández**⁷, **Cristina Herraiz Perea**⁸, **Carles De Diego Boguñá**⁹

¹Servicio de Genética, Hospital Virgen de la Salud., Toledo, España

²IMEGEN

³IMEGEN

⁴Unidad de Genética, Hospital Universitario de Getafe

⁵Unidad de Genética, Hospital Universitario de Getafe

⁶IMEGEN

⁷Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud

⁸Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud

⁹Servicio de Genética, Hospital Virgen de la Salud

1 Introducción y Objetivos:

La osteogénesis imperfecta (OI) tipo XV, es una forma autosómica recesiva de OI producida por variantes en homocigosis en el gen *WNT1*, se presenta con fragilidad ósea, deformidad de extremidades, fracturas vertebrales y en ocasiones con retraso psicomotor y malformaciones cerebrales. Presentamos un niño, 2º hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares, que presentó 3 fracturas en el período neonatal por lo que se sospechó OI.

2 Métodos:

Exoma dirigido de genes relacionados con OI.

Estudio de segregación por Sanger de la variante identificada en los progenitores.

PCR digital para el análisis de dosis del exón 3 del gen *WNT1*.

Estudio de microsatélites del cromosoma 12 mediante PCR de 4 STRs localizados en el cromosoma 12: D12S85, D12S1661, D12S1627 Y D12S1635

3 Resultados:

Se detectó una variante patogénica en *WNT1*: c.610G>T; p.Glu204* en homocigosis. El padre es heterocigoto para la variante patogénica. En la madre no pudimos comprobar la alteración en dos muestras consecutivas.

Se realizó PCR digital para el análisis de dosis del exón 3 del gen *WNT1* descartándose la presencia de una delección en el exón 3 en la madre y en el niño.

El estudio de microsatélites permitió demostrar la presencia de isodisomía uniparental paterna (DUP).

4 Conclusiones:

La DUP se ha asociado a varios síndromes bien conocidos como Síndrome de Angelman/Prader Willy, Síndrome de Silver Rusell, Beckwith Wiedemann, a casos de herencia inusual en determinados fenotipos y en algunas enfermedades

autosómicas recesivas como Sme de Meckel Grubel, fibrosis quística, anemia de Fanconi o Condrodisplasia punctata rizomélica tipo2.

Este es el primer caso de detección de DUP en Osteogénesis Imperfecta Tipo XV con un patrón de herencia autosómico recesivo. Remarcamos la importancia de confirmar el estudio familiar, fundamental en este caso, dado el cambio en el asesoramiento genético de recurrencia de la enfermedad.

C0315 PAPEL DE LAS HISTONAS DEACETILASAS EN EL SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY (MPS VI)

Angel Carlos Roman Garcia¹, Enrique Galán², Sonia María Mulero-Navarro³

¹Universidad de Extremadura, , Badajoz, España

²Universidad de Extremadura, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

³Universidad de Extremadura, Badajoz, España

1 Introducción y Objetivos:

La mucopolisacaridosis de tipo VI o Síndrome de Maroteaux-Lamy es una enfermedad rara caracterizada por una deficiencia en el gen *ARSB*, lo que produce una acumulación del glicosaminoglicano, Dermátan Sulfato. Este defecto conlleva finalmente un defecto lisosomal asociado a múltiples problemas clínicos en diferentes órganos, especialmente en el sistema esquelético y motor. Nuestro objetivo es clarificar el efecto de la acumulación de Dermátan Sulfato en la señalización asociada a diferentes factores de crecimiento como FGF y TGF β , necesarios en el desarrollo.

2 Métodos:

Se han realizado experimentos de RNA-seq y chip-seq en fibroblastos de la dermis de individuos sanos y pacientes con MPS VI; junto con el uso de hiPS y células mesenquimales derivados de estos fibroblastos de la dermis.

3 Resultados:

Hemos observado que el tratamiento con Dermátan Sulfato en los fibroblastos de la dermis produce una amplia respuesta transcripcional bloqueada en parte por un inhibidor de Histonas Deacetilasas, la Tricostatina A. Además, mediante análisis de chip-seq se han observado posibles dianas directas de las histonas deacetilasas. Como genes candidatos están *FGF2* o *CTGF*, que son relevantes para el desarrollo músculo-esquelético. Estos resultados se han validado en pacientes de MPS VI y en sus células derivadas de fibroblastos.

4 Conclusiones:

Las histonas deacetilasas regulan la respuesta transcripcional a la sobre-presencia de Dermátan Sulfato que se observa en pacientes de MPS tipo VI. Un conjunto más amplio de estos pacientes, junto con otros diferentes tipos de MPS, nos permitirán validar el papel de esta regulación.

C0327 MIGRAÑA HEMIPLÉJICA ASOCIADA AL GEN CFTR, GENOTIPO R117H/5T

Enrique Nogueira¹, Beatriz del Olmo², Ana Belén Escribano³, Carmen Garma⁴

¹Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

²Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

³Serv. Neurología del hospital La Moraleja, Madrid

⁴Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

La *fibrosis quística* (FQ) es un trastorno recesivo ligado al gen *CFTR*, debido a mutaciones diversas implicadas en formas de enfermedad *típicas* (de FQ, pulmonar) y *atípicas*, con afectación leve y/o manifestación *oligo* o incluso *monosintomática*, de *pancreatitis*, *queratodermia acuagénica* y *agenesia de conductos deferentes* de testículo. El espectro clínico de la FQ comprende ocasionalmente –entre otras– *complicaciones neurológicas*, incluida –en contados casos– la *migraña complicada*, cuya ocurrencia describimos en una paciente sin manifestaciones de FQ aunque con un *genotipo* compatible de *CFTR*.

2 Métodos:

Caso: Mujer de 34 años con cefaleas migrañosas asociadas ocasionalmente a *episodios de desconexión*, y algunos también con *pérdida de conciencia*, *hemihipoestesia*, *disfasia* y/o *diplopía*. En RMN: escasas *áreas puntiformes de hiperintensidad* en la sustancia blanca subcortical frontal, y *área de calcificación* en la hoz cerebral. Antecedentes de *migraña* común en uno de los dos hijos, la hermana, madre y varios parientes maternos.

Procedimientos: Estudio de DNA genómico de células sanguíneas basado en NGS, con el NextSeq 500 (Illumina) y *librerías genómicas* preparadas con el xGen Exome Research Panel (IDT), dirigido prioritariamente a genes de *migraña*. Análisis de confirmación y segregación con secuenciación *Sanger*.

3 Resultados:

No fueron identificadas mutaciones relevantes (*puntuales* y *deleciones/duplicaciones* exónicas) en genes ligados a *migraña hemipléjica familiar* (*CACNA1A*, *ATP1A2* y *SCN1A*) y muchos otros (>100) de *migraña* simple. No obstante, fueron halladas dos variantes *defectivas* de *CFTR*: R117H y la secuencia 5T de IVS8, en los alelos materno y paterno, respectivamente.

4 Conclusiones:

El *genotipo heterocigoto compuesto* R117H/5T de *CFTR* es considerado un hallazgo relevante por (1) la asociación en algunos portadores a enfermedad (FQ) generalmente leve, (2) ocurrencia ocasional de *migraña complicada* en pacientes de FQ, y (3) buena respuesta al tratamiento con *Ivacaftor* de pacientes de FQ portadores de la mutación R117H (Pilewski *et al. Pulm Ther* 2020;6:303).

C0345 SÍND. DE GORLIN FAMILIAR DEBIDO A LA MUTACIÓN NOVEL C.1067+2T>C DE PTCH1 CON ORIGEN PARENTAL EN MOSAICISMO

Enrique Nogueira¹, **Henar Sanz**², **Carmen Garma**³, **Concepción Lobo**⁴, **Cristina Cano**⁵, **Beatriz del Olmo**⁶

¹Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela y San Rafael, Madrid

²Serv. Dermatología Hospital La Zarzuela, Madrid

³Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela y San Rafael, Madrid

⁴Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

⁵Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

⁶Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

El *síndrome del carcinoma nevoide basocelular*, también conocido como *síndrome de Gorlin*, se distingue por *múltiples carcinomas de células basales* de piel, *queratoquistes odontogénicos*, y diversas anomalías esqueléticas y neurológicas (*calcificación* de la hoz del cerebro, *disgenesia del cuerpo calloso*, *epilepsia* y *discapacidad intelectual*). Exhibe ligamiento autosómico dominante, atribuido en ~85% de casos a mutaciones en el gen *PTCH1*, ocasionalmente (5%-6%) a *SUFU*; en 15%-27% sin conocida asociación.

2 Métodos:

Caso: Mujer de 34 años con manifestaciones de un trastorno con sospecha del *síndrome de Gorlin* por ocurrencia de varios *carcinomas basocelulares*, *agenesia parcial del cuerpo calloso*, y, antecedentes familiares de *carcinomas basocelulares* en el padre (múltiples casos) y en el hermano también paciente de un *quiste mandibular* así como de *discapacidad intelectual* y *epilepsia*.

Procedimientos: Estudio de DNA genómico de células sanguíneas, basado en NGS, de mutaciones *puntuales* y de *delecciones* y *duplicaciones* exónicas en una mayoría (146) de genes de *cáncer familiar*, examinados con uso del equipo NextSeq 500 (Illumina) y de *librerías genómicas* preparadas con sondas de IDT (procedimiento *PanCancer* 2020/21 de Eurofins Megalab).

3 Resultados:

Variante c.1067+2T>C del intrón 7 (en la secuencia NM_000264.5) del gen *PTCH1*, que altera la secuencia canónica donadora (GT) de *splicing* de mRNA *PTCH1*. Presente en *heterocigosis* (un alelo), no ha sido descrita antes en pacientes ni individuos sanos, tampoco en las muestras de sangre de los padres, si bien ha podido ser identificada en DNA aislado de tumores cutáneos del padre.

4 Conclusiones:

La mutación c.1067+2T>C del gen *PTCH1*, derivada del padre en quien ocurre en *mosaicismo*, constituye un hallazgo relevante, y único, del amplio estudio genómico de cáncer familiar llevado a cabo. Su identificación permite confirmar la sospecha diagnóstica de un caso familiar del *síndrome de Gorlin*.

C0350 ESTUDIO METABOLÓMICO DEL EFECTO DEL ESTRÉS MENTAL AGUDO EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO CRÓNICO.

Gifty Frempong¹, Guillermina Goñi², Luis Martínez Lostao³, Ana López⁴, Caridad Díaz⁵, José del Palacio⁶, Concepción de la Cámara⁷, Raquel Bailón⁸, **Maria Luisa Bernal**⁹

¹Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

²Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

³Servicio de Inmunología.. Hospital Clínico Univeristario "Lozano Blesa". Universidad de Zaragoza

⁴Fundación Medina. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada

⁵Fundación Medina. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada

⁶Fundación Medina. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada

⁷Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Dpto de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza

⁸BSICoS, I3A, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBER-BBN, Zaragoza

⁹Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

1 Introducción y Objetivos:

La depresión es un trastorno mental grave que puede producir en los pacientes mayor susceptibilidad a sufrir estrés psicológico, el cual aumenta la gravedad del trastorno depresivo. El estrés concomitante en pacientes deprimidos induce una serie de cambios psicológicos y fisiológicos que complican el pronóstico y agravan la enfermedad y su discapacidad. La etiología de estas dos patologías es compleja, multifactorial y aún no está claramente definida. Por ello, en este trabajo, proponemos llevar a cabo un estudio metabolómico en pacientes deprimidos sometidos a estrés psicológico agudo, con el fin de determinar los factores implicados en la variación individual en la susceptibilidad y tipo de respuesta al estrés, así como contribuir al diseño de tratamientos personalizados para estos pacientes.

2 Métodos:

Se realizaron determinaciones bioquímicas, psicométricas y metabolómicas en 40 individuos (controles sanos frente a pacientes deprimidos), sometidos a estrés mental inducido con la prueba de Estrés Social Trier (TSST). El análisis metabolómico de las muestras de suero se realizó por espectrometría de masas de alta resolución acoplada a cromatografía líquida de fase inversa.

3 Resultados:

El análisis estadístico de los datos mostró diferencias significativas entre los pacientes y controles. Se identificaron once metabolitos significativos que se proponen como posibles biomarcadores de pacientes deprimidos en condiciones de estrés, tal como 19-Norandrosterona, ácido 8-Hydroxy-eicosatetraenoico, etc.

4 Conclusiones:

1. El análisis metabolómico reflejó diferencias significativas en la susceptibilidad y reactividad al estrés entre sujetos deprimidos y sanos cuando se someten a estrés psicológico agudo, mostrando que los mecanismos moleculares que subyacen a la respuesta al estrés son diferentes entre pacientes deprimidos y controles sanos.
2. Estos resultados ayudan a comprender mejor los factores y mecanismos que vinculan los acontecimientos vitales estresantes y el desarrollo de la depresión. Futuros estudios pueden afianzar el desarrollo de la Medicina de Precisión con tratamientos más personalizados y eficientes para pacientes deprimidos que sufren estrés.

C0355 CARACTERIZACIÓN MEDIANTE CITOGENÉTICA MOLECULAR DE ANOMALÍAS ESTRUCTURALES EN EL CROMOSOMA X

Mar Xunclà¹, Neus Castells², Alberto Plaja³, Natàlia Rey⁴, Pedro Antonio Martínez⁵, María Serrano⁶, Lourdes Trobo⁷, Encarnación Oliveros⁸, Estela Villanueva⁹, Anna Maria Cueto¹⁰, Irene Valenzuela¹¹, Diego Yeste¹², Elena García-Arumí¹³, Eduardo Tizzano¹⁴

¹Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

²Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

³Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁴Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁵Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁶Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁷Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁸Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

⁹Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

¹⁰Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

¹¹Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

¹²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

¹³Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

¹⁴Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. España

1 Introducción y Objetivos:

Presentamos tres ejemplos en pacientes con reorganizaciones en el cromosoma X en los que ha sido necesario combinar distintas técnicas de citogenética molecular para su completa caracterización.

2 Métodos:

Análisis citogenético con bandas G (Giemsa), Array-CGH (8x60, ogt, UK), tinción con bandas C (Bario, Giemsa), inactivación del cromosoma X (técnica molecular de HUMARA y técnica citogenética con incorporación de BrdU y tinción con naranja de acridina).

3 Resultados:

Paciente 1. Niño de 4 años con retraso de lenguaje, trastorno de conducta, TEA y fenotipo peculiar. El Array-CGH indicó 3 duplicaciones localizadas en: Xp11.21 (1.8Mb), Xq11.1q12 (3.3Mb) y Xq12q13.1 (1Mb). El estudio cromosómico mostró un pequeño cromosoma extra simétrico y en mosaico (40%). Los resultados sugieren un marcador duplicado en mosaico derivado del cromosoma X sin el gen *XIST*.

Paciente 2. Mujer de 17 años con talla baja. El Array-CGH indicó la presencia de una deleción de 5Mb en Xp22.3p22.32 incluyendo el gen *SHOX* y una pérdida en mosaico de baja frecuencia del cromosoma X. El cariotipo mostró una línea celular 45,X (40%) y otra (60%) con un cromosoma X isodiccéntrico idic(X)(p22.31). Los estudios citogenéticos, de Array-CGH y de inactivación del cromosoma X revelaron la presencia de un cromosoma isodiccéntrico en mosaico con una deleción terminal del brazo p y con inactivación completa.

Paciente 3. Niña de 7 años con retraso del desarrollo. El Array-CGH indicó una deleción en Xq21.31q28 y una deleción en mosaico de baja frecuencia en Xp22.33q21.31. El cariotipo mostró dos líneas celulares: una 45,X (90%) y otra (10%) con un cromosoma X con pérdida de material y una reorganización compleja.

4 Conclusiones:

Nuestros casos reflejan la necesidad del uso combinado de las diversas técnicas citogenéticas, con resultados que se complementan, permitiendo así una mejor caracterización de las anomalías cromosómicas.

C0356 DETECCIÓN EN PLASMA DE SECUENCIAS DE ADN CIRCULANTE NO METILADAS PROCEDENTES DE LA MUERTE DE OLIGODENDROCITOS MEDIANTE SYBR GREEN QPCR EN EL CONTEXTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Iraia Ladero Auñón¹, Ana Belén Rodríguez Martínez², Esther Sarasola Díez³, Cristina Llarena González⁴, Alfredo Rodríguez Antigüedad⁵, María García Barcina⁶

¹Biocruces Bizkaia. Instituto de investigación sanitaria

²Servicio de Genética. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao Basurto

³Servicio de Genética. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao Basurto

⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao Basurto

⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces. OSI Ezkerra Enkarterria

⁶Servicio de Genética. Hospital Universitario Basurto. OSI Bilbao Basurto

1 Introducción y Objetivos:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, degenerativa y autoinmune en la que se produce la muerte de las células del sistema nervioso que producen la mielina, los oligodendrocitos.

Se sabe que la metilación del ADN sirve para controlar la expresión de los genes, existiendo diferencias en los patrones de metilación del ADN entre los diferentes tipos celulares del organismo.

Estudios previos han demostrado en oligodendrocitos regiones diferencialmente metiladas en el locus *WM1* y en los genes *MBP* (Lehmann-Werman *et al.*, 2016) y *MOG* (Olsen *et al.*, 2016), en comparación a otros tejidos. Además, Lehmann y Olsen han demostrado durante los brotes de pacientes que padecen la forma remitente-recurrente de EM, que la muerte de oligodendrocitos deriva en la liberación de fragmentos de ADN no metilado y que es posible identificarlos ADN circulante (ADNc).

El ADN de oligodendrocitos llega a circulación sistémica debido a la disrupción de la barrera hematoencefálica derivada de los eventos inflamatorios que se producen.

El objetivo del presente estudio es diseñar una técnica no invasiva basada en PCR a tiempo real (qPCR) de ADNc no metilado que permita realizar el seguimiento de pacientes de EM.

2 Métodos:

En el presente estudio se han desarrollado técnicas de conversión bisulfito y SYBR Green qPCR para detectar secuencias cortas de las regiones *WM1*, *MBP* y *MOG* en ADNc y diferenciar mediante el análisis de sus temperaturas de disociación si las citosinas de las regiones CGs que contienen dichas secuencias se encuentran metiladas o no metiladas.

3 Resultados:

Tras la conversión bisulfito del ADNc y qPCR de las regiones objeto de estudio, es posible diferenciar entre secuencias originalmente metiladas y no metiladas.

4 Conclusiones:

La técnica descrita permite detectar secuencias metiladas/no metiladas de ADNc en muestras de plasma.

C0397 MOSAICISMO PARA UNA MUTACIÓN LETAL EN EL GEN GJB2 EN UN PACIENTE CON EL SÍNDROME DE KID (QUERATOSIS, ICTIOSIS, SORDERA)

Celia Badenas Orquin¹, Paula Aguilera Peiró², Marta Gracia³, Concha Vidales⁴, Aurora Sánchez Díaz⁵

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona CIBER de enfermedades raras (CIBERER), Barcelona

²CIBER de enfermedades raras (CIBERER), Barcelona Servicio de Dermatología. Hospital Clínic, Barcelona

³Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona

⁴DNA data Biomedical company. San Sebastian

⁵Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona CIBER de enfermedades raras (CIBERER), Barcelona

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de KID (queratosis, ictiosis, sordera) es una enfermedad rara causada por mutaciones de ganancia de función en el gen *GJB2* y con herencia autosómica dominante. La enfermedad suele manifestarse al nacimiento por un eritema generalizado y lesiones ictiosiformes. La sordera es congénita. Las mutaciones en *GJB2* de pérdida de función están relacionadas con sordera no síndrómica. Algunas mutaciones de *GJB2* de pérdida de función están relacionadas con el síndrome de KID letal. Estos individuos presentan anomalías en otros órganos además de la piel, córnea u oído interno, que pueden contribuir a la muerte en la infancia más que las graves infecciones en la piel.

Presentamos una paciente clínicamente afectada de síndrome de KID, portadora de la mutación G45E en mosaico en el gen *GJB2*. La paciente solicitó el estudio para realizar estudio genético preimplantacional.

2 Métodos:

Se realizó estudio molecular mediante secuenciación sanger del gen *GJB2*. Posteriormente se realizaron un panel de NGS para eritroqueratodermia y un exoma clínico.

3 Resultados:

El estudio molecular mediante secuenciación Sanger no detectó ninguna mutación. Se realizó a continuación el estudio de un panel de eritroqueratodermia y un exoma clínico. En este último se detectó la mutación G45E en el gen *GJB2* en un 31.25% de las lecturas. La presencia del mosaicismo fue confirmada mediante secuenciación Sanger.

4 Conclusiones:

Este es el primer caso descrito de un paciente afectado de síndrome de KID debido a la mutación G45E en mosaico en el gen *GJB2*. Los portadores heterocigotos de dicha variante presentan la enfermedad grave y mueren en la infancia. En el presente caso se supone que es la presencia del mosaico la que ha permitido la supervivencia. Esta información es decisiva para el asesoramiento genético, ya que el riesgo para la descendencia es bajo, debido a la baja probabilidad que las células germinales sean portadoras de la mutación.

C0398 ESTUDIO PILOTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO (WGS) EN LA RUTINA DIAGNÓSTICA

DAMIAN HEINE SUÑER¹, Victor J. Asensio², Teresa Carrión³, Angeles Ruiz⁴, Elena Miravet⁵, Montserrat Pons⁶, Miguel Carmona⁷, Begoña de Azua Brea⁸, Tomas Ripoll Vera⁹, Elena Fortuny¹⁰, Jaume Pons¹¹, Susana Avellà¹², Laura Torres-Juan¹³, Iciar Martínez-López¹⁴

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases (HUSE), Palma, Spain

²Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma, Spain

³Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

⁴Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

⁵Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

⁶Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

⁷Servicio de Pediatría Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

⁸Servicio de Pediatría Hospital Son Llatzer (HSL) Palma Spain,

⁹Servicio de cardiología, Hospital Son Llatzer (HSL) Palma Spain,

¹⁰Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

¹¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain

¹²Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

¹³Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

¹⁴Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases (HUSE) Palma Spain,

1 Introducción y Objetivos:

La incorporación de nuevas técnicas moleculares, de imagen e informáticas están cambiando la forma de diagnosticar, prevenir y tratar a nuestra población. En este sentido, el estudio del genoma es un requisito imprescindible para aplicar e implementar la medicina 5P. El WGS tiene varias ventajas sobre otras pruebas de secuenciación masiva dado que nos proporciona la información necesaria para encontrar la mayoría de anomalías de base genética sin tener que recurrir a pruebas adicionales. Ello supone un ahorro considerable, una mayor eficiencia diagnóstica y evita al paciente pruebas sucesivas ("la odisea diagnóstica"). Hemos realizado un estudio piloto en 24 pacientes previamente analizados por exoma y/o arrays para poder evaluar la utilidad diagnóstica del WGS.

2 Métodos:

WGS: Illumina TruSeq PCR-free kit, 2x150 en NovaSeq S4 v1.5.

Software: TruSight Software Suite y GeneX Analysis.

3 Resultados:

Hemos detectado lo siguiente:

- 1) Una segunda mutación no codificante en el gen recesivo candidato en el que previamente habíamos detectado una sola mutación en 2 pacientes (*HSD17B3*/pseudohermafroditismo masculino y *SUCLG1*/retraso global desarrollo).
- 2) Una delección en heterocigosis de 116.5 kb que afecta al gen *NOTCH1* en un paciente con fenotipo Marfan.
- 3) Una expansión patológica del triplete CAG del gen *TCF4* en un paciente con afectación ocular.
- 4) Varias variantes raras en heteroplasmia en el genoma mitocondrial en un paciente con apraxia oculomotora y sin variantes detectadas en estudios previos.
- 5) Una duplicación de 27 kb en tándem y una variante que afecta al splicing en el gen *NMNAT1* en un paciente con atrofia óptica e hipomielinización.

4 Conclusiones:

El análisis WGS identifica variantes claramente significativas, no detectadas con otras técnicas permitiendo reorientar el diagnóstico clínico. El porcentaje de nuevos hallazgos mediante WGS en pacientes ha sido del 30%. Ello muestra que el WGS en combinación con paquetes informáticos ad hoc, es útil como prueba única diagnóstica de primer nivel.

Medicina Personalizada, Farmacogenética y Farmacogenómica

C0017 EFECTO DE LOS POLIMORFISMOS DEL CITOCROMO P450 Y DE TRANSPORTADORES EN LA BIODISPONIBILIDAD Y LA SEGURIDAD DE DUTASTERIDA Y TAMSULOSINA

Gonzalo Villapalos García¹, Pablo Zubiaur Precioso², Marcos Navares Gómez³, Miriam Saiz Rodríguez⁴, Gina Mejía Abril⁵, Samuel Martín Vélchez⁶, Manuel Román⁷, Dolores Ochoa⁸, Francisco Abad Santos⁹

¹Hospital Universitario de La Princesa, Servicio de Farmacología Clínica, Madrid, España

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁴Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

⁵Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁶Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁷Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁸Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Dutasterida/tamsulosina es un tratamiento combinado de primera línea para la hiperplasia benigna de próstata. Sin embargo, produce frecuentes reacciones adversas. Se recomienda utilizar con precaución en metabolizadores lentos de la isoforma del citocromo p450 (CYP) CYP2D6 que reciben inhibidores de CYP3A4. No obstante, no existe ninguna guía farmacogenética que recomiende ajustes posológicos específicos para tamsulosina en función de su genotipo ni se dispone de información farmacogenética para dutasterida. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue estudiar la farmacocinética y la seguridad de dutasterida/tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg en función de 76 polimorfismos en 17 farmacogenes.

2 Métodos:

La población del estudio comprendió 79 voluntarios sanos varones inscritos en tres ensayos clínicos de bioequivalencia, fase I, cruzados, abiertos y aleatorizados. El primero fue de dosis única tras recibir desayuno, el segundo de dosis única en ayunas y el tercero de dosis múltiple. Se midieron los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos, se recogieron las reacciones adversas y se realizó un estudio de asociación con los polimorfismos mencionados.

3 Resultados:

Los metabolizadores lentos e intermedios para CYP2D6 presentaron un área bajo la curva ($p=0,004$) y una vida media más altas ($p=0,008$) y un aclaramiento más bajo ($p=0,006$) en comparación con los metabolizadores normales y ultrarrápidos. Además, los voluntarios que recibieron desayuno mostraron una t_{max} significativamente mayor que los individuos en ayunas. Se observaron asociaciones nominalmente significativas entre la exposición a dutasterida y los genotipos de CYP3A4 y CYP3A5; y entre tamsulosina y los genotipos de ABCG2, CYP3A5 y SLC22A1. No se observaron asociaciones entre la aparición de reacciones adversas y el genotipo. Se encontró mayor incidencia de acontecimientos adversos en el ensayo de dosis múltiples.

4 Conclusiones:

Podría considerarse un ajuste de dosis en metabolizadores lentos o ultrarrápidos para CYP2D6 para garantizar la eficacia y la seguridad del fármaco, respectivamente. Se justifican más estudios para confirmar otras asociaciones farmacogenéticas.

C0018 NUEVA VARIANTE EN HOMOZIGOSIS EN EL GEN FAT1 EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE PERMITE LA REORIENTACIÓN TERAPÉUTICA.

Víctor José Asensio Landa¹, Javier Lumbreras², Carlos Saus³, Alexander Damià Heine-Suñer⁴, Laura Torres-Juan⁵, María Prado⁶, María Rosa Martorell Riera⁷, Iratxe Tapia Torrijos⁸, Natalia Espinosa de los Monteros-Aliaga Cano⁹, María Dolores Rodrigo Jiménez¹⁰, Iciar Martínez Lopez¹¹

¹Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma, España

²Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España.

³Servicio Anatomía Patológica, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España

⁴Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma, España

⁵Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma, España

⁶Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España

⁷Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España

⁸Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España

⁹Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España

¹⁰Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España

¹¹Unidad Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma, España

1 Introducción y Objetivos:

Un 90% de los pacientes pediátricos que debutan con síndrome nefrótico corresponden a formas idiopáticas, siendo un 10-15% corticorresistentes. Presenta un 30% de riesgo de recurrencia tras trasplante renal, siendo del 8% cuando se identifica una causa monogénica. El objetivo de realizar secuenciación NGS en estos pacientes es poder identificar genes causales que permitan la clasificación etiológica y orientar el tratamiento, evitando inmunosupresores.

2 Métodos:

Paciente varón (9 años), de padres consanguíneos, con trastorno del lenguaje y dificultades de aprendizaje. Presenta proteinuria en rango nefrótico, sin respuesta a corticoesteroides. La biopsia renal destaca el adelgazamiento de membrana basal glomerular y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se analizó ADN germinal con el panel TruSight One Expanded© (Illumina). La clasificación de variantes se realizó con el software "GeneX" y se confirmaron mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Identificación de una variante en homocigosis (NM_005245.4:c.12820G>T; p.Glu4274Ter) en el gen *FAT1* (FAT ATYPICAL CADHERIN-1). La variante genera un codón de parada a partir del exón 25, eliminando de la estructura proteica el dominio de unión fosfotirosina. Esta variante no ha sido descrita en la literatura científica, ni en las bases de datos de población general. Se confirmó que ambos progenitores son portadores heterocigotos. Esta variante la clasificamos como probablemente patogénica siguiendo las recomendaciones de la ACMG.

4 Conclusiones:

El gen *FAT1*, sin patología asignada en OMIN, se ha asociado con síndrome nefrótico corticorresistente y hematuria con adelgazamiento de membrana basal, glomeruloesclerosis y dilatación tubular. Asimismo, se ha relacionado con retraso del desarrollo, malformaciones del SNC, sordera neurosensorial, alteraciones visuales y estenosis de ramas pulmonares.

El hallazgo de la causa genética en este paciente ha permitido evitar un tratamiento inmunosupresor ineficaz y ampliar el diagnóstico a otros posibles órganos afectados. Se sugiere la inclusión del gen *FAT1* en los paneles para el estudio de síndrome nefrótico corticorresistente.

C0036 PROGRAMA DE DEPRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DEPENDENCIA A OPIOIDES: FARMACOGENÉTICA CON PERSPECTIVA DE SEXO.

Mónica Escorial¹, Javier Muriel², Jordi Barrachina³, César Margarit⁴, Laura Agulló⁵, Ana María Peiró⁶

¹Servicio Farmacología, Universidad Miguel Hernández/Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

²Servicio Farmacología, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

³Servicio Farmacología, Universidad Miguel Hernández/Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

⁴Servicio Unidad de Dolor, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

⁵Servicio Farmacología, Universidad Miguel Hernández/Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

⁶Servicio Farmacología, Universidad Miguel Hernández/Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Alicante, España

1 Introducción y Objetivos:

Ciertas variables genéticas han mostrado interés por su potencial relación a conferir una mayor vulnerabilidad a desarrollar dependencia a opioides e influir en una diferente respuesta al tratamiento analgésico. Sin embargo, su uso no se ha trasladado al mundo real. El objetivo fue analizar la influencia de estos genes sobre la respuesta a largo plazo en un programa de deshabituación a opioides, analizando las diferencias por sexo.

2 Métodos:

Estudio observacional sobre 119 pacientes con dolor crónico y dependencia a opioides que, a lo largo de 5 años, se habían sometido a un programa de deshabituación. Se registraron las variables demográficas (edad y sexo), clínicas (intensidad y alivio de dolor, calidad de vida, eventos adversos y sospechas de reacciones adversas a medicamentos –RAM) y farmacológicas (dosis diaria equivalente de morfina (DDEM)). Se estudiaron las variantes *2, *3, *4, *5, *6, *10, *17, *29, *35, *41, y número de copias del gen *CYP2D6* y A118G del gen *OPRM1* mediante PCR a tiempo real y XL-PCR. Los datos se analizaron con R 3.2.0.

3 Resultados:

La muestra presentó una intensidad de dolor y alivio moderada con una calidad de vida media en torno a 42 ± 23 mm, en base a una DDEM de 105 ± 132 mg/día. Los pacientes con el alelo G del gen *OPRM1* presentaron un 21% más de tramadol ($p=0.014$) y un 10% más de sospechas RAM ($p=0.033$). Los sujetos con el fenotipo metabolizador *CYP2D6* PM presentaron las dosis más bajas DDEM de todo el grupo (PM: 27 ± 59 vs. EM-UM: 117 ± 140 mg/día, $p=0.032$), especialmente en mujeres (PM: 0 ± 0 mg/día). Sin embargo, los hombres *CYP2D6* UM mostraron una mayor prevalencia de problemas gastrointestinales, en concreto, de vómitos (100%, $p<0.001$).

4 Conclusiones:

Se observa una influencia parcial de los genes *OPRM1* y *CYP2D6* con diferencias según el sexo.

C0042 TOXICIDAD POR TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO CON DIHIDROPIRIMIDINAS: IMPORTANCIA DE REALIZAR PRUEBAS DE GENOTIPO

Ana Peña Cobia¹, M^a Luisa Giménez Alarcon², María Guerrero Llobregat³, Elena Colastra Ugena⁴, Pilar Vicente de la Morena⁵, Silvia Peña Cobia⁶

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

⁵Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

⁶Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España

1 Introducción y Objetivos:

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo de las dihidropirimidinas (p.e. capecitabina), un grupo de fármacos antineoplásicos empleados para tratar diversos tumores. Los pacientes que tienen deficiencia parcial o completa de la actividad de DPD, tienen mayor riesgo de reacciones adversas. Se presenta el caso de un varón de 56 años, diagnosticado de adenocarcinoma de recto, que tras recibir tratamiento con capecitabina es ingresado por presentar neutropenia afebril, eritrodisestesia palmoplantar y mucositis grado III. El objetivo de la presentación de este caso clínico es poner de manifiesto la importancia del momento adecuado para realizar pruebas de genotipo.

2 Métodos:

Secuenciación gen DPYD y genotipado gen TYMS: extracción de ADN, amplificación de la región codificante y zonas intrónicas flanqueantes del gen DPYD y del fragmento estudiado del gen TYMS, secuenciación de los fragmentos amplificados y análisis de las secuencias obtenidas.

3 Resultados:

Se identificó: presencia en heterocigosis de la variante c.2846A>T (p.Asp949Val) en el gen DPYD, clasificada como patogénica; genotipo 3R/3R del promotor del gen TYMS, asociado a una menor eficacia y toxicidad a estos tratamientos.

4 Conclusiones:

La farmacogenética estudia la relación entre el polimorfismo genético y la respuesta individual a los fármacos. En 2020, la AEMPS emitió una nota de seguridad donde recomienda, siempre que sea posible, realizar pruebas de genotipo antes de iniciar tratamiento con dihidropirimidinas. Existen 4 variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3), cuya presencia es la principal causa de deficiencia completa o reducción de la DPD.

En nuestro Hospital se ha implantado un protocolo cuyo punto clave es modificar el momento de actuación y realizar la genotipificación de DPYD antes de que los pacientes reciban el tratamiento. La importancia de la detección de estas variantes radica en evitar la pérdida de tiempo en tratamientos que no serán efectivos y que aumentan la morbi-mortalidad de los pacientes.

C0044 IMPACTO DEL GENOTIPO-FENOTIPO CYP2D6 SOBRE LA DEPRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO Y DEPENDENCIA A OPIOIDES

Javier Muriel¹, Jordi Barrachina², Guillermo del Barco³, Cristian Carvajal⁴, Mónica Escorial⁵, Beatriz Ors⁶, César Margarit⁷, Ana María Peiró⁸

¹Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

²Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España ²Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España

³Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España

⁴Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España

⁵Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España; ²Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España

⁶Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

⁷Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España ⁴Unidad del Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España.

⁸1Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España 3Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España 4

1 Introducción y Objetivos:

El dolor crónico no oncológico (DCNO) es a menudo tratado con analgésicos opioides. En ciertos casos, pueden conducir a cuadros de dependencia (DOP), requiriendo un procedimiento de deprescripción. Las variantes en el gen *CYP2D6* pueden influir sobre el metabolismo de varios opioides y coadyuvantes empleados en la medicina del dolor. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto del fenotipo *CYP2D6* sobre la efectividad y seguridad durante la deprescripción de opioides.

2 Métodos:

Se diseñó un estudio observacional prospectivo (2013-2019) incluyendo pacientes con DCNO y DOP que llevaron a cabo un programa de deprescripción durante 6 meses (n=138). Se registró la intensidad y alivio del dolor (escala visual analógica, 0-100 mm), calidad de vida (escala EuroQol-5D, 0-100 mm), sintomatología de abstinencia (escala de abstinencia a opioides, 0-96 puntos), dosis equivalente de morfina diaria (DEMD, mg/día) de opioide y eventos adversos. El análisis genético del *CYP2D6* *2, *3, *4, *6, *10, *17, *29, *35, *41 se realizó mediante PCR a tiempo real, así como el número de copias. A partir del score de actividad obtenido, se clasificó a los sujetos como metabolizadores lentos (ML), extensivos (ME) o ultra-rápidos (MU).

3 Resultados:

Los pacientes con DOP (54 ± 13 años, 65% mujeres, 6% ML; 85% ME; 9% MU) presentaron una respuesta favorable al programa de deprescripción en el 76% de los casos. Los individuos *CYP2D6*-MU consumieron una menor DEMD (40 (20-123) vs. 123 (80-226) mg/día, p=0.035) para la analgesia, sin embargo, presentaron una sintomatología relacionada con la abstinencia más elevada (46 ± 10 vs. 30 ± 20 puntos, p=0.013), así como un mayor número de eventos adversos (7 (6-11) vs 5 (2-7), p=0.023) en comparación a los ML-ME. Los análisis estadísticos se realizaron mediante

4 Conclusiones:

El fenotipo metabolizador *CYP2D6* –UM puede contribuir a una respuesta menos segura a la deprescripción en pacientes con DCNO y DOP.

C0072 EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL CRIBADO DE POLIMORFISMOS EN EL GEN *DPYD* PREVIO AL TRATAMIENTO CON FLUOROPYRIMIDINAS

Ricardo González Tarancón¹, Paula Sienes Bailo², Silvia Izquierdo Álvarez³, Raquel Lahoz Alonso⁴, M^a José Agustín Ferrández⁵, María Reyes Abad Sazatorni⁶, Antonio Antón⁷, Roberto Pazo⁸, Vicente Alonso Orduña⁹, Ana Rodríguez Valle¹⁰, María Dolores Miramar Gallart¹¹, Luis Rello Varas¹²

¹Sección de Genética Clínica, Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

²Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

³Sección de Genética Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁴Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁷Servicio de Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁸Servicio de Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁹Servicio de Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España,

¹⁰Sección de Genética Clínica. Servicio de Bioquímica clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

¹¹Sección de Genética Clínica. Servicio de Bioquímica clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

¹²Servicio de Bioquímica clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

1 Introducción y Objetivos:

Diversas variantes de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen *DPYD* e implicada en el metabolismo de fluoropirimidinas, se asocian con menor funcionalidad enzimática, siendo ésta una de las principales causas de toxicidad tras la administración de estos fármacos. Desde mayo 2020, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios recomienda la determinación como mínimo de 4 polimorfismos del gen *DPYD* [c.1905+1G>A y c.1679T>G, no funcionales; y c.2846A>T, HapB23 c.1236G>A, con función reducida] antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas en pacientes oncológicos. En nuestro centro se ha protocolizado el cribado del genotipado *DPYD*, antes del tratamiento estableciendo un tiempo de entrega ≤ 7 días naturales. El objetivo es conocer la frecuencia de estos polimorfismos desde la implementación de esta técnica y estimar el porcentaje de metabolizadores intermedios o pobres analizando retrospectivamente su historia clínica y farmacológica.

2 Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo, 6 meses (febrero-julio 2021), en 298 pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas. Se analizaron 6 polimorfismos del *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1129-5923C>G, c.1236G>A y c.483+18G>A) con kit Elucigene® *DPYD*, mediante ARMS, secuenciador ABI3130xl y software GeneMapper 4.0.

3 Resultados:

6,71% de los pacientes presentaron en heterocigosis (y un caso en homocigosis), alguno de los polimorfismos estudiados o una combinación de varios, siendo clasificados fenotípicamente como metabolizadores intermedios con reducciones del 25% al 50% de la actividad enzimática, coincidiendo con lo reportado para población europea ($\approx 7\%$). No se encontró ningún paciente con reducción superior al 50%. El polimorfismo con mayor prevalencia fue la combinación c.1129-5923C>G; c.1236G>A; c.483+18G>A (2,37%), similar a la reportada para población caucásica. El tiempo de respuesta promedio fue $3,9 \pm 1,7$ días naturales.

4 Conclusiones:

La implementación del cribado de deficiencia de DPD por genotipado del gen *DPYD* permite una predicción más precisa de la toxicidad y respuesta quimioterapéutica, optimizando el manejo terapéutico de primera línea en cáncer colorrectal y otros cánceres.

C0075 IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS GENES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO CON TIOPURINAS.

Hugo Tejera Pérez¹, Rocío Núñez-Torres², Guillermo Pita McPherson³, María Chaparro Sánchez⁴, Luis López Fernández⁵, Francisco Abad Santos⁶, Javier Pérez Gisbert⁷, Anna González-Neira⁸, Pablo Zubiaur⁹

¹Unidad de genotipado. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España.

²Unidad de genotipado. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España.

³Unidad de genotipado. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España.

⁴Unidad de Gastroenterología, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y CIBERehd, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

⁵Laboratorio de Farmacogenética y Farmacogenómica Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid, España.

⁶Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa Madrid, España.

⁷Unidad de Gastroenterología, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) y CIBERehd, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

⁸Unidad de genotipado. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid, España.

⁹Departamento de farmacología clínica, Hospital Universitario de La Princesa

1 Introducción y Objetivos:

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son fármacos inmunosupresores pertenecientes al grupo de las tiopurinas utilizados ampliamente en enfermedades inflamatorias intestinales, entre las que destacan la Enfermedad de

Crohn y la Colitis ulcerosa. Sin embargo, como consecuencia de este tratamiento, el 5-25% de los pacientes desarrollan una supresión de la médula ósea, también conocida como mielotoxicidad. Diversos estudios han relacionado el genotipo de *TPMT* o *NUDT15* con el desarrollo de mielotoxicidad, pero aproximadamente el 50% de los pacientes que desarrollan mielotoxicidad no portan ninguna de las mutaciones descritas en estos genes. El objetivo del presente trabajo se centra en identificar nuevos genes implicados en el desarrollo de mielotoxicidad inducida por el tratamiento con tiopurinas (MiT)

2 Métodos:

Se seleccionaron un total de 176 pacientes tratados con tiopurinas (61 desarrollan MiT y 115 no desarrollan MiT) y que no presentan ninguna de las variantes de riesgo descritas en los genes *TPMT* y *NUDT15*. Para el estudio se llevó a cabo el genotipado usando *Infinium Global Screening Array* que permite el análisis de 700.000 SNVs (single nucleotide variants) a lo largo de todo el genoma y la secuenciación del exoma completo. Se realizó un estudio de asociación mediante regresión de COX comparando aquellos pacientes con MiT y sin MiT además de un análisis de agregación de variantes deletéreas raras en un total de 32 genes involucrados en la farmacocinética y farmacodinámica de las tiopurinas.

3 Resultados:

Nuestra estrategia nos han permitido identificar dos nuevos genes asociadas con el riesgo a desarrollar MiT, cuya implicación funcional está siendo explorada mediante estudios in vitro en modelos celulares.

4 Conclusiones:

Los resultados del estudio sugieren la existencia de nuevos genes de susceptibilidad asociados a la aparición de MiT que, una vez validados, podrían ser incorporados a la práctica clínica con el objetivo de aumentar nuestra capacidad predictiva en estos pacientes.

C0088 COMPARACIÓN ENTRE LA DOSIS MÁXIMA DE AZATIOPRINA RECOMENDADA SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA TIOPURINA METILTRANSFERASA Y LA DOSIS MÁXIMA REALMENTE TOLERADA

Sonia García García¹, Alba Pau Parra², Oscar Segarra Cantón³, Marina Álvarez Beltran⁴, Susana Clemente Bautista⁵, Laura Castellote Belles⁶, Francisco Rodríguez Frias⁷, Maria Queralt Gorgas Torner⁸, **Marta Miarons⁹**

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

²Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

³Servicio de gastroenterología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁴Servicio de gastroenterología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, España

⁶Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, España

⁷Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, España

⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona, España

⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

1) Comparar la dosis máxima de azatioprina (AZA) recomendada según la actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la dosis máxima tolerada (DMT) y, 2) analizar la prevalencia de la actividad de TPMT en una cohorte de pacientes.

2 Métodos:

Estudio observacional retrospectivo en pacientes tratados con AZA con determinación de la actividad enzimática de TPMT entre febrero-2017 y mayo-2021. Se recogieron datos demográficos, clínicos, farmacoterapéuticos y fenotípicos [actividad de TPMT (UI/ml), determinada mediante HPLC]. La dosificación de AZA según actividad de la TPMT: tratamiento no recomendado (actividad deficiente; TPMT < 5.0 U/mL RBC), 0,5 mg/kg (actividad baja; TPMT

5,1-13,7 UI/ml), 1,5 mg/kg (actividad intermedia;TPMT 13,8-18 UI/ml), 2,5 mg/kg (actividad moderada;TPMT 18,1-26,0 UI/ml) y 3,0 mg/kg (actividad alta;TPMT 26,1-40,0 UI/ml).

3 Resultados:

Se incluyeron 164 pacientes, 88 (53,7%) mujeres, media de edad 40,3 (DE=21,0) años. Indicaciones de AZA: 49(29,9%) pacientes enfermedad de Crohn, 48(29,3%) colitis ulcerosa, 34(20,7%) otros motivos, 12(7,3%) lupus eritematoso, 9(5,5%) hepatitis autoinmune, 6(3,7%) dermatitis atópica, 6(3,7%) penfigoides. Fenotipo de TPMT: actividad baja 22(14,4%) pacientes, actividad intermedia 71(43,3%), actividad moderada 70(42,7%) y actividad alta 1(0,6%). Recibieron tratamiento inmunosupresor concomitante 123(75,0%) pacientes.

Se disminuyó la dosis de AZA en 17(10,4%) pacientes y se retiró en 34(20,7%) por efectos adversos, concretamente: 18(11,0%) intolerancia digestiva, 5(3,4%) hematotoxicidad, 2(1,2%) aftas bucales, 2(1,2%) edemas, 2(1,2%) hipertransaminemia, 2(1,2%) motivos desconocidos, 1(6,1%) colestasis, 1(0,6%) hiperbilirrubinemia y 1(0,6%) pancreatitis.

Al analizar la dosificación según actividad de la TPMT y la DMT se observó que en 49(29,9%) pacientes la DMT era superior, en 86(52,4%) inferior y en 29(17,7%) dentro del rango.

4 Conclusiones:

Los fenotipos de actividad intermedia y moderada de TPMT fueron los más prevalentes. En la mayoría de pacientes, la dosis recomendada según la actividad de la TPMT no coincidió con la DMT, sugiriendo la necesidad de detectar otros factores genéticos que puedan influir en el metabolismo de AZA, como variantes de Nudix Hidrolase 15 (NUDT15).

C0109 VARIANTES FARMACOGENÉTICAS COMO POTENCIALES BIOMARCADORES PREDICTIVOS ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Luis Sendra Gisbert¹, María José Herrero Cervera², Gladys Olivera Pasquini³, Cristina Serrano Millán⁴, Candela Fuster González⁵, Eva María Montalvá Orón⁶, Rafael López Andújar⁷, Salvador F. Aliño Pellicer⁸

¹Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, IIS La Fe, Valencia, España

²Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, IIS La Fe, Valencia, España

³Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, IIS La Fe, Valencia, España

⁴Investigación Clínica, IIS La Fe, Valencia, España

⁵Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, IIS La Fe, Valencia, España

⁶Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante, Hospital La Fe, Valencia, España

⁷Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante, Hospital La Fe Valencia, España

⁸Terapia Génica y Farmacogenómica, Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Introducción y objetivos: cada año en España reciben un trasplante hepático más de 1200 pacientes, cuyo un índice de supervivencia a los 5 años alcanza el 70-80%. Sin embargo, además de otras comorbilidades, el exceso del riesgo de mortalidad a los 10 años en estos pacientes es del 30%. El objetivo de este trabajo consiste en determinar la relación de la evolución de estos pacientes con la variabilidad genética presente en genes implicados en el metabolismo y transporte de fármacos.

2 Métodos:

Métodos: se extrajo el ADN de donante y receptor de 79 trasplantes hepáticos realizados en el Hospital La Fe de Valencia entre 2008 y 2009. Se genotiparon 37 SNPs localizados en genes implicados en el transporte, metabolismo de fármacos y vías de señalización mediante espectrometría de masas. Se determinó estadísticamente, usando regresión logística y de Cox, la relación entre las variantes de estos SNPs y las principales variables clínicas (supervivencia, cáncer, hipertensión arterial, diabetes, rechazo, infecciones, nefrotoxicidad crónica y aguda) de los pacientes desde 2008 hasta la actualidad.

3 Resultados:

Resultados: variantes genéticas en los genes MTHFR (rs1801131 CC en receptor y rs1801133 TT en donante) y ABCG2 (rs2231137 AA en donante) se relacionan con un aumento del riesgo de éxitus. Mientras variantes en CYP2C19 (rs4244285 GA en receptor) y CYP3A5 (rs10264272 GG en donante) aumentan el riesgo de cáncer, otras en UGT1A9 (rs6714486 TT en receptor) y ABCB1 (rs9282564 AG en donante) lo reducen. Asimismo, la variante GA en el SNP rs2279343 del gen CYP2B6 del receptor aumenta el riesgo de padecer infecciones. Contrariamente, variantes en SLC01A2 (rs11568563 CA) y ABCC2 (rs3740066 CT y rs717620 TC) de los receptores reducen el riesgo de diabetes y nefrotoxicidad crónica, respectivamente.

4 Conclusiones:

Conclusiones: el genotipado de estos SNPs en pacientes trasplantados y sus donantes permitiría alertar sobre su posible evolución clínica y mejorar su tratamiento

C0134 ESTUDIO FARMACOGENÉTICO SOBRE LA TOXICIDAD DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Miriam Saiz Rodríguez¹, M^a Victoria Cuevas², Cristina Alonso-Madrigal³, Covadonga García⁴, Pablo Zubiaur⁵, Raúl Azibeiro⁶, Beatriz Cuevas⁷, Rodolfo Álvarez⁸, Francisco Javier Díaz-Gálvez⁹, Tomás José González-López¹⁰, Raquel Alcaraz¹¹, Gina Mejía-Abriol¹², Javier Loscertales¹³, Francisco Abad-Santos¹⁴, Jorge Labrador¹⁵

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

³Servicio de Hematología, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos, España

⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

⁵Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

⁹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

¹¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

¹²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

¹⁴Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

¹⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

1 Introducción y Objetivos:

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton utilizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC), con un alta tasa de reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interrupción del tratamiento asociada. El objetivo de este proyecto es evaluar la influencia de los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras y transportadores sobre la toxicidad de ibrutinib.

2 Métodos:

Este proyecto incluye 21 pacientes tratados con ibrutinib de forma retrospectiva y prospectiva. Se analizaron 7 polimorfismos en CYP3A, ABCB1, ABCG2 y SLC01B1 mediante qPCR. Para evaluar la seguridad se recogió la incidencia de acontecimientos adversos y se determinó su causalidad usando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.

3 Resultados:

El 71,4% de los pacientes eran hombres y el 28,6% mujeres con una edad media de 68,3 ± 7,5 y 72,3 ± 8,8, respectivamente. El valor sobre el índice de Comorbilidad de Charlson fue superior o igual a 5 en el 67% de los pacientes.

Se registraron 83 eventos adversos, de los cuales 45 se consideraron RAM por su causalidad determinada como posible/probable/definida. El 81% de los pacientes presentaron algún tipo de toxicidad, siendo las más frecuentes las hemorragias (33,3%), seguido de trastornos musculoesqueléticos (19%), trastornos de la sangre y sistema linfático (14,3%) y trastornos del sistema nervioso (14,3%). La tasa de interrupción del tratamiento a causa de toxicidad fue del 20%. No se encontró asociación significativa entre los polimorfismos en *ABCB1*, *ABCG2*, *SLCO1B1*, *CYP3A4* y *CYP3A5* y la incidencia de RAM.

4 Conclusiones:

El tratamiento de la LLC presenta una alta tasa de RAM, siendo el principal riesgo las hemorragias. Hasta el momento, no se ha demostrado que los polimorfismos en las enzimas y transportadores implicados en la ruta de ibrutinib afecten sobre la incidencia de RAM en pacientes con LLC, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

C0157 ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO EN EL EXOMA DE 5.001 PACIENTES ESPAÑOLES Y LATINOAMERICANOS DERIVADOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Javier Lanillos Manchón¹, Marta Carcajona², Dr. Paolo Maietta³, Dra. Sara Álvarez⁴, Dra. Cristina Rodríguez-Antona⁵

¹Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Programa de Genética del Cáncer Humano, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), 28029 Madrid, España

²NIMGenetics, 28049 Madrid, España

³NIMGenetics, 28049 Madrid, España

⁴NIMGenetics, 28049 Madrid, España

⁵Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Programa de Genética del Cáncer Humano, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), 28029 Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación masiva del exoma es una herramienta extendida en el diagnóstico genético y se ha demostrado la validez de redirigir estos datos hacia una farmacogenética preventiva, extrayendo variantes genéticas asociadas a efectos adversos severos para fármacos específicos. Sin embargo, no se dispone de estudios que hayan aplicado, de forma sistemática y con una finalidad clínica, todas las guías farmacogenéticas disponibles a exomas diagnósticos. En este estudio, reutilizamos los datos de exoma de una extensa cohorte de pacientes para proporcionar datos farmacogenéticos de utilidad clínica, globales y específicos de cada gen.

2 Métodos:

Se analizaron los exomas de 5.001 individuos no relacionados (57% España, 27% Colombia, 11% Brasil, 5% otros países; 80% derivados de Exoma Completo (60Mb) y 20% de Exomas Clínicos (17Mb)). Se anotaron 809 alelos farmacogenéticos asociados a acciones clínicas en las guías del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), mediante la extracción de variantes, control de calidad, conversión de genotipos a haplotipos y a fenotipos farmacogenéticos. Así mismo, se analizaron diferencias poblacionales y se estimó la contribución de variantes raras.

3 Resultados:

El rendimiento en el Exoma Completo y el Exoma Clínico fue similar, pudiendo extraer 302 alelos distribuidos en 11 genes (*CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *DPYD*, *G6PD*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT* y *UGT1A1*) y asociados a cambios en la prescripción de fármacos. Globalmente, cada individuo portó 2,2 alelos y el 95% de la cohorte (n=4.646) tuvo al menos un fenotipo farmacogenético con aplicación clínica. El 7,9% de las variantes tuvo diferencias en su frecuencia alélica respecto a la población gnomAD de referencia. Además, en los 11 genes se encontraron 197 variantes no descritas, 27 de pérdida de función.

4 Conclusiones:

Este estudio proporciona el repertorio completo de información farmacogenética aplicable en clínica que puede ser extraída de exomas diagnósticos, y enriquecida con datos poblacionales.

C0183 GENOTIPADO DE TPMT PREVIO A INICIAR TRATAMIENTO CON FÁRMACOS TIOPURÍNICOS PARA LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE REACCIONES ADVERSAS

Ana Casajús Rey¹, **Pablo Zubiaur Precioso**², **Marta Méndez Rodríguez**³, **Diana María Campodónico**⁴, **Antía Gómez Fernández**⁵, **Raúl Parra Garcés**⁶, **Gina Paola Mejía Abril**⁷, **Paola Camargo Mamani**⁸, **Dolores Ochoa Mazarro**⁹, **Francisco Abad-Santos**¹⁰

¹Servicio de Farmacología Clínica Hospital de La Princesa, , Madrid, España

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

³Estudiante de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

⁴Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

⁵Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

⁶Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

⁷Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa Madrid, España

⁸Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa Madrid, España,

⁹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

¹⁰Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una enzima que metaboliza fármacos tiopurínicos. El uso de estos fármacos ha crecido los últimos años como tratamiento de afecciones relacionadas con el sistema inmunitario y trastornos sanguíneos. Se han descrito diferentes polimorfismos de esta enzima con pérdida completa de función, asociados a una mayor predisposición a sufrir reacciones adversas.

El objetivo es demostrar la utilidad de los ajustes de dosis de tiopurinas con base en el genotipado de *TPMT* antes de iniciar el tratamiento con fármacos tiopurínicos para reducir el riesgo de reacciones adversas.

2 Métodos:

Estudio observacional y retrospectivo. Los pacientes que fueron genotipados antes de empezar el tratamiento fueron seleccionados para seguimiento durante seis meses desde el inicio del tratamiento. Se comprobó el efecto del ajuste de dosis (según la guía clínica del CPIC) de tiopurinas con base en el fenotipo de *TPMT* sobre la incidencia de reacciones adversas.

3 Resultados:

109 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron analizados para determinar su distribución alélica. Hubo 8 (7,3%) metabolizadores intermedios, ningún metabolizador lento y las variantes alélicas se distribuyeron de la siguiente forma: *1TPMT* *1/*2 (12'5%) y *7TPMT* *1/*3^a (87,5%).

Las recomendaciones de dosis solo se aplicaron en metabolizadores intermedios, que recibieron una dosis más baja que los normales. En la mayoría de los pacientes no se siguieron las recomendaciones de realizar un recuento leucocitario periódico. La incidencia de reacciones adversas fue 23,9% sin diferencias significativas entre metabolizadores normales (22,8%) e intermedios (37,5%) ($p=0.347$). La incidencia de leucopenia fue del 5,5% sin diferencias entre fenotipos, y tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de otras toxicidades.

4 Conclusiones:

Genotipar *TPMT* antes de iniciar tratamiento con tiopurinas y ajustar la dosis en pacientes que sufren pérdida de función de la enzima, nos permite reducir la incidencia de reacciones adversas hasta el mismo nivel que los metabolizadores normales.

C0194 LA VARIANTE RS2395185 HLA-DAQ1 PREDICE DE RESPUESTA A LARGO PLAZO A ANTI-TNFS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA PERO NO EN ADULTOS

Luis Andrés López-Fernández¹, Paula Zapata Cobo², Gemma Pujol-Muncunill³, Carmen Gallego-Fernández⁴, Laura María Palomino⁵, Eva Martínez-Ojinaga⁶, Alfonso Solar-Boga⁷, Susana Clemente⁸, Concepción Álvarez-Vayo⁹, Mar Tolín¹⁰, Jose G. Sanchez-Hernandez¹¹, Ricardo Torres-Peral¹², Luis A. Menchén¹³, Emilio J. Laserna-Mendieta¹⁴, Sara Salvador Martín¹⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

³Fundación Sant Joan de Déu, Fundación Salut Emporada, Barcelona, España

⁴Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

⁵Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

⁶Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁷Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

¹⁰Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

¹¹Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

¹²Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

¹³Unidad de Gastroenterología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

¹⁴Unidad de Gastroenterología, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, España

¹⁵Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El polimorfismo genético rs2395185 (6p21/HLA-DAQ1) se ha asociado tanto a susceptibilidad como a respuesta temprana (4-10 semanas) al tratamiento con infliximab en niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Dada la elevada tasa de fracaso a estos fármacos y al carácter crónico de la enfermedad se hace imprescindible conocer el efecto de esta variante sobre la respuesta a largo plazo a anti-TNFs en niños. Por ello, el objetivo del trabajo fue estudiar la asociación de la variante rs2395185 con la respuesta a largo plazo a anti-TNFs en EII pediátrica (EIIp) y comparar su efecto en adultos.

2 Métodos:

Estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo. Se seleccionaron 209 pacientes menores de 18 años diagnosticados con EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y tratados con infliximab o adalimumab de 17 hospitales españoles. El genotipado de la variante rs2395185 (6p21/HLA-DAQ1) se realizó mediante PCR a tiempo real. Se analizó la respuesta a largo plazo (hasta 10 años de seguimiento) a anti-TNFs mediante curvas Kaplan Meier. El evento analizado fue fracaso al tratamiento. Los resultados fueron comparados con una población de adultos (≥ 18 años) diagnosticados de enfermedad de Crohn y tratados con infliximab.

3 Resultados:

El alelo G en homocigosis del polimorfismo rs2395185 se asoció con peor respuesta a largo plazo a anti-TNFs en EIIp (HR 0,431 (0,199-0,392)) y a infliximab (HR 0,355 (0,125-0,984)). De manera destacable, ningún niño con genotipo TT fracasó al tratamiento con anti-TNFs, con un máximo de 10 años de seguimiento. Sin embargo, en adultos con diagnóstico de enfermedad de Crohn tratados con infliximab esta variante no tuvo ningún efecto sobre la respuesta a largo plazo.

4 Conclusiones:

El SNP rs2395185 se asocia a respuesta a largo plazo a anti-TNFs en EI en niños, pero no en adultos. Esto podría ayudar a personalizar la terapia con estos fármacos en esta población de pacientes.

C0209 IMPACTO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CINITAPRIDA ORAL EN 25 VOLUNTARIOS SANOS

Diana María Campodónico, Pablo Zubiaur-Precioso, Marcos Navares-Gómez, Ana Casajús-Rey, Antía Gómez-Fernández, Raúl Parra Garcés, Gina Paola Mejía-Abril, Dolores Ochoa-Mazarro, Manuel Román-Martínez, Samuel Martín-Vílchez, Gonzalo Villalpalos-García, Francisco Abad-Santos

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid - España.

1 Introducción y Objetivos:

Cinitaprida es una ortopramida con actividad procinética a nivel del tracto gastrointestinal que posee una marcada acción procolinérgica. Está indicado para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, para potenciar el efecto de los inhibidores de la bomba de protones, y para trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal leve-moderada. Acorde a su ficha técnica, cinitaprida se metaboliza a través del CYP3A4 y en menor medida del CYP2C8. El objetivo principal del estudio es evaluar el impacto de determinados marcadores farmacogenéticos en el perfil farmacocinético de cinitaprida.

2 Métodos:

Se obtuvieron muestras de 25 voluntarios sanos (13 hombres, 12 mujeres) que participaron en un ensayo clínico de bioequivalencia que dieron su consentimiento para el presente estudio farmacogenético. Se genotiparon 42 polimorfismos de transportadores (ABCB1, ABCC2, SLC01B1, SLC22A1) y enzimas metabolizadoras (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2A6, CYP3A5, UGT1A1, COMT), mediante PCR a tiempo real en un instrumento QuantStudio 12k flex con un termobloque Open Array.

3 Resultados:

Observamos variabilidad farmacocinética de cinitaprida en relación con el fenotipo de CYP2C9 y polimorfismos en CYP2C8. Los sujetos CYP2C8 *1/*3, presentaron un AUC y Cmax inferior en comparación con *1/*1 ($p < 0.001$ para ambos), mientras que los CYP2C8*1/*4 presentaron una AUC y una Cmax significativamente superior a los *1/*3 ($p < 0.001$ para ambos). Por otro lado, los metabolizadores intermedios para CYP2C9 se asociaron a un AUC y Cmax significativamente menor que el de los metabolizadores normales ($p < 0.001$) y ($p = 0.003$), respectivamente. También se encontraron otras asociaciones significativas entre la variabilidad farmacocinética y polimorfismos en ABCB1, SLC22A1, ABCC2, CYP1A2.

4 Conclusiones:

Este es el primer estudio que evalúa los polimorfismos genéticos relacionados con cinitaprida y la relación con su farmacocinética. Son necesarios estudios adicionales para validar la utilidad clínica de estos resultados.

C0249 VARIANTES GENÉTICAS DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA-6 COMO PREDICTORAS DE RESPUESTA CLÍNICA A TOCILIZUMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Pau Riera Armengol¹, Luis Sainz Comas², Patricia Moya Alvarado³, Sara Bernal Noguera⁴, Adriana Lasa Laborde⁵, Ivan Castellví Barranco⁶, César Díaz-Torné⁷, Ana Laiz Alonso⁸, Berta Magallares López⁹, Ana Milena Millán Arciniegas¹⁰, Hector Corominas Macias¹¹

¹Farmacia y Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, , Barcelona, España

³Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁴Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁵Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁶Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁷Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁸Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁹Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹⁰Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹¹Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune y de etiología desconocida. Tocilizumab (TCZ) es un fármaco biológico antirreumático modificador de enfermedad que bloquea el receptor de la interleucina 6 (IL-6R). En la AR, no hay biomarcadores que determinen un tratamiento personalizado. El objetivo es poder predecir la respuesta al tratamiento y la toxicidad de TZC mediante el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen IL6R.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de 75 pacientes con AR (criterios de ACR/EULAR, 2010) que han recibido tratamiento con TCZ en los últimos 10 años y de los que se han recogido datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Se ha realizado el genotipaje de tres SNPs del gen IL6R (rs12083537, rs2228145, rs4329505) mediante PCR a tiempo real de las muestras de ADN de sangre periférico. Las asociaciones entre los polimorfismos y las características clínico-patológicas se han analizado mediante test paramétricos. La eficacia ha sido determinada por la diferencia de DAS28-PCR entre el inicio del tratamiento y la respuesta a los 6 meses y los efectos adversos registrados han sido hepatotoxicidad, infecciones, hipersensibilidad, gastrointestinales, hematológicos y dislipidemias.

3 Resultados:

En la cohorte de pacientes se muestra un claro predominio de mujeres (87%), con una duración media de tratamiento con TZC de 43,3 meses.

El análisis univariante muestra que las variantes rs12083537 y rs4329505 tienen una tendencia no significativa con la reducción de DAS28-PCR a los 6 meses ($p=0,071$ y $p=0,06$, respectivamente).

No se han encontrado asociaciones entre los efectos adversos y las variantes estudiadas.

4 Conclusiones:

Describimos una tendencia a la asociación entre los polimorfismos rs12083537 y rs4329505 y la respuesta al tratamiento con TCZ en pacientes con AR. Es necesario un mayor tamaño muestral para investigar el uso clínico de biomarcadores farmacogenéticos en AR.

C0254 ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL PERFIL EPIGENÉTICO EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA A OPIOIDES CON PERSPECTIVA DE SEXO

Laura Agulló¹, Javier Murie², Juan Sandoval³, Diana García⁴, Mónica Escoria⁵, Irene Goig⁶, Jordi Barrachina⁷, César Margarit⁸, Ana Maria Peiró⁹

¹Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

²Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante Alicante, España

³Instituto de Investigación Sanitaria la Fe de Valencia, Valencia. España

⁴Instituto de Investigación Sanitaria la Fe de Valencia, Valencia. España

⁵Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante Alicante, España

⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante Alicante España,

⁷Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante Alicante, España

⁸Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante Alicante, España

⁹Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante Alicante, España

1 Introducción y Objetivos:

El dolor representa el síntoma físico más común para el que se requiere consulta médica. Existe una evidencia creciente que sugiere que los hombres y las mujeres difieren en la prevalencia al dolor y en su respuesta analgésica. Datos previos señalan a una potencial influencia genética y epigenética que podrían inducir una peor respuesta en base al sexo. El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia del perfil epigenético vinculado al receptor opioide mu1 (gen *OPRM1*), en la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de personas con dolor crónico.

2 Métodos:

Se analizó mediante pirosecuenciación el porcentaje de metilación (5 islas CpG) de 250 pacientes, se recogieron las variables clínicas y farmacológicas. Se analizó si existían diferencias según el sexo.

3 Resultados:

Los resultados comparativos entre sexos muestran diferencias significativas en la edad ($p=0,005$) y efectos adversos ($p<0,001$). El rango de metilación de las islas CpG estudiadas está entre el 1 y 40 %. No se han obtenido diferencias significativas en el porcentaje metilación entre sexos. No se ha visto relación entre las variables estudiadas y la metilación, excepto en el caso de la edad, donde los resultados han mostrado una correlación positiva ($p<0,001$).

4 Conclusiones:

Las mujeres acuden a la Unidad el Dolor 5 años más tarde en comparación con los hombres. Esto apoya un posible retraso diagnóstico o derivación a una unidad especializada significativamente más tarde. Los resultados epigenéticos muestran una correlación positiva con la edad. Como ha ocurrido en estudios previos, ciertos genes se hipermetilan con el paso de los años debido a la influencia de los factores medioambientales y estilo de vida. En estudios posteriores será necesario analizar otras regiones del gen para determinar si existen diferencias en la metilación entre sexos o en relación a otras variables de manera que podamos entender las diferencias que se observan en el mundo real.

C0267 ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TAPENTADOL Y OXICODONA/NALOXONA EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO CON PERSPECTIVA DE SEXO

Jordi Barrachina¹, César Margarit², Javier Muriel³, Santiago López Gil⁴, Vicente López Gil⁵, Amaya Vara González⁶, Beatriz Planelles⁷, María del Mar Inda⁸, Domingo Morales⁹, Ana María Peiró¹⁰

¹Neurofarmacología aplicada al dolor. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Alicante. España

²Unidad del Dolor. Hospital General Universitari d'Alacant. Alicante. España

³Neurofarmacología aplicada al Dolor. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Alicante. España

⁴Observatorio Ocupacional. Universidad Miguel Hernández. Elche. España

⁵Observatorio Ocupacional. Universidad Miguel Hernández. Elche. España

⁶Observatorio Ocupacional. Universidad Miguel Hernández. Elche. España

⁷Neurofarmacología aplicada al Dolor. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Alicante. España

⁸Neurofarmacología aplicada al Dolor. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Alicante. España

⁹Centro de Investigaciones Operacionales. Universidad Miguel Hernández, Elche. España

¹⁰Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitari d'Alacant. Alicante. España

1 Introducción y Objetivos:

Tapentadol y Oxycodona/Naloxona son formulaciones disponibles que ofrecen una mejor tolerabilidad gastrointestinal. Aunque, los estudios en el mundo real en Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) son aún escasos. Nuestro objetivo fue analizar el perfil beneficio/riesgo de estos opioides y la influencia de marcadores farmacogenéticos en la práctica diaria del dolor.

2 Métodos:

Se desarrolló un estudio observacional, prospectivo en pacientes ambulatorios con DCNO, en tratamiento con Tapentadol (n=194) y Oxycodona/Naloxona (n=175), y un grupo control que recibió opioides distintos a Tapentadol y Oxycodona/Naloxona (n=216). Se registró la intensidad y alivio del dolor, calidad de vida, Dosis Equivalente de Morfina Diaria (DEMD), Eventos Adversos (EA) y los ingresos hospitalarios. También se analizaron los polimorfismos de los genes *OPRM1* (rs1799971-A118G) y *COMT* (rs4680-G472A) para determinar su influencia en las variables anteriores.

3 Resultados:

Los casos evidenciaron un mayor alivio del dolor que el grupo control en el mundo real. Oxycodona/Naloxona logró un mayor alivio del dolor, aunque requirió un 28% más de DEMD, un 15% más de pregabalina y un 8% más de dosis de duloxetina que el grupo Tapentadol. Además, los pacientes de Oxycodona/Naloxona refirieron un 23% más de cambios de prescripción debido al dolor que los pacientes de Tapentadol, y un 15% más de cambios de prescripción debido a otras causas que los controles. Además, Oxycodona/Naloxona presentó mayor la tasa de EA (6 [3-9]) por persona, incluyendo una prevalencia del 68% de estreñimiento y 24% de eritema. Los homocigotos *COMT-AA* mostraron tasas más altas de eritema y vómitos, especialmente en mujeres.

4 Conclusiones:

Oxycodona/Naloxona y Tapentadol exhibieron perfiles de beneficio/riesgo óptimos en el alivio del DCNO. Sin embargo, el aumento del alivio de Oxycodona/Naloxona condicionó a los pacientes más DEMD y tasas más altas de EA como estreñimiento y cambios en la prescripción de medicamentos que Tapentadol. Se necesitan más investigaciones para aclarar un posible sesgo sexual y una influencia genética en los efectos secundarios.

C0299 PHENO AND GENOTYPE RESPONSE TO PROSTAGLANDIN ANALOGUES AND BETA BLOQUERS IN A POPULATION OF GLAUCOMA PATIENTS.

Elena Millá Griñó¹, Valeria Opazo-Toro², Claudia Boquera³, Berta Llanas⁴, Virginia Fortuna⁵, Mercè Brunet⁶

¹Hospital Clinic de Barcelona, , Barcelona, España

²Hospital Clinic de Barcelona

³Hospital clinic de Barcelona

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

⁵Pharmacology and Toxicology Unit. Biomedical Diagnostic Center, Hospital Clínic of Barcelona, University of Barcelona, Spain.

⁶Pharmacology and Toxicology Unit. Biomedical Diagnostic Center, Hospital Clínic of Barcelona, University of Barcelona, Spain.

1 Introducción y Objetivos:

Purpose. Research about phenotypic and genotypic characteristics from a sample of glaucoma patients, and the pharmacological response to beta blockers (BB) and prostaglandin analogues (PGA).

2 Métodos:

139 eyes from 72 patients affected with glaucoma under BB and PGA treatment, were included in a prospective study. Single nucleotide polymorphism (SNP), were analyzed using real-time PCR assays: prostaglandin F2 α

receptor (PTGFR) rs3766355 and 3753380; cytochrome-p450-2D6 (CYP2D6) rs16947 and 769258; beta 2 adrenergic receptor (ADBR 2) rs1042714. The other variables of the study were mean deviation (MD) of visual field, glaucoma surgery background, medication side effects, medical treatment, baseline and treated intraocular pressure (IOP).

3 Resultados:

Results. From a total of 139 eyes, 68 (48.9%) were right eyes. The main diagnosis was primary open angle glaucoma (66.2%). Additionally, 57(41%) eyes had some kind of glaucoma surgery and also 57(41%) eyes were under 3 or more medications (PGA+BB+other). Side effects were reported in 12 eyes (8.9%). IOP for baseline and treated patients were 26.55 ± 8.19 and 21.01 ± 5.54 . The only significant differences were found among patient treated IOP in rs3766355 heterozygous (HT) 21.07 ± 0.607 mutated homozygous (HZ) 20.98 ± 0.639 and wildtype HZ 16 ± 1.08 ($p=0.031$). The MD mean was -7.59 ± 8.63 . Comparing the mean of MD in rs3766355 wildtype HZ -2 ± 2.2 , HT -3.87 ± 4 , mutated HZ -9.37 ± 9.51 , significant differences were elucidated ($p=0.009$). Likewise between MD and rs3753380 wildtype HZ -6.1 ± 8.67 , HT -9.02 ± 8.63 , and mutated HZ -9.51 ± 7.44 ($p=0.017$).

4 Conclusiones:

Conclusions. Significant differences were found when comparing the MD in wildtype HZ, HT and mutated HZ carrying rs3766355 and rs3753380 to greater number of mutated alleles, greater defect in the visual field (MD). Likewise significant differences were found in the treated IOP in HZ and HT patients carrying a mutated rs3766355 allele with regard to HZ wildtype patients. Therefore, poor response to treatment may be associated with being a carrier of this mutated allele.

C0300 FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO EN PACIENTES ANDALUCES CON MIOPIA MAGNA

Alba Antúnez-Rodríguez¹, Ana Pozo-Agundo², Xando Díaz-Villamarín³, David Blázquez-Martínez⁴, José Ignacio Muñoz-Ávila⁵, Luis Javier Martínez-González⁶, Cristina Lucía Dávila-Fajardo⁷

¹Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Granada (España)

²Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Granada (España)

³Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Clínico San Cecilio – Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada). Granada (España)

⁴Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Clínico San Cecilio – Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada). Granada (España)

⁵Servicio de Oftalmología - Hospital Universitario Clínico San Cecilio – Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada). Granada (España)

⁶Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Granada (España)

⁷Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Virgen de las Nieves – Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada). Granada (España)

1 Introducción y Objetivos:

La neovascularización coroidea (NVC) es una de las complicaciones que más comprometen la visión en casos de miopía magna y degeneración macular asociada a la edad (DMAE) debido a la aparición de hemorragias retinianas con o sin exudación.

El tratamiento estándar actual está basado en el uso de anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), ranibizumab, que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes. Sin embargo, existe una respuesta variable al tratamiento, que algunos estudios han asociado a la presencia de variantes genéticas.

El objetivo de nuestro trabajo fue identificar las asociaciones que subyacen a la variabilidad genética interindividual en la respuesta a la terapia anti-VEGF en pacientes con NVC asociada a miopía magna.

2 Métodos:

Este estudio retrospectivo incluyó 112 ojos con miopía magna y NVC tratados con terapia anti-VEGF (ranibizumab) durante 6 meses y 116 controles con miopía magna sin NVC y no tratados. Todos los individuos fueron genotipados para 11 polimorfismos previamente asociados con la respuesta a anti-VEGF en el tratamiento de la DMAE (*CFH*, *CXCL8*, *HTRA1* y *AMRS2*), así como aquellas variantes en el gen *VEGFA* asociadas a la respuesta a cualquier otro tratamiento. Para cada SNP, se estudió la asociación genotípica con la agudeza visual corregida (AVc), medida con el optotipo de Snellen, convertida a un logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR).

3 Resultados:

En el estudio de asociación de los genotipos con la respuesta al ranibizumab, encontramos que el *ARMS2* rs10490924 (G>T) GG está asociado con una mejora de la AVc (OR=1,95; 95% CI=0,98-3,83; $p=0,037$) en comparación con los genotipos GT o TT. Entre los otros SNPs estudiados, no encontramos asociación con la respuesta al ranibizumab a los 6 meses de seguimiento en pacientes con miopía magna y NVC.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados confirman que el rs10490924 (*ARMS2*) podría estar relacionado con la respuesta variable al ranibizumab en pacientes con NVC.

C0336 MUT4C: MEDICINA DE PRECISIÓN APLICADA A LA LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA REFRACTARIA O EN RECAÍDA

Víctor Galán Gómez¹, Nerea Matamala Zamarro², Beatriz Ruz Caracuel³, Pilar Guerra García⁴, Bárbara Ochoa Fernández⁵, Paula Valle Simón⁶, Alicia Pernas Sánchez⁷, Alicia Jalvo Sánchez⁸, Berta González Martínez⁹, Antonio Pérez Martínez¹⁰, Adela Escudero López¹¹

¹Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz

³Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz

⁴Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz

⁵Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz

⁶Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UCICEC), Hospital Universitario La Paz

⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz

⁹Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario La Paz

¹⁰Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario La Paz

¹¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz

1 Introducción y Objetivos:

Las leucemias agudas (LA) refractarias o en recaída (r/r) constituyen la principal causa de fracaso terapéutico. Los avances de tecnologías de alta resolución como la secuenciación masiva (NGS) han permitido mejorar la caracterización molecular de los tumores, la optimización diagnóstica así como el desarrollo de fármacos dirigidos. Sin embargo, la disponibilidad de paneles dirigidos a cáncer infantil es escasa y costosa. El objetivo de nuestro proyecto consiste en el desarrollo de un panel de NGS dirigido a tumores sólidos y hematológicos pediátricos, valorando su utilidad en pacientes pediátricos junto con otras técnicas moleculares.

2 Métodos:

Se recogieron datos clínicos y biológicos de 26 pacientes diagnosticados de LA r/r. Se completó el estudio genético convencional mediante NGS empleando un panel de genes dirigido de diseño propio (mut4C), MLPA y RT-qPCR.

3 Resultados:

Se encontró sobreexpresión de *CRLF2* determinado por RT-qPCR en 4 (15.38%) pacientes. El estudio de CNVs mediante MLPA demostró deleciones en *CDKN2A* en 8 pacientes (30.77%), *CDKN2B* en 6 (23.08%), *IKZF1* en 4

(15.38%) y PAX5 en 4 (15.38%). Mediante NGS se identificaron 32 variantes clasificadas como oncogénicas o probablemente oncogénicas (criterios AMP) en un total de 16 pacientes (61.54%). De todas las alteraciones identificadas por las distintas técnicas, 24 (41.38%) se asociaron a un tratamiento dirigido. Se identificaron mediante NGS mutaciones en la vía MAPK relacionadas con enfermedades agresivas de mal pronóstico (6 variantes, 18.75 %). De ellas, 2 (33.33%) pertenecían a pacientes clasificados en riesgo estándar al diagnóstico. De los 17 pacientes (65.38%) en los que encontramos mutaciones sensibles a fármaco, 7 (41.17%) recibieron terapia dirigida, logrando el control de la enfermedad en 5 casos (71.43%).

4 Conclusiones:

Las nuevas técnicas de caracterización molecular, especialmente la secuenciación masiva, son esenciales para lograr una mejor clasificación y estratificación de los pacientes, permitiendo seleccionar los de alto riesgo y el empleo de terapias dirigidas.

C0343 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN VDR Y METABOLISMO MINERAL

Zoraida Verde Rello¹, Andrea Guaiquinta-Aranda², Verónica Velasco³, María Sáinz Gil⁴, Silvia Carretero⁵, Carmelo Moreno⁶, Ana Fernández Araque⁷

¹Bioquímica y biología Molecular. Universidad de Valladolid, , soria, España

²Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Soria, España

³Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁴Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

⁵Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Valladolid, Soria, España

⁶Servicio de Bioquímica, Hospital Santa Bárbara, Soria, España

⁷Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Valladolid, Soria, España

1 Introducción y Objetivos:

La deficiencia de vitamina D representa uno de los grandes problemas de salud en la actualidad y está asociado tanto a patologías óseas como extra-esqueléticas. La concentración de vitamina D en suero se establece a través de la medida de 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-D3) y se estima un impacto de factores genéticos en estos niveles entre un 29 y 80%. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre polimorfismos genéticos en VDR y marcadores séricos del metabolismo mineral en población mayor de 65 años.

2 Métodos:

Durante los meses de enero a mayo de 2018 y 2019 se desarrolló un estudio longitudinal reclutando 271 sujetos de ambos sexos mayores de 65 años. Se analizaron marcadores séricos del metabolismo mineral (Ca²⁺, phosphorus (P), intact parathyroid hormone, albúmina, creatinina y 5-OH-D3) y polimorfismos genéticos en VDR (*rs4588*, *rs2282679*).

3 Resultados:

La edad media fue de 76.14±7.09 años (64-94 años) y el 46.8% de los sujetos reclutados fueron hombres. La media de los niveles séricos de 25(OH)D3 fue 18.40±8.89 ng/mL (3.00–68.46 ng/mL). Según la clasificación IOM (24.0% presentaron niveles deficientes, 40.6% insuficientes y 35.4% adecuados). Todos los SNPs analizados se encontraban en equilibrio de Hardy-Weimberg y tras el análisis de haplotipos se detectó un desequilibrio de ligamiento entre *rs4588* and *rs2282679* ($r^2=0.999$, $D'=1$).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el modelo recesivo sin ajustar para ambos SNPs y categoría según IOM ($p=0.043$ y $p=0.047$; respectivamente). Tras ajustar por sexo, se encontró asociación entre el modelo codominante de ambos SNPs y niveles de P ($p=0.025$ y $p=0.024$; respectivamente) y creatinina ($p=0.009$ y $p=0.009$; respectivamente).

4 Conclusiones:

Polimorfismos genéticos en VDR podrían estar relacionados con la variabilidad en niveles de marcadores del metabolismo mineral. Estos datos apoyan la importancia de marcadores genéticos en la estrategia de medicina personalizada.

C0349 ¿QUIÉNES SE BENEFICIAN DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS? POLIMORFISMOS EN ABCC2 Y ALDH1A1 SE CORRELACIONAN CON LA TOXICIDAD Y LA SUPERVIVENCIA

Anna C. Virgili¹, **Juliana Salazar Blanco**², María Jesús Arranz³, Silvia Bagué⁴, Ruth Orellana⁵, Paula Cerdà⁶, Raul Teres⁷, Antonio Lopez-Pousa⁸, Isidre Gracia⁹, Katarina Majercakova¹⁰, Ana Peiró¹¹, Ana Sebio¹²

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

²Institut de Recerca Sant Pau, , Barcelona, España

³Fundació Docència i Investigació Mútua Terrassa, Terrassa, España

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁶Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁷Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁹Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹⁰Oncología Radioterápica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹¹Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹²Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El tratamiento neoadyuvante en sarcomas de tejidos blandos (STB) originados en extremidades de alto riesgo ha sido propuesto para mejorar la supervivencia; incluye antraciclinas más ifosfamida asociada o no a radioterapia. Existen diferencias interindividuales en toxicidad y eficacia, aunque no se han descrito factores predictivos. Polimorfismos en genes del metabolismo de antraciclinas e ifosfamida podrían influir en el resultado clínico.

2 Métodos:

En 79 pacientes con STS tratados con quimio/quimiorradiación neoadyuvante, analizamos retrospectivamente 10 polimorfismos en genes del metabolismo de antraciclinas (*ABCB1*, *ABCC2*, *NQO1*, *CBR3* y *SLC22A16*) y 2 polimorfismos de *ALDH1A1* del catabolismo de ifosfamida.

3 Resultados:

ABCC2-rs3740066 se asoció con el riesgo de neutropenia febril en pacientes tratados con antraciclinas: 7/9 pacientes con genotipo TT presentaron neutropenia febril en comparación con 8/24 CT y 5/18 CC (univariado: $p=0.04$ y multivariado: $p = 0.031$). Esta variante también se asoció con la supervivencia global (SG), pacientes TT tenían una SG más corta (univariado: HR 4.4; $p = 0.014$ y multivariado: HR 5.3; $p = 0.024$).

En pacientes tratados con ifosfamida, *ALDH1A1*-rs3764435 se correlacionó con transaminitis grado 3-4, pacientes con genotipo AA (3/22) presentaron un mayor riesgo de deterioro de GOT/GPT que los pacientes AC/CC (0/48) (univariado: $p = 0.043$ y multivariado: $p>0.1$). *ALDH1A1*-rs3764435 se asoció también con la supervivencia, pacientes AA (N = 22) tenían una SG más corta que los portadores del alelo C (N = 46) (univariado: HR 2.3; $p = 0.038$ y multivariado $p = 0.095$) y una menor supervivencia libre de recurrencia (univariado: HR 2.0; $p = 0.034$ y multivariado: HR 2.0; $p = 0.046$).

4 Conclusiones:

Los estudios farmacogenéticos pueden ser útiles para predecir la toxicidad y la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en sarcoma de tejidos blandos de tronco y extremidades. Estos resultados han de ser validados en estudios prospectivos más amplios.

C0363 PERFILES ASISTENCIALES DE LA INICIATIVA PRIME-PGX: FARMACOGENÉTICA AL ALCANCE DEL PACIENTE

Gina Paola Mejía Abril, Pablo Zubiaur Precioso, Marcos Navares Gómez, Dolores Ochoa Mazarro, Francisco Abad Santos

Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La farmacogenética implementada en la práctica clínica permite elegir el mejor tratamiento para cada paciente y evitar la aparición de efectos adversos. El objetivo de esta comunicación es presentar el estado actual de la actividad de farmacogenética asistencial en el Hospital Universitario de La Princesa (proyecto PROFILE).

2 Métodos:

La Unidad de Farmacogenética de nuestro hospital se creó en 2006. Inicialmente, se realizaba la determinación del genotipo de un único gen para la prescripción de un medicamento específico. Ante la necesidad de aumentar nuestra capacidad de análisis, en 2019 se desarrolló un array de genotipado personalizado en el que se incluye la determinación de 120 SNPs de 40 genes. De esta forma, además del resultado de la prueba fármaco-gen solicitada, de cada paciente se obtiene información de un gran número de genes relevantes relacionados con la respuesta a fármacos.

3 Resultados:

El proyecto PROFILE consiste en la creación de 7 perfiles con las asociaciones farmacogenéticas más relevantes para transmitir la nueva información a los pacientes y sus médicos: Unidad del Dolor, Oncología, Cardiovascular, Neuropsiquiatría, Inmunosupresores, Enfermedades Infecciosas y Digestivo.

Con los resultados farmacogenéticos se genera un informe personalizado que se añade a la historia clínica del paciente e incluye las recomendaciones de ajuste de dosis indicadas en guías internacionales. Además, se implementó un sistema de alertas, similar a una alerta de alergia, para notificar otros hallazgos farmacogenéticos relevantes. Algunos pacientes con citados en la Consulta de Farmacogenética para explicarles los principales hallazgos.

4 Conclusiones:

El genotipado de arrays permite diseñar un panel de farmacogenes relevantes y pone a disposición del clínico una gran cantidad de información de utilidad para el beneficio del paciente. El proyecto PROFILE se enmarca en la iniciativa PriME-PGx y es la estrategia implementada para transmitir la nueva información a los pacientes y sus médicos en nuestro hospital.

C0365 ANÁLISIS EPIGENÉTICO DEL ESTADO DE METILACIÓN DEL PROMOTOR DE FARMACOGENES RELACIONADOS CON LA QUIMIOTERAPIA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Gladys Guadalupe Olivera¹, Luis Sendra Gisbert², Pablo Gargallo³, Pablo Berlanga⁴, Gema Martínez de la Fuente⁵, Diana García⁶, Yania Yáñez⁷, Adela Cañete⁸, Salvador F Aliño⁹, María José Herrero Cervera¹⁰

¹Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

²Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

³Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

⁴Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Institute Gustave Roussy Center, Villejuif, France

⁵Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

⁶Plataforma de Epigenómica, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

⁷Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

⁸Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

⁹Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Valencia, España

¹⁰Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto Investigación Sanitaria La Fe Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

La búsqueda de explicaciones para las diferentes respuestas a la quimioterapia en pacientes de oncología pediátrica nos lleva a utilizar herramientas que nos ayuden a entender las diferencias individuales. Para ello, analizamos el estado de metilación de genes implicados en la respuesta a la quimioterapia con el fin de evaluar el posible efecto de la quimioterapia en el mismo.

2 Métodos:

En el contexto de un estudio más amplio de variantes farmacogenéticas relacionadas con la quimioterapia, se seleccionaron 23 pacientes donde se evaluó el estado de metilación de las CpG en las regiones promotoras de 10 genes: *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *ERCC1*, *GSTP1*, *MTHFR* y *TP53*, utilizando la tecnología de pirosecuenciación pyromark Q24 de Qiagen. Se obtuvieron 3 muestras de sangre: previa al primer ciclo de quimioterapia (preQT), posterior al ciclo 1 (postC1) y posterior al ciclo 2 (postC2).

3 Resultados:

Se expresa el porcentaje de pacientes que presentan hipometilación (0-20%), hemimetilación (20-80%) o hipermetilación (80-100%) en las 3 muestras. *ABCB1*, preQT están hipometilado el 95,6% y un 4,3% hemimetilado; postC1 y postC2 están hipometilados el 100%. *CYP2B6*, preQT hemimetilados el 81,8% y un 17,4% hipermetilados; postC1 hemimetilados el 78,3% e hipermetilados el 21,7%; postC2, hemimetilados el 95,6% e hipermetilado el 4,3%. *CYP3A4*, preQT hipermetilados el 95,7% y un 4,3% hemimetilado; postC1 y postC2 el 100% están hipermetilados. *CYP2C9*, preQT hipermetilados el 100%; postC1 hipermetilados el 87% y hemimetilados el 13%; postC2 hipermetilados el 91,3% y hemimetilados el 8,7%. *MTHFR*, preQT hipermetilados el 82,6% y hemimetilados el 17,4%; postC1 hipermetilados el 76,2% y hemimetilados el 23,8%, postC2 hipermetilados el 91,3% y hemimetilados el 8,7%. No se encuentra correlación entre los polimorfismos y el estado de metilación.

4 Conclusiones:

No se observa un patrón general de alteraciones de la metilación debidas a la administración de la quimioterapia, sino una respuesta propia de cada paciente.

C0390 FARMACOGENÉTICA EN EL MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS

Paula Castro Sánchez¹, Andrés Corno Caparros²

¹Farmacia Sant Roc, , Castalla, España

²Laboratorio de Análisis Genéticos Acor S.L.

1 Introducción y Objetivos:

La esquizofrenia es un trastorno mental grave cuyo abordaje terapéutico es complejo y además presenta efectos adversos frecuentes. El presente trabajo tiene como objetivo revisar y sistematizar el conocimiento actual sobre la farmacogenética en la terapia antipsicótica para facilitar la toma de decisiones del facultativo ante un informe farmacogenético, ofreciéndole un asesoramiento basado en la evidencia científica más actualizada.

2 Métodos:

Se ha realizado una revisión bibliográfica centrada en las diferentes moléculas incluidas en la farmacoterapéutica de la esquizofrenia, así como en los efectos adversos más frecuentes y relevantes de las mismas. Así mismo, se han revisado las publicaciones, revisiones y metaanálisis más recientes centrados en las variantes genéticas implicadas en el metabolismo, transporte y acción farmacológica de los antipsicóticos más utilizados actualmente.

3 Resultados:

Con los resultados obtenidos, se ha generado una tabla resumen de las variantes más relevantes en europeos, tanto por su frecuencia alélica como por el fenotipo toxicológico al que dan lugar en el tratamiento con antipsicóticos. A partir de esta información se propone un algoritmo teórico de actuación clínica en base a las diversas variantes

genéticas. Existen al menos cinco variantes en genes de metabolismo y siete variantes en genes diana que aumentan el riesgo de efectos adversos en función de la molécula farmacológica utilizada.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados son consistentes con las recomendaciones de actuación de las diferentes instituciones y consorcios, y además se añaden nuevas recomendaciones basadas en la evidencia científica. Por lo tanto, es necesario realizar un ensayo clínico prospectivo a nivel nacional que permita caracterizar estos biomarcadores y generar una guía clínica de dosificación de los fármacos antipsicóticos. Tras la validación de dicha guía en una cohorte independiente, la implementación de la farmacogenética en la rutina clínica de las consultas psiquiátricas permitirá la optimización e individualización farmacológica para cada paciente en función de sus variantes genéticas, reduciendo el riesgo de posibles efectos adversos y mejorando la adherencia al tratamiento.

Miscelánea

C0010 ESTUDIOS GENÉTICOS EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO EXPERTO

Elisabet Matas Pérez¹, Carmen Cámara Hijón², Rebeca Rodríguez Pena³, Agustín Remesal Camba⁴, Sara Murias Loza⁵, Rosa Alcobendas Rueda⁶, Ángel Robles Marhuenda⁷, Marta Feito Rodríguez⁸, Carla Gianelli⁹, Eduardo López Granados¹⁰, María Bravo García-Morato¹¹

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

³Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER U767 Madrid, España. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

⁴Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

⁵Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz Madrid, España.

⁶Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz Madrid, España.

⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER U767, Madrid, España. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

⁸Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

⁹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

¹⁰Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER U767 Madrid, España. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

¹¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. CIBERER U767 Madrid, España. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

El diagnóstico genético de enfermedades autoinflamatorias (EAI) está dificultado puesto que, en las entidades clásicas, numerosas variantes de significado incierto se han publicado en literatura médica durante años como causales de enfermedad. Además, el uso extendido de *Next Generation Sequencing* (NGS) ha propiciado la descripción de nuevos genes asociados a estos fenotipos, lo cual contribuye a la dificultad intrínseca que presenta el estudio de estas patologías.

El objetivo es mostrar los resultados de los análisis genéticos realizados en 84 individuos con sospecha de EAI entre 2016-2021 en un centro experto.

2 Métodos:

- o **Secuenciación Sanger de los genes *MEFV*, *MVK*, *TNFRSF1A*, *ADA2* y *TNFAIP3*.** Cuando existe una sospecha clínica clara.
- o **NGS:** 78 genes asociados a EAI.
- o **MLPA:** validación de CNVs detectadas mediante NGS.

3 Resultados:

Durante el primer semestre del año 2021 el número de peticiones de estudio genético de EAI que ha recibido nuestro centro ya ha duplicado al total de peticiones realizadas en 2020.

Mediante secuenciación Sanger, se detectaron variantes causales de enfermedad en 9/27 pacientes: 4 en *CECR1*, 1 en *MEFV*, 2 en *MVK* y 2 en *TNFAIP3*.

Mediante panel de secuenciación masiva, se detectaron variantes causales de EAI en 13/57 pacientes estudiados: 1 en *ADA2*, 1 en *ISG15*, 2 en *MEFV*, 1 en *ACP5*, 1 en *MVK*, 1 en *NLRC4*, 1 en *NLRP12*, 1 en *SLC29A3*, 1 en *TNFAIP3*, 1 en *TREX*, 1 en *TRNT1*, 1 *PEPD*.

El rendimiento diagnóstico fue del 26.2%

4 Conclusiones:

Las peticiones para estudio genético de EAI se han incrementado exponencialmente. Los pacientes con EAI presentan elevada heterogeneidad clínica, y existen tanto individuos con variantes genéticas recurrentes como otros con variantes no descritas, incluyendo deleciones, que requieren de la validación mediante técnicas

complementarias. Debido a la alta complejidad que presentan estos estudios genéticos, es imprescindible contar con personal adecuadamente formado y con experiencia en este campo.

C0025 RENTABILIDAD DEL EXOMA EN PACIENTES CON MÁS DE UNA PATOLOGÍA GENÉTICA.

Irene Gómez Manjón, Ana Rosa Arteché López, Alexandra Juárez Rufián, José Miguel Lezana Rosales, Carmen Palma Milla, Rubén Pérez de la Fuente, Juan Francisco Quesada Espinosa, Patricia Ramos Gómez, María Teresa Sánchez Calvín, Olalla Sierra Tomillo, María José Gómez Rodríguez, Marta Moreno García

Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La implementación clínica de la secuenciación del exoma completo permite identificar múltiples diagnósticos moleculares en un mismo experimento.

Posey et al. (2017) detectaron 101 pacientes con un diagnóstico molecular que involucraba dos o más loci asociados a enfermedades, en una serie de 7374 pacientes (1,37%).

El objetivo de este trabajo ha sido determinar la frecuencia de estos casos en nuestra población.

2 Métodos:

Se realizó un análisis retrospectivo de datos de una serie de 3148 pacientes no relacionados remitidos a nuestro centro para la identificación de patologías monogénicas mediante secuenciación masiva del exoma completo.

3 Resultados:

De los 3148 casos analizados, 9 pacientes presentaban un diagnóstico molecular positivo para dos patologías diferentes (0,29%).

CASO	VARIANTE	ENFERMEDAD
1	SPAST;NM_014946.3;c.1494-2A>C;het;P deleción completa del brazo Xp y una duplicación del brazo Xq	Paraparesia espástica-4 Síndrome de Turner
2	KDM5C;NM_004187.3;c.1510G>A;p.Val504Met;hem;P;mat RPGR;NM_001034853.1;c.2236_2237del;p.Glu746ArgfsTer23;hem;P	Discapacidad intelectual Claes-Jensen Degeneración macular
3	CTCF;NM_006565.3;c.782-2A>T;het;P;de novo COL7A1;NM_000094.3;c.8147G>A;p.Gly2716Glu;het;P;de novo	discapacidad intelectual-21 Epidermolisis bullosa
4	CAPN1;NM_001198868.1;c.1605+5G>A;hom;P PYGM;NM_005609.3;c.148C>T;p.Arg50Ter;hom;P	Paraparesia espástica-76 Enfermedad de McArdle
5	HMBS;NM_000190.4;c.655G>C;p.A219P;het;PP MTHFR;NM_005957.4;c.665C>T;p.A263V;hom;FR	Porfiria aguda intermitente Hiperhomocistinemia
6	MME;NM_007289.3;c.1342C>T;p.R448Ter;het;PP deleción en homocigosis, de los exones del 7 al 9 gen MICU1	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal-2T Miopatía con signos extrapiramidales
7	SH3TC2;NM_024577.3;c.2860C>T;p.R954Ter;hom;P FBN1;NM_000138.4;c.7201delG;p.A2401QfsTer37;het;P TTN;NM_003319.4;c.19693G>T;p.Gly6565Ter;het;PP	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth-4C Síndrome de Marfan Miocardiopatía dilatada
8	HFE;NM_000410.3;c.845G>A;p.Cys282Tyr;het;P; HFE;NM_000410.3;c.187C>G;p.His63Asp;het;P	Hemocromatosis-1
9	DES;NM_001927.3;c.3G>A;p.M1I;het;P;de novo	Miopatía miofibrilar-1

POMT2;NM_013382.5;c.1006+1G>A;-
;het;P;|POMT2;NM_013382.5;c.551C>T;p.T184M;het;PP

Distrofia muscular de cinturas por
dístroglicanopatía-2C

4 Conclusiones:

En la serie estudiada el 0,29% de los pacientes presentaron dos patologías con base genética, cifra ligeramente inferior a la descrita en la literatura debido a que se realizó análisis dirigido a la patología del paciente, no detectándose alteraciones que pudieran estar presentes en genes no estudiados. La mayoría de las enfermedades de inicio tardío, fenotipo leve o penetrancia incompleta no serían, en general, detectadas en este estudio, solo en algunos casos se analizó el exoma completo.

C0027 NGS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HEMATURIA PERSISTENTE

Sánchez Calvín, María Teresa*¹, **Moreno García, Marta***², **Quesada Espinosa, Juan Francisco**³, **Palma Milla, Carmen**⁴, **Teresa; Sevillano Prieto**⁵, **Sevillano Prieto, Angel Manuel**⁶, **Lezana Rosales, José Miguel**⁷, **Arteche López, Ana Rosa**⁸, **Gómez Manjón, Irene**⁹, **Pérez de la Fuente, Rubén**¹⁰, **Gómez Rodríguez, María José**¹¹, **Sierra Tomillo, Olalla**¹², **Ramos Gómez, Patricia**¹³, **Juárez Rufián, Alexandra**¹⁴, **Praga Terente, Manuel**¹⁵

^{1*} Estos autores han contribuido por igual Servicio de Genética..Hospital 12 de Octubre, , Madrid, España

^{2*} Estos autores han contribuido por igual Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

³Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁴Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁵Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁶Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁷Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁸Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁹Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁰Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹¹Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹²Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹³Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁴Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁵Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

1 Introducción y Objetivos:

La hematuria persistente o recurrente es un hallazgo muy frecuente en individuos atendidos en consultas de nefrología, bien aislada o asociada a otras alteraciones. La heterogeneidad clínica y el solapamiento fenotípico entre las diferentes nefropatías hacen que con frecuencia los hallazgos clínicos en estos pacientes no sean suficientes para el diagnóstico. El objetivo de este estudio es conocer la rentabilidad diagnóstica de la secuenciación masiva (NGS) en pacientes con hematuria persistente.

2 Métodos:

Se realizó secuenciación masiva de exoma completo y posterior análisis de 101 genes relacionados con su patología en 84 pacientes con hematuria persistente con o sin otras alteraciones renales. Se recogieron datos clínicos e historia familiar.

3 Resultados:

En 38 pacientes (45,2%) se encontraron variantes patogénicas o probablemente patogénicas, en 5 casos (6%) variantes de significado clínico incierto y en los restantes 41 pacientes (48,8%) no se encontraron variantes relacionadas con la enfermedad.

Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas estaban localizadas en su mayoría en genes de la cadena alfa del colágeno 4: 16 pacientes en COL4A3 (todas ellas sustituciones de glicina en la región de la triple hélice), 8 casos en COL4A4 (3 sustituciones de glicina y 4 variantes radicales incluyendo una CNV) y 8 casos en COL4A5 (3

sustituciones de glicina y 4 variantes radicales). Además, en 3 casos se identificaron CNVs que incluían 2 genes del colágeno 4. En los 3 restantes se observaron variantes causales en *NPHS2* y en *UMOD*.

4 Conclusiones:

El estudio de NGS en pacientes con hematuria persistente permite determinar la etiología genética en un porcentaje significativo de pacientes (en nuestra serie en el 45,2%) lo que posibilita el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, el asesoramiento genético y el estudio de familiares en riesgo. La mayor parte de los pacientes presentan alteraciones en los genes de la cadena alfa del colágeno 4.

C0046 ESTUDIO MOLECULAR DE PACIENTES CON DISCINESIA CILIAR PRIMARIA Y NECESIDAD DE UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Alba Berzal Serrano¹, Marta Navarro², Rosana Blanco³, Elena Aller⁴, Gema García-García⁵, José M. Millán⁶, Miguel Armengot⁷, Teresa Jaijo⁸

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, , Valencia, Valencia

²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España).

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España).

⁴Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica (BMCG) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (España). Unidad de Genética, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España). Centro de Investigación Biomédica en Red d

⁵Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica (BMCG) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (España). Unidad de Genética, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España). Centro de Investigación Biomédica en Red d

⁶Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica (BMCG) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (España). Unidad de Genética, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España). Centro de Investigación Biomédica en Red d

⁷Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica (BMCG) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (España). Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España).

⁸Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica (BMCG) del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (España). Unidad de Genética, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia (España). Centro de Investigación Biomédica en Red d

1 Introducción y Objetivos:

La discinesia ciliar primaria (DCP) es el síndrome clínico más frecuente y grave relacionado con disfunción ciliar mostrando una prevalencia de 1/20.000-40.000. Entre los síntomas destacan distrés respiratorio en neonatos, *situs inversus* o heterotaxia. Es un trastorno genéticamente heterogéneo, habiendo descritos 45 genes que explican un 65% de los casos. El objetivo del presente estudio es implementar y mejorar el diagnóstico de pacientes con DCP.

2 Métodos:

La cohorte de estudio la componen 44 pacientes con sospecha clínica de DCP pertenecientes a 36 familias distintas. El diagnóstico se ha fundamentado en las manifestaciones clínicas, el estudio de la batida ciliar y la ultraestructura de células ciliadas del epitelio nasal. El diagnóstico genético se ha realizado mediante secuenciación masiva (NGS) de un exoma clínico dirigido y posterior secuenciación Sanger. En determinados casos se realizaron estudios complementarios mediante MLPA o array CGH.

3 Resultados:

Se han identificado mutaciones en 19 familias (53%) en 8 genes distintos, destacando *DNAH5* en 3 de ellas. En 12 de estas familias se han identificado los dos alelos patológicos y en 7 de ellas tan solo un alelo patológico. En 3 familias se han encontrado dos mutaciones patológicas en dos genes distintos, siendo *HYDIN* uno de los genes alterados en los tres casos, no habiéndose descrito herencia digénica para ellos por el momento. En una familia se ha detectado una disomía uniparental materna del cromosoma 16 completo donde se encuentra el gen *DNAAF1*,

asociado a DCP. En 37 pacientes se observó movilidad ciliar alterada y 19 presentaban ultraestructura ciliar alterada.

4 Conclusiones:

Este estudio evidencia la necesidad de un abordaje multidisciplinar para el estudio de pacientes con DCP así como de seguir investigando en las bases genéticas de la enfermedad con el fin de identificar nuevos genes causantes de la enfermedad y conseguir un diagnóstico genético completo de todos los pacientes.

C0065 ERITROQUERATODERMIA AUTOSÓMICA RECESIVA ASOCIADA AL GEN PERP. IMPORTANCIA DE LA PRIORIZACIÓN DEL ANÁLISIS DE EXOMA MEDIANTE FENOTIPADO “HPO”

Arteche-López, A.¹, Sánchez Munarriz, J.², González-Quintana, A.³, Garrido-Moraga, R.⁴, Gomez Manjón, I.⁵, Gómez Rodríguez, M.J.⁶, Palma Milla, C.⁷, Pérez de la Fuente, R.⁸, Juárez Rufián, A.⁹, Sierra Tomillo, O.¹⁰, Ramos Gómez, P.¹¹, Moreno García, M.¹², Martín Casanueva, MA¹³, Quesada-Espinosa, JF¹⁴, Sánchez Calvin, MT¹⁵, Palencia Pérez, SI¹⁶, Lezana Rosales, JM¹⁷

¹Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

²Servicio Bioquímica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

³Servicio Bioquímica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁴Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

⁵Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁶Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁷Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁸Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁹Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁰Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹¹Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹²Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹³Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁴Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁵Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁶Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁷Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El gen *PERP* (MIM*609301; 6q23.3) codifica la proteína de membrana tetraspan p53/p63, localizada en los desmosomas que es crucial para la integridad epitelial. Hasta la fecha, se han descrito 3 variantes truncantes en la región C-terminal asociadas al síndrome de Olmsted dominante (OD;MIM#619208), y dos variantes homocigotas (la variante p.Ser38Leufs*52 en la región N-terminal y una variante de cambio de sentido) asociadas a eritroqueratodermia recesiva (EK;MIM#619209). EK es un trastorno menos grave de queratodermia palmoplantar y lesiones cutáneas eritematosas que puede asociar prurito, pelo lanudo y uñas distróficas.

Se describe el tercer caso de EK asociado al gen *PERP*, confirmando una herencia autosómica recesiva de las variantes truncantes localizadas en N-terminal.

2 Métodos:

Mujer de 38 años con lesiones hiperqueratósicas extensas y queratodermia en palmas y plantas, oncodistrofia y lesiones cutáneas pruriginosas desde la infancia. Padres no consanguíneos, originarios de un pueblo de unos 5.000 habitantes. Deseo gestacional.

En el 2019, se descarta la sospecha inicial de Síndrome Vohwinkel (MIM#604117) mediante secuenciación del gen *LOR* (MIM*152445). Un año después, se realiza un estudio de exoma completo (WES) (xGen Exome Panel v1.0 (IDT)) priorizando el análisis mediante el término de la “Human Phenotype Ontology” (HPO),HP:0000982 “Palmoplantar keratoderma” (135 genes).

3 Resultados:

Se detecta la presencia en homocigosis de la variante de pérdida de función no descrita y sin frecuencia poblacional c.153C>A;(p.Cys51Ter) en el gen *PERP* (NM_022121.4), gen incorporado en la base de datos OMIM en Febrero-2021. Ambos progenitores y la hermana, asintomáticos, resultaron portadores. Siguiendo las guías ACMG-AMP, se clasifica como patogénica.

4 Conclusiones:

El análisis mediante paneles virtuales requiere una actualización continua, lo que en ocasiones disminuye nuestra capacidad diagnóstica. Gracias al análisis dinámico del WES priorizado por términos HPO, ha sido posible establecer el diagnóstico molecular de EK y realizar un adecuado asesoramiento genético y reproductivo a la paciente.

C0071 PENETRANCIA BIOQUÍMICA DE SOBRECARGA FÉRRICA EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA TIPO 1

Desirée Josefa Nava Cedeño, Ángeles Sanz de Benito., Vanessa Escribano Hernandez

Hospital Universitario de La Princesa. Servicio de Análisis Clínicos, Sección de Genética Clínica. , Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1 (OMIM: 235200) (ORPHA: 465508), es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva y penetrancia incompleta, que se caracteriza por trastornos en el metabolismo del hierro, debido a la deficiencia de hepcidina. La presencia de variantes patogénicas en homocigosis en el gen *HFE*, confieren mayor riesgo a presentar un exceso en la absorción del hierro. La sobrecarga férrica se puede traducir bioquímicamente en la elevación del índice de saturación de transferrina e hiperferritinemia. Un porcentaje de los individuos que tienen diagnóstico genético de HH, presentaran alteraciones en el perfil ferrocinético (penetrancia bioquímica) y otros manifestaran la enfermedad (penetrancia clínica). El objetivo de nuestro estudio es analizar la penetrancia bioquímica de los pacientes con diagnóstico genético de HH de nuestro hospital.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de HH del 01/01/2011 a 01/01/2021. Del total de pacientes se analizaron los que presentaban elevación del índice de saturación de transferrina (IST) > 45% e hiperferritinemia (>200 mg/dL en mujeres y 300 mg/dl en hombres). La detección de las variantes se realizó mediante PCR a tiempo real con el kit LightMix® en el autoanalizador Light Cycler 2.0 (Roche®).

3 Resultados:

Genotipo	IST≥45%	Ferritina ≥200mg/dl	Ferritina ≥300mg/dl	Sobrecarga férrica
C282Y/C282Y	94% (16/17)	89% (16/18)	100% (1/1)	92% (33/36)
C282Y/H63D	47% (18/38)	89% (23/26)	8% (1/12)	55% (42/76)
H63D/H63D	28% (11/40)	79% (27/34)	14% (1/7)	48% (39/81)

4 Conclusiones:

La penetrancia bioquímica de sobrecarga férrica en los pacientes con HH tipo 1 y genotipo C282Y/C282Y es mayor que en los C282Y/H63D y a su vez mayor que en H63D/H63D coincidiendo con lo publicado en la bibliografía. La penetrancia clínica de la hemocromatosis es bastante menor que la de las alteraciones analíticas en el perfil férrico, por lo tanto se recomienda que el resultado genético sea valorado en el contexto de clínico del paciente.

C0083 IMPORTANCIA DEL DISEÑO DEL PIPELINE Y ANÁLISIS VISUAL DE VARIANTES GENÉTICAS EN NGS. RENOMENCLATURA DE VARIANTE PATOGENICA EN KMT5B.

José Miguel Lezana Rosales¹, Rubén Pérez de la Fuente², Juan Francisco Quesada Espinosa³, Carmen Palma Milla⁴, Ana Arteche-López⁵, Irene Gómez Manjón⁶, María José Gómez Rodríguez⁷, María Teresa Sánchez Calvín⁸, María Ángeles Gómez Cano⁹, Jaime Sánchez del Pozo¹⁰, Alexandra Juárez Rufián¹¹, Olalla Sierra Tomillo¹², Patricia Ramos Gómez¹³, Marta Moreno García¹⁴

¹Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

²Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

³Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁴Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁵Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁶Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁷Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁸Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁹Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁰Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

¹¹Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

¹²Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

¹³Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

¹⁴Servicio de Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La detección de variantes genéticas a partir de datos de NGS requiere un *pipeline* bioinformático que, idealmente, combine varios alineadores y genotipadores. Así es posible aumentar la sensibilidad del genotipado, consiguiéndose identificar variantes complejas, pero a costa de reducir la especificidad. Además, las variantes candidatas, siempre han de ser inspeccionadas por un visualizador de alineamientos y, si fuera necesario, confirmarlas mediante una metodología alternativa. Se mostrará la importancia de todo esto a través de un caso real.

2 Métodos:

Varón de 7 años con discapacidad intelectual leve-moderada, trastorno del lenguaje, obesidad y dismorfias menores. Sin antecedentes familiares de interés. Se secuenció el exoma en un *NextSeq550* (2x75pb), previa captura mediante *IDT xGen Exome Research Panel v2*. Se utilizó un *pipeline* propio que emplea 2 alineadores (*BWA-mem+Bowtie2*) y 2 genotipadores (*GATK-HC+VarDict*). Se priorizaron las variantes detectadas por filtrado personalizado que, además, se nutre de términos HPO. Las variantes candidatas se inspeccionaron mediante visualizador IGV. La presencia o ausencia de la variante en el probando y en progenitores se determinó mediante PCR-digital.

3 Resultados:

Se detectó la variante NM_017635.5:c.147del;p.(Arg50Glyfs*34) en el exón 2 de *KMT5B* (sólo identificada por combinación *BWA-mem+VarDict*). Tras inspección visual se observaron lecturas truncadas, que acababan alineando en una región del intrón 1. Por ello, se sospechó que se trataba de una delección intragénica: NM_017635.5:c.-76-3276_141del;p.(Met1?). La presencia de la variante se confirmó y la segregación en progenitores determinó un origen *de-novo* en el probando.

4 Conclusiones:

Se identificó una variante patogénica no descrita previamente en *KMT5B*. Para la detección de variantes complejas es necesario contar con un *pipeline* de elevada sensibilidad. En estos casos, además, es fundamental la visualización del alineamiento, pues los genotipadores pueden ser imprecisos haciendo que se generen finalmente nomenclaturas incorrectas que pueden cambiar la interpretación diagnóstica. Por ello, es necesario seguir estas directrices para la correcta resolución de los estudios genéticos.

C0084 CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON DISTROFIAS MACULARES TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA

Marta Del Pozo Valero, Rosa Riveiro Alvarez, Inmaculada Martín Merida, Fiona Blanco Kelly, Saoud Swafiri, Isabel Lorda Sanchez, María Jose Trujillo Tiebas, Ester Carreño, Belen Jimenez Rolando, Blanca Garcia Sandoval, Marta Corton, Almudena Avila Fernandez, Carmen Ayuso

IIS- Fundación Jimenez Diaz, , Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las distrofias maculares hereditarias (DM) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por una pérdida visual central bilateral y atrofia de la mácula y del epitelio pigmentario retiniano subyacente. El objetivo de este estudio es evaluar el potencial de la secuenciación masiva (NGS) para caracterizar a los pacientes con DM

2 Métodos:

La cohorte se clasificó según su diagnóstico clínico de sospecha: enfermedad de Stargardt (STGD), distrofia de conos y bastones (CCRD) u otras maculopatías (otras DM). Los casos no resueltos sin NGS se volvieron a estudiar principalmente mediante secuenciación del exoma, y/o en algunos casos con el estudio de las regiones intrónicas del gen *ABCA4*

3 Resultados:

Con esta estrategia se caracterizaron un total de 677 pacientes (65%). El re-estudio de los casos no resueltos mostró una tasa de caracterización del 63%, incluyendo el 75% de los casos de STGD monoalélicos en los que se encontró una segunda variante patogénica. La mayoría de los pacientes remitidos con STGD se caracterizaron con *ABCA4*, al contrario que la mayoría de los pacientes con otras DM. En algunas de las familias estudiadas se identificaron genes relacionados con otras DM (*BEST1*, *PROM1*, *PRPH2*) y también genes asociados a otras distrofias de retina. El gen *PLA2G5* fue identificado en 2 familias con alteraciones visuales

4 Conclusiones:

En este estudio de 1036 familias con DM se describe el espectro mutacional de los genes involucrados en STGD, CCRD y otros grupos de pacientes con DM de acuerdo a su diagnóstico clínico de sospecha. Demostramos el aumento de la tasa de caracterización genética tras la implementación de la secuenciación del exoma, independientemente de su diagnóstico inicial, junto con el análisis de la región intrónica de *ABCA4* en pacientes STGD monoalélicos. La caracterización genética de estos pacientes ha permitido en algunos casos su reclasificación clínica y nuevas asociaciones genotipo-fenotipo

C0092 ALGORITMOS BASADOS EN LA SECUENCIACIÓN MASIVA Y EN ONTOLOGÍAS FENOTÍPICAS AUMENTAN EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES RETINIANAS SINDRÓMICAS

Irene Perea-Romero¹, Fiona Blanco-Kelly², Isabel Lorda-Sánchez³, Saoud Tahsin-Swafiri⁴, Almudena Ávila-Fernández⁵, Inmaculada Martín-Mérida⁶, María José Trujillo-Tiebas⁷, Rosario López-Rodríguez⁸, Marta Rodríguez de Alba⁹, Ionut Florin Iancu¹⁰, Raquel Romero¹¹, Pablo Mínguez¹², Marta Cortón¹³, Carlo Rivolta¹⁴, Carmen Ayuso¹⁵

¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

²Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

³Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁴Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁵Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁶Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁷Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁸Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

⁹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹⁰Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹²Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹³Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

¹⁴Grupo de Genética Oftalmológica, Instituto de Oftalmología Clínica y Molecular de Basilea, Basilea, Suiza

¹⁵Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las enfermedades retinianas sindrómicas (ERS) son un grupo complejo de trastornos sistémicos hereditarios con alta heterogeneidad molecular y difícil manejo clínico.

El objetivo principal es mejorar el diagnóstico clínico y molecular de las ERS, aplicando algoritmos basados en ontología fenotípica estructurada y secuenciación masiva.

2 Métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo (casos antiguos) y prospectivo (casos nuevos) en nuestra cohorte formada por 100 probandos con diagnóstico *a priori* de ERS no Usher, anotando los datos disponibles con términos HPO y clasificándolos en 7 categorías clínicas. El diagnóstico molecular retrospectivo se hizo mediante diferentes métodos moleculares y bioinformáticos, según disponibilidad. Los casos no caracterizados fueron examinados empleando otros enfoques de NGS para ampliar los genes analizados.

3 Resultados:

Tras la clasificación fenotípica, las ciliopatías fueron las ERS más comunes (36%). Se obtuvo una tasa de caracterización global del 52%, incluyéndose 6 casos incompletamente caracterizados con un gen que explica parcialmente el fenotipo. Se consiguieron mayores tasas de caracterización abordando los casos prospectivos (83%) y los síndromes bien definidos (62%). Tras la identificación del gen causante, el 27% de los casos completamente caracterizados se reclasificó clínicamente. El exoma clínico resultó ser el enfoque más apropiado para los casos nuevos (83%), mientras que la secuenciación del exoma completo y el reanálisis bioinformático aumentaron (43%) el diagnóstico de los casos no caracterizados, principalmente en aquellos con síntomas inespecíficos.

4 Conclusiones:

Este estudio proporciona un enfoque integral de las ERS, enfatizando la importancia de una evaluación clínica exhaustiva y recomendando la selección de la prueba molecular más adecuada para resolver casos complejos y dilucidar nuevas asociaciones.

C0100 EPIDEMIOLOGÍA DE AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA EN HUELVA

Álvaro Gragera Martínez¹, Lourdes Herranz Arriero², Francisco Muñoz Beamud³, Cristina Borrachero Garro⁴

¹Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez/Hospital de Mérida, Huelva, España

²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

³Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

⁴Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

1 Introducción y Objetivos:

Hereditary amyloidosis transthyretin (hATTR), is a hereditary, neurodegenerative, progressive, highly disabling and life-threatening disease in short term if an early treatment is not established.

The prevalence less than 1 / 100,000 habitants in worldwide. Huelva is one of the most important endemic foci of the disease worldwide

This disease is inherited with an autosomal dominant pattern and is characterized by a reduced penetrance, which varies according to age and geographic area. This poses big problems and big challenges when it comes to monitoring patients and their families.

Objectives

To know the penetrance of the disease in the endemic focus of Valverde del Camino.

To know the sociodemographic variables in these patients

2 Métodos:

A retrospective, observational study was performed. For this work, medical records has been collected and statistically analyzed.

3 Resultados:

Table 1 shows the results of the sociodemographic variables, as well as the age of onset of symptoms in patients.

	<i>No clinical symptoms</i>	<i>Symptomatic</i>	<i>Total</i>
Patients	79	58	137
Sex			
Men	50	40	90 (66%)
Women	29	18	47 (34%)
Mean age	46	75	
Mean age at symptoms onset		52	
Early onset		34	
Middle onset		52	
Late onset		70	
Variant p.Val50Met			137

In order to calculate the penetrance, the total number of patients have been collected with respect to the total number of carriers who do not have clinical symptoms.

Penetrance	Men	Women	Total
Overall	44%	38%	42%
35 years	27%	5%	17%
55 years	38%	18%	31%
75 years	39%	20%	37%

4 Conclusiones:

The overall penetrance of the disease in the endemic focus is 42%. There is a great difference between men and women: penetrance in men is much higher at earlier ages, while, in women, most of them express the symptomatology of the disease at later ages.

C0102 MANIFESTACIÓN CLÍNICA ATÍPICA EN UN PACIENTE CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE STARGARDT Y VARIANTES EN ABCA4.

Cristina Méndez Vidal¹, Pedro Molina Solana², María José Morillo Sánchez³, Manuel Ramos Jiménez⁴, Borja Domínguez Serrano⁵, Guillermo Antiñolo⁶, Enrique Rodríguez de la Rúa Franch⁷

¹UGC de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción. HU Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Universidad de Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

²Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

³Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

⁴Unidad de Gestión Clínica de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

⁵Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

⁶UGC de Medicina Maternofetal, Genética y Reproducción. HU Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Universidad de Sevilla, España. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, España.

⁷Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. Retics Oftared, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La enfermedad de Stargardt constituye la forma hereditaria más común de distrofia macular juvenil, asociada mayoritariamente a mutaciones bialélicas en el gen *ABCA4*. Asimismo, combinaciones de variantes en *ABCA4* de distinta severidad han sido asociadas a un amplio espectro de fenotipos como la distrofia de conos y bastones, la maculopatía en ojo de buey y, en menor medida, a retinosis pigmentaria. Nuestro objetivo es describir un fenotipo atípico de enfermedad de Stargardt asociado a variantes en el gen *ABCA4*, ampliando así su espectro fenotípico.

2 Métodos:

El examen oftalmológico incluyó la determinación de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), retinografías en color y con autofluorescencia, angiografía fluoresceínica, tomografía óptica de coherencia y pruebas electrofisiológicas. Además, se llevó a cabo la secuenciación de un panel de diseño propio con 99 genes de distrofias de retina y la segregación de las variantes candidatas mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Mujer de 48 años con una MAVC de 20/25 y 20/20. El examen fundoscópico reveló lesiones amarillentas perifoveales. Los resultados de la angiografía fluoresceínica y de autofluorescencia del fondo de ojo, resultaron compatibles con una distrofia en patrón, a diferencia del electrorretinograma-patrón que mostró una disminución bilateral de los valores de p50, sugerente de enfermedad de Stargardt. Las pruebas genéticas identificaron en heterocigosis compuesta, las variantes c.428C>T, p.(Pro143Leu) y c.3113C>T, p.(Ala1038Val), en *ABCA4*, previamente asociadas a enfermedad de Stargardt.

4 Conclusiones:

La combinación de variantes en *ABCA4* descritas en este paciente, podrían estar asociadas con un fenotipo clínico atípico de la enfermedad de Stargardt, caracterizado por un aspecto fundoscópico similar a la distrofia en patrón. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del diagnóstico genético en enfermedades clínicamente

heterogéneas como la enfermedad de Stargardt, crucial para conocer el pronóstico de la enfermedad de estos pacientes y garantizar el acceso a tratamientos avanzados como las terapias génicas.

C0104 ABORDAJE TÉCNICO MULTIDISCIPLINAR: VENTAJAS Y LIMITACIONES EN LA RESOLUCIÓN FINAL DE UN CASO COMPLEJO

LORETO MARTORELL SAMPOL¹, Ana Vega², Jordi Genovés³, Irene Manchón⁴, Antonio Martínez-Montseny⁵, Delia Yubero⁶, Daniel Castillo⁷, Esther Ortega⁸, Luis Alcaraz⁹, M^a Antonia Gonzalez-Ensenyat¹⁰

¹Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, BARCELONA, ESPAÑA

²Unidad medicina Molecular-FPGMX. Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, Galicia, España.

³Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

⁴BIOARRAY, Alicante, España

⁵Genética Clínica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁶Genómica-NGS, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

⁷Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

⁸BIOARRAY, Alicante España,

⁹BIOARRAY, Alicante España

¹⁰Dermatología. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

En los últimos años ha habido un gran avance en el campo de la genética humana, con la incorporación de nuevas tecnologías como NGS y CGH-Arrays, que permiten la detección de un gran número de alteraciones genéticas (SNVs, CNVs) en un solo análisis. Uno de los problemas en el diagnóstico molecular para patologías que cursan con una herencia recesiva, es que solo se detecte una sola variante, quedando pendiente el hallazgo de la segunda mutación, para confirmar el diagnóstico clínico. Este hecho, pone de manifiesto aun ciertas limitaciones, sobretodo a nivel de cobertura y resolución, de estas tecnologías de amplio uso en diagnóstico genético.

El objetivo del estudio es mostrar como el uso de diferentes abordajes técnicos y la inclusión de nuevas plataformas diagnósticas, pueden resolver estos casos sin diagnóstico.

2 Métodos:

Panel de genes dirigidos a ictiosis congénitas recesivas, secuenciación sanger, exoma clínico (TSO-Illumina), análisis microsatelites, LongRange-PCR, CytoScanXON (affymetrix).

3 Resultados:

Paciente con diagnóstico clínico de ARCI (Ictiosis congénita AR), familia no consanguínea, y desde 2015 pendiente de confirmar genéticamente: homocigoto para una mutación puntual en gen ALOX12B, de herencia paterna, y madre sin mutación. Confirmada filiación familiar, descartada UPD paterna y mosaicismo materno. Exoma clínico descarta delección en el gen ALOX12B por vía materna. Poco probable, pero posible mutación de novo en cromosoma materno. 2020: estudio mediante array-exónico (CytoScanXON): detección de una delección de 1077pb afectando parcialmente exón 12 de ALOX12B, y de herencia materna.

4 Conclusiones:

La literatura ha reportado que aprox. 40% de mutaciones intragénicas implicarían 1 o 2 exones. Estas CNVs pequeñas se pueden perder por bajas/deficientes coberturas, o en regiones altamente variables en exomas o WES, así como baja resolución del CGH-array convencional.

Este caso indica que el Array a nivel de exón es una herramienta útil en patologías recesivas cuando solo se detecta una sola mutación.

C0112 ANÁLISIS DEL MOSAICISMO GENÉTICO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA ATENUADA

Víctor Lorca Castellanos¹, Carmen Poves², María Luisa González³, Isabel Díaz⁴, Concepción Alonso⁵, Alejandra Rosell⁶, Ada Esteban-Sánchez⁷, Daniel Rueda-Fernández⁸, Pedro Pérez-Segura⁹, Vanesa García-Barberán¹⁰, Miguel de la Hoya¹¹, Pilar Garre¹²

¹Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. España.

⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

⁵Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de La Princesa, Madrid. España.

⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de La Princesa, Madrid. España.

⁷Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid. España.

⁸Laboratorio de Cáncer Hereditario, Servicio de Bioquímica, i + 12, Hospital 12 de Octubre, Madrid. España.

⁹Servicio de Oncología Médica, Hospital de La Princesa, Madrid. España.

¹⁰Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid.

¹¹Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid. España.

¹²Unidad de Diagnóstico Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, IML, Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.
Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

Fenómenos de mosaicismo en el gen *APC* han sido descritos en casos de poliposis adenomatosa atenuada (PAA) sin antecedentes familiares. Estudios recientes basados en NGS sitúan la tasa de mosaicos en *APC* en un 15-50% de las PAA no explicadas (20-100 adenomas acumulados). La disparidad de estos resultados radica en el bajo tamaño muestral y la estrategia de estudio.

OBJETIVO: Identificación y caracterización de fenómenos de mosaicismo en un grupo de pacientes de PA moderada no explicada y sin antecedentes familiares.

2 Métodos:

Se reclutaron 15 pacientes con más de 40 adenomas detectados antes de los 60 años, o más de 30 antes de los 40 años, y con estudio no informativo para *APC* y *MUTYH*.

Se secuenciaron dos muestras de tejido colónico adenomatoso-adenocarcinomatoso, una de tejido normal y otra de sangre periférica por paciente, utilizando un panel NGS de 15 genes de predisposición al CCR/poliposis. La validación se realizó en tejidos adicionales mediante NGS y/o PCR digital.

3 Resultados:

Ninguno de los pacientes mostró alteraciones candidatas a mosaicos en el análisis de ADN germinal. La secuenciación de muestras somáticas permitió detectar 3 casos con sospecha de mosaicismo en *APC*. El análisis de muestras adicionales confirmó el mosaicismo en un caso.

4 Conclusiones:

El mosaicismo sigue siendo una causa subestimada de PA debido a la sensibilidad limitada de las técnicas convencionales y a una mayor dificultad en la obtención de muestras para su correcto diagnóstico genético.

Los estudios de ADN somático proporcionan un mayor conocimiento sobre la incidencia del mosaicismo. El número de muestras somáticas analizadas por paciente es crítico para su correcta identificación. Estos datos preliminares, junto con los publicados, ponen de manifiesto la idoneidad del estudio somático para la identificación de mosaicos en casos de PA moderada-severa no explicada y sin antecedentes familiares, lo cual permitirá un mejor asesoramiento y manejo clínico de los pacientes.

C0115 EXOMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ABORDAJE HPO VS EXOMA CLÍNICO.

Gracia Fidela Hernández Poveda¹, Ana Cuesta Peredo², María Rosario Abellán Sánchez³, Ana Ruíz Quílez⁴, Jaime Martínez Gandía⁵, Macarena Díaz Giménez⁶, Adela Pozo Giráldez⁷, Arturo Carratalá Calvo⁸

¹Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia., , Valencia, España

²Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

³Fundación Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España,

⁴Fundación Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España,

⁵Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

⁶Fundación Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España

⁷Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España,

⁸Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España,

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación del exoma constituye en la actualidad un estudio coste-efectivo en el abordaje diagnóstico de enfermedades hereditarias con fenotipos heterogéneos y/o solapantes. Esta técnica permite analizar múltiples genes de forma simultánea con posibilidad de reanálisis de los datos en el tiempo y según la evolución clínica del paciente.

Nuestro objetivo es evaluar el rendimiento diagnóstico y la aplicación en un contexto clínico hospitalario del análisis de exoma para el diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedades de origen genético.

2 Métodos:

Análisis de 108 exomas individuales consecutivos realizados en un año: 66 mediante *SureSelect Custom Constitutional Panel 17Mb* y 42 *SureSelectXT Human All Exon V6 [58Mb]* (Agilent Technologies, Inc).

3 Resultados:

Se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas (VP/VPP), compatibles con fenotipo y modo de herencia, en el 14% (n=10/71) de los pacientes analizados mediante exoma dirigido o subpanelado. En los exomas clínicos analizados el rendimiento diagnóstico fue del 24% (n=9/37). Adicionalmente, se obtuvieron variantes de significado incierto (VSI) potencialmente candidatas en el 21% de los exomas dirigidos frente al 68% de los exomas clínicos.

La totalidad de las variantes VP/VPP candidatas se encontraron en genes relacionados con el fenotipo del paciente filtrados mediante términos HPO (*Human Phenotype Ontology*). En 3 de los 37 exomas clínicos analizados (8%), se detectó una VSI potencialmente candidata en genes no seleccionados mediante HPO, gracias a un filtrado adicional de variantes totales de probable efecto patogénico o descritas en bases de datos clínicas, entre otras características.

4 Conclusiones:

La aplicación de algoritmos de análisis que incluyan la revisión de variantes descritas o con probable efecto deletéreo en el resto de genes no seleccionados por términos HPO, puede mejorar el rendimiento diagnóstico, aunque conlleva un mayor tiempo de análisis y el riesgo inherente de hallazgos incidentales.

C0139 VARIANTE P. (VAL198MET) EN EL GEN NLRP3 COMO RESPONSABLE DE SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIOPIRINAS: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Patricia Fernández San José*¹, *Dolores Rey Zamora*², *Alina Boteanu*³, *Matías Morín*⁴, *Verónica Barca Tierno*⁵, *Susana Magariño*⁶, *Mónica Vázquez Díaz*⁷, *Miguel Ángel Moreno Pelayo*⁸

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

²Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

³Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

⁴Servicio de Genética, IRYCIS, Madrid, España

⁵Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

⁶Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

⁷Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

⁸Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Se presenta un caso de criopirinopatía debida a una variante en heterocigosis en el gen *NLRP3* detectada mediante la utilización de secuenciación masiva.

Exposición del caso: mujer de 48 años en seguimiento por sospecha de posible criopirinopatía. Sin antecedentes familiares de interés. Cursa con brotes de 5 días de duración acompañados de fiebre, dolor abdominal, lesiones cutáneas, lesión pruriginosa infraorbitaria y artralgias inflamatorias asociados al frío.

2 Métodos:

Para el estudio de secuenciación masiva en el ADN del probando, se empleó un panel de diseño propio utilizando el kit Nonacus Imegen Inherited Disease IDT que cubre la región exónica, e intrónicas flanqueantes, de 38 genes asociados a Síndromes Autoinflamatorios Hereditarios y un secuenciador masivo MiSeq (Illumina). La clasificación y el estudio de las variantes encontradas se realizó empleando la herramienta Datagenomics (Imegen). La validación de las variantes y el estudio de segregación se realizó mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

El análisis molecular realizado permitió detectar una variante de tipo missense en heterocigosis en el exón 4 del gen *NLRP3*: c.592G>A (NM_001243133.1), p. (Val198Met) (NP_001230062.1). ID (rs121908147) que fue confirmada mediante secuenciación Sanger y segregada en los familiares estudiados hasta el momento.

En la literatura existen discrepancias en la clasificación de esta variante cuando se encuentra presente en pacientes diagnosticados de criopirinopatías debido a su expresividad variable y penetrancia reducida.

4 Conclusiones:

Se ha detectado, en una paciente con CAPS, la variante c.592G>A (NM_001243133.1), p. (Val198Met) (NP_001230062.1). ID (rs121908147), en el exón 4 del gen *NLRP3* cuya presencia en heterocigosis es la responsable de su enfermedad. La caracterización genética ha sido clave para poder realizar un adecuado tratamiento, manejo y consejo genético tanto de la paciente como de sus familiares.

C0146 NUEVOS ENFOQUES PARA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

Cinta Navarro Moreno, Belén García Bohórquez, Ana Rodríguez Muñoz, Mar Balanzá, Elena Aller, Teresa Jaijo, Gema García García, José M. Millán

Grupo de Biología Molecular, Celular y Genómica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Las distrofias hereditarias de retina (DHR) son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la pérdida de visión debida a la disfunción o muerte de fotorreceptores. Las manifestaciones clínicas de las DHR son muy heterogéneas, así como sus causas genéticas. El diagnóstico genético de estas enfermedades es particularmente complejo, ya que se han descrito más de 270 genes relacionados con las diferentes formas de DHR. Por este motivo, los últimos avances en secuenciación de nueva generación son críticos para el correcto diagnóstico de estos pacientes.

2 Métodos:

Nuestra cohorte se compone de 267 pacientes clínicamente diagnosticados de DHR. En la mayoría de ellos se secuenció un panel de genes que incluía 117 genes relacionados con DHR no sindrómicos y 5 regiones intrónicas de los genes *ABCA4*, *OFD1*, *USH2A*, *CEP290* y *PRPF31*, en las que se habían descrito variantes intrónicas profundas causantes de enfermedad. En los 43 pacientes restantes se secuenció un segundo panel actualizado que incluía 114 genes y todas aquellas regiones intrónicas profundas de *ABCA4* y *USH2A* en las que se han descrito variantes patogénicas hasta la fecha.

3 Resultados:

En cuanto al diagnóstico de los pacientes, se resolvieron con éxito 166 (62.2%), en 27 (10.1%) solo se encontró una mutación en un gen con un patrón de herencia autosómica recesiva y en los 74 pacientes restantes (27.7%) no se encontró ninguna variante patogénica candidata. En relación a las variantes encontradas, la secuenciación permitió detectar 208 variantes patogénicas o probablemente patogénicas, 71 de las cuales eran noveles. Además, gracias a la nueva versión del panel se identificaron dos variantes intrónicas profundas en *ABCA4* y *CEP290* previamente descritas como patogénicas, una de ellas en homocigosis.

4 Conclusiones:

El nuevo panel fue clave en la resolución de varios pacientes, evidenciando la necesidad del estudio de las regiones intrónicas profundas como parte del proceso rutinario de diagnóstico genético.

C0178 ANÁLISIS MUTACIONAL Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE 24 FAMILIAS ESPAÑOLAS CON VARIANTES EN GUCY2D

Cristina Rodilla Hernández¹, Almudena Ávila Fernández², Inmaculada Martín Mérida³, Rosa Riveiro Álvarez⁴, María José Trujillo Tiebas⁵, Berta Almoguera Castillo⁶, Ionut Florin Iancu⁷, Cristina Villaverde Montero⁸, Ascensión Giménez Pardo⁹, Miguel Ángel López Martínez¹⁰, Fiona Blanco Kelly¹¹, Blanca García Sandoval¹², Marta Cortón Pérez¹³, Carmen Ayuso García¹⁴

¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

²Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

³Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁴Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁵Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁶Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁷Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁸Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

⁹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

¹⁰Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

¹¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

¹²Departamento de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

¹³Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

¹⁴Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El gen *GUCY2D* codifica para la proteína guanilato ciclasa expresada en los fotorreceptores de la retina. Variantes patogénicas están asociadas a Amaurosis Congénita de Leber (LCA) y distrofia de conos-bastones (DCB). En este trabajo se estudia el espectro mutacional y fenotípico de los pacientes en una cohorte de origen español con variantes en este gen.

2 Métodos:

Se han seleccionado 21 probandus caracterizados con variantes en *GUCY2D* de una cohorte total de 4651 familias españolas con distrofias de retina, identificadas mediante secuenciación Sanger y diferentes estrategias de secuenciación masiva. En 5 casos disponemos de un estudio oftalmológico completo para su caracterización clínica.

3 Resultados:

Entre los probandus estudiados, 13 portan mutaciones dominantes asociadas a DCB y ocho tienen patrón de herencia recesivo, siete asociados a LCA y uno a retinosis pigmentosa de inicio precoz. Las mutaciones dominantes son exclusivamente de tipo *missense*, mientras que las recesivas incluyen también variantes nulas. Las variantes recesivas están acompañadas por otra del mismo tipo (*missense* vs nula) en el otro alelo. Las variantes encontradas en este estudio asociadas a DCB se localizan en los exones 13 y 14 del gen, mientras que las variantes recesivas se distribuyen a lo largo de todo el gen, tal y como ha sido reportado en la literatura. Los pacientes con LCA presentan más frecuentemente nistagmo y ceguera nocturna, mientras la DCB está relacionada más con fotofobia y discromatopsia. Estas diferencias podrán ayudar a establecer una correlación genotipo-fenotipo, así como a la clasificación de las variantes de significado incierto (VUS).

4 Conclusiones:

Los resultados de este estudio amplían el conocimiento de la diversidad fenotípica de *GUCY2D*. La descripción del espectro mutacional asociado a fenotipo aumentan los recursos disponibles para la priorización o reclasificación de VUS.

C0210 NUEVA VARIANTE EN EL GEN *NLR4* QUE SE ASOCIA A AUTOINFLAMACIÓN CON ENTEROCOLITIS INFANTIL

María Antolín Mate¹, Laia Martínez Mitjana², Mireia Lopez Corbeto³, Estefanía Moreno Ruzafa⁴, Jordi Leno Colorado⁵, Desirée Martínez⁶, Leticia Iranzo⁷, Elena García-Arumí⁸, Eduardo Tizzano⁹

¹Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

²Reumatología Pediátrica, Unitat de Malalties Autoinflamatorias, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

³Reumatología Pediátrica, Unitat de Malalties Autoinflamatorias, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁴Reumatología Pediátrica, Unitat de Malalties Autoinflamatorias, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁵Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁶Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁷Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁸Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁹Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

1 Introducción y Objetivos:

La proteína que codifica para el gen *NLR4* es un componente clave del inflamosoma. Su función es detectar proteínas específicas de bacterias y hongos patógenos, promoviendo el ensamblaje del complejo del inflamosoma, que a su vez promueve la activación de caspasa-1, la producción de citocinas y la piroptosis de macrófagos. Mutaciones en este gen se han relacionado con el síndrome autoinflamatorio familiar asociado a *NLR4* y con el síndrome autoinflamatorio de enterocolitis infantil-fiebre periódica. Nuestro objetivo fue establecer el diagnóstico molecular en un paciente varón (edad 15 años) con historia de enterocolitis de inicio neonatal, fiebre periódica y artritis.

2 Métodos:

En muestra de DNA de sangre periférica se analizaron los genes *MEFV*, *MVK*, *TNFRSF1A*, *NOD2*, *NLRP3*, *NLR4*, *NLRP12*, *IL1RN*, *IL6RN*, *PLCG2*, *PSTPIP1*, *CARD14*, *TMEM173*, *PSSMB8*, *LPIN2*, *CECR1* y *TNFAIP3* utilizando un panel

de captura (SeqCap EZ HyperCap, NimbleGen) y secuenciación con un equipo MiSeq (Illumina). Para el análisis bioinformático se utilizaron las herramientas BWA-MEM, GATK y ANNOVAR.

3 Resultados:

Se detectó en heterocigosis la variante c.1015C>G p.(Leu339Val) en el gen *NLRC4*, gen intolerante a las variantes *missense* (z-score=0.977). Esta variante no se ha descrito en bases de datos poblacionales (gnomAD), se localiza en el dominio 'NACHT', en el que la mayoría de variantes *missense* son patogénicas y además, recientemente, se ha descrito un cambio en el mismo codón p.(Leu339Pro) en un individuo con fenotipo de autoinflamación con enterocolitis infantil. Estudios adicionales en los progenitores demostraron que la variante era *de novo*. De acuerdo a las guías del ACMG, la variante se clasifica como patogénica.

4 Conclusiones:

La variante *de novo* c.1015C>G en el gen *NLRC4*, que predice la sustitución del aminoácido leucina por valina en la posición 339 de la proteína, es una variante no descrita que puede asociarse al diagnóstico clínico de autoinflamación con enterocolitis infantil (AIFEV).

C0215 DETERMINACIÓN DE NUEVAS CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE STICKLER

Pilar Méndez Vendrell¹, Sheila Ruiz-Nogales², Ana Wert³, Borja Corcóstequi⁴, Esther Pomares⁵

¹Departamento de Genética, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona

²Departamento de Genética, Fundació de Recerca de l'Institut de Microcirurgia Ocular, Barcelona

³Departamento de oftalmología pediátrica, Instituto de Microcirugía Ocular Barcelona,

⁴Departamento de retina, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona

⁵Departamento de Genética, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Stickler (STL), es un trastorno del tejido conjuntivo caracterizado por anomalías oculares, orofaciales, osteoarticulares y pérdida auditiva de gravedad variable. Hasta la fecha se ha reportado una gran variabilidad inter e intrafamiliar de estas manifestaciones clínicas, existiendo también otros síndromes con solapamiento fenotípico al STL.

El objetivo principal de este estudio es la identificación y caracterización de la causa genética de 25 pacientes afectos del síndrome de Stickler. Con estos hallazgos se han determinado, además, nuevas correlaciones de tipo genotipo-fenotipo y se ha establecido un protocolo de actuación clínica para los casos STL que acudan a valoración oftalmológica y no dispongan aún de un diagnóstico clínico concreto.

2 Métodos:

El diagnóstico genético de estos pacientes se ha llevado a cabo mediante secuenciación masiva de exomas. La identificación de las variantes patogénicas se ha realizado a partir del filtraje de datos obtenidos para un conjunto de más de 10 genes asociados al síndrome de Stickler y otros síndromes fenotípicamente parecidos.

3 Resultados:

A partir de las variantes identificadas se han determinado los genes STL causantes de la patología en esta cohorte de familias españolas, siendo el gen *COL2A1* el candidato mayoritario.

En la mayoría de casos el diagnóstico genético ha permitido confirmar la sospecha clínica de síndrome de Stickler, mientras que en un caso particular este hallazgo a nivel molecular ha sido clave para reclasificar clínicamente al paciente como síndrome de Donnai-Barrow.

4 Conclusiones:

El diagnóstico genético de los casos compatibles con síndrome de Stickler y otros síndromes parecidos se convierte en una pieza clave a la hora de clasificar clínicamente estos pacientes. La identificación de la causa molecular y el

gen responsable en concreto, no solo permite catalogar fenotípicamente al paciente, sino que es determinante para la prognosis y prevención de estos casos.

C0217 CARACTERIZACIÓN DE LOS FENOTIPOS ASOCIADOS AL GEN CRB1 EN LAS DISTROFIAS DE RETINA HEREDITARIAS: AFECTACIÓN MACULAR VS PERIFÉRICA

Sheila Ruiz Nogales¹, Pilar Méndez-Vendrell², Rafael Navarro³, Anniken Burés-Jelstrup⁴, Esther Pomares⁵

¹Departamento de Genética, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona, España

²Departamento de Genética, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona, España

³Departamento de Retina, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona, España

⁴Departamento de Retina, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona, España

⁵Departamento de Genética, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Las distrofias hereditarias de la retina (DR) se caracterizan por la degeneración de los fotorreceptores, conos y bastones, y las células del epitelio pigmentario. Dentro de las DR, las Distrofias Maculares (DM) afectan principalmente la región central de la retina, o mácula, formada mayoritariamente por conos, mientras que la Retinosis Pigmentaria (RP), se asocia a alteraciones en la retina periférica, y afectación principalmente de los bastones.

Hasta la fecha se han descrito más de 300 genes DR, entre los que se incluye el gen *CRB1*. Este candidato, asociado principalmente a la Retinosis Pigmentaria y la Amaurosis Congénita de Leber (LCA), también es responsable de algunos casos de Distrofias Maculares. En este estudio se reportan 15 familias DR con variantes patogénicas identificadas en *CRB1*, y éstas se clasifican en función del fenotipo que desarrollan, permitiendo así ahondar en las correlaciones de tipo genotipo-fenotipo para este candidato DR.

2 Métodos:

Se ha realizado el diagnóstico genético en 15 familias DR. Las edades de aparición de la enfermedad difieren según la patología diagnosticada, siendo la horquilla para la RP de 30-50 años, para la LCA desde el nacimiento hasta los 4 años, y para las DM de 20-30 años.

3 Resultados:

En total se han identificado 9 mutaciones diferentes en el gen *CRB1*, dos muy prevalentes en la cohorte de estudio. Además, otras dos variantes son nuevas, no descritas en la bibliografía científica. El estudio oftalmológico ha permitido clasificar los pacientes según el patrón de afectación de retina y se ha determinado que algunas de las mutaciones se asocian siempre a fenotipos maculares.

4 Conclusiones:

Las variantes identificadas en las 15 familias de origen español diagnosticadas de RP, LCA y DM, han permitido asociar variantes moleculares concretas a fenotipos particulares. A partir de estos datos se podrá inferir la prognosis de nuevos casos DR causados por el gen *CRB1*.

C0219 ORGANIZACIÓN DE UNA RED INTEGRAL DE GENÉTICA ASISTENCIAL EN UNA ENTIDAD DE REFERENCIA DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE CATALUÑA PARA MEJORAR LA ATENCIÓN A LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES GENÉTICAS Y SUS FAMILIARES

María Antonia Llopis¹, Ignacio Blanco², Elena García-Arumí³, Nuria Llecha⁴, Ricard López⁵, María Obón⁶, Teresa Sans⁷, Eduardo Tizzano Ferrari⁸

¹Institut Català de la Salut, Barcelona

²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

⁴Hospital Universitari de Bellvitge

⁵Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

⁶Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

⁷Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; Hospital Verge de la Cinta, Tortosa

⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El sistema sanitario destina una cantidad importante de recursos al diagnóstico de enfermedades genéticas, que hace necesaria la optimización de su utilización y coordinación para favorecer la equidad en el acceso a los servicios asistenciales de genética y la armonización en el manejo clínico. Sin embargo, el diagnóstico y asistencia de enfermedades genéticas requiere a menudo la cooperación entre diferentes centros sanitarios y niveles asistenciales, lo que hace necesaria la creación de circuitos y mecanismos de coordinación para garantizar la mejor atención a los pacientes y sus familiares.

2 Métodos:

Con estas premisas, se ha puesto en marcha una red integrada de atención y seguimiento de pacientes con enfermedades genéticas que, basándose en criterios clínicos y organizativos, facilite que los pacientes y sus familiares reciban el diagnóstico, el asesoramiento, los tratamientos y el seguimiento adecuados. En esta iniciativa participan siete centros hospitalarios con el objetivo de garantizar la equidad en la atención a las enfermedades genéticas en los diferentes territorios de Cataluña.

3 Resultados:

Se están internalizando de forma gradual los estudios genéticos generados por la actividad asistencial de todos los hospitales distribuyendo las pruebas entre los laboratorios que conforman la Red. En cuanto a la parte clínico-asistencial ya se ha empezado a definir el modelo de colaboración mediante la creación de diferentes comités que facilitarán el establecimiento de protocolos comunes asistenciales, la definición de los mecanismos de coordinación y los circuitos de derivación y comunicación con la asistencia primaria y hospitales comarcales.

4 Conclusiones:

Esta iniciativa promueve la interacción de los profesionales de la red con la organización de reuniones clínicas, definición de protocolos comunes, cursos de capacitación y formación y el fomento de la investigación conjunta para la mejor atención y diagnóstico del paciente con enfermedades genéticas.

C0224 IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Mikel Gallego¹, Luis Castaño², Gustavo Pérez de Nanclares³, Ana Belén de la Hoz Rastrollo⁴

¹Servicio Microbiología. Hospital Universitario Cruces; Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Barakaldo. España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia; UPV-EHU; CIBERDEM y CIBERER. Barakaldo. España

³Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Barakaldo. España

⁴Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Barakaldo. España

1 Introducción y Objetivos:

Numerosos estudios demuestran la importancia de la composición microbiana intestinal, en la prevención y progresión de desórdenes metabólicos. La microbiota entérica ejerce importantes funciones metabólicas, influyendo en el sistema inmune, contribuyendo a mantener un correcta homeostasis.

Perturbaciones del equilibrio microbiano, desencadena una disfunción de la mucosa intestinal (disbiosis intestinal), un aumento de la permeabilidad de esta y una mayor translocación de lipopolisacáridos, provocando alteraciones en el sistema inmunológico y generación una inflamación sistémica de baja intensidad, relacionada con diferentes enfermedades crónicas, con efectos en la adiposidad del huésped y resistencia a la insulina.

2 Métodos:

Se estudió la microbiota fecal de controles y pacientes diabéticos, agrupados según el tipo de diabetes y utilizando una nueva herramienta de secuenciación masiva; el panel Ion AmpliSeq Microbiome Health Research Kit. Este panel combina el estudio de la región 16S bacteriana y primers para amplificar secuencias específicas de bacterias relacionadas con desordenes autoinmunes, oncológicos y enfermedades gastrointestinales.

La metodología se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la casa comercial (ThermoFisher Scientific). El análisis bioinformático se realizó con Ion Reporter y los plugins de análisis diseñados para esto.

3 Resultados:

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la cuantificación de *Faecalibacterium prausnitzii* entre los diferentes grupos; tanto en el análisis del gen 16S como con los cebadores específicos. Las diferencias frente a controles fueron significativas para todos los subtipos de diabetes, siendo los diabéticos tipo 2 los que muestran una mayor diferencia.

4 Conclusiones:

El método ha demostrado su validez y robustez en el análisis de la microbiota intestinal, a la hora de dar un perfil taxonómico y sus abundancias relativas. Resulta también muy preciso en la identificación de específica de especies seleccionadas, lo cual acerca este tipo de herramientas a la práctica clínica diaria.

Las diferencias encontradas abren una puerta en la prevención de algunas alteraciones metabólicas como la diabetes.

C0233 MUTATIONAL CHARACTERIZATION OF THE CORO2B GENE AND ITS RELATIONSHIP TO CILIOPATHIES

Carlos López Solarat, Mauro Lago Docampo, Diana Valverde Pérez

University of Vigo, Galicia, Spain

1 Introducción y Objetivos:

CORO2B gene belongs to the coronin protein family, which bind actin and are involved in cellular processes such as cell division, cell migration and movement, vesicle trafficking within the cytosol and phagocytosis. These processes are typically altered in ciliopathies, a group of rare diseases characterized by a malfunction or structure of the cilia. One of these is Bardet-Biedl syndrome (BBS MIM#209900), a multisystem disease whose main symptoms are retinal degeneration, obesity, polydactyly, mental retardation, cryptorchidism, and defects in renal structure and function. It is a very heterogeneous pathology, with 24 causal genes involved to date. Such high genetic heterogeneity cannot fully explain the large inter- and intra-familial phenotypic variability when members of the same family carry the same causal variant(s), suggesting that other mechanisms are involved in the development of the phenotype.

2 Métodos:

Following exome sequencing of two patients with clinical suspicion of BBS and subsequent validation by Sanger sequencing, two new mutations in the CORO2B gene are described that place it as a possible candidate to modulate the phenotype of the BBS. In the present work, a set of 3 mutations (Ala129Val, Leu194Gln and Pro318Leu; two found by sequencing and one more described in VarSome) are functionally characterized by fluorescence study of their subcellular localization and expression levels, as well as their binding capacity by immunoprecipitation.

3 Resultados:

The quantification of the fluorescence emitted by the gene with each of the mutations seems to indicate that the Leu194Gln mutation increases gene expression, whereas the Pro318Leu mutation decreases it.

4 Conclusiones:

Leu194Gln and Pro318Leu mutations in the CORO2B gene may be altering its expression and thus modifying the phenotype of diseases such as ciliopathies.

C0237 RELACIÓN DEL HAPLOTIPO KL-VS DEL GEN KLOTHO CON LOS NIVELES SÉRICOS DE ALFA-KLOTHO EN HOMBRE SANOS FÍSICAMENTE ACTIVOS.

Gurvan Boutin¹, **Tamara Iturriaga**², **Tiffany Lym**³, **Alicia Sosa-Pedreschi**⁴, **Fernanda Salazar-Pérez**⁵, **María Fernández-del-Valle**⁶, **Ignacio Díez-Vega**⁷, **Lara Sánchez-Barroso**⁸, **Silvia Burgos**⁹, **Olga Barcelo-Guido**¹⁰, **Margarita Pérez**¹¹, **Catalina Santiago Dorrego**¹², **Thomas Yvert**¹³

¹Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

²Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

³Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

⁴Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

⁵Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

⁶Southern Illinois University Edwardsville, USA

⁷Fac. Ciencias de la Salud, Universidad de León, Ponferrada, España

⁸Fac. Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

⁹Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

¹⁰Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

¹¹Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

¹²Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

¹³Fac. Ciencias Actividad Física, Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, España

1 Introducción y Objetivos:

La proteína alfa-Klotho se ha relacionado con distintas patologías, principalmente con las que la desregulación de la homeostasis de calcio o fósforo, de la inflamación, del estrés oxidativo o el descontrole del ciclo celular son signos característicos. En el gen que codifica para esta proteína, gen *KLOTHO*, se ha descrito un haplotipo formado por un bloque de seis SNPs en desequilibrio de ligamiento denominado KL-VS. Esta variante se ha relacionado con una mayor secreción de alfa-Klotho y podría alterar la actividad catalítica de la proteína. El objetivo del trabajo fue determinar si existe asociación entre el haplotipo KL-VS y los niveles séricos de alfa-Klotho en hombres sanos físicamente activos.

2 Métodos:

Se analizaron el polimorfismo KL-VS de *KLOTHO* y los niveles séricos de alfa-Klotho en 37 hombres sanos físicamente activos. Además, se recogieron otros datos como la edad, el VO_{2max} , el IMC, y otras variables de composición corporal: VATa, BAI, ASM.

3 Resultados:

La edad media fue 31.78 ± 8.87 años, el VO_{2max} 57.51 ± 4.66 mL/kg/min y su IMC, VATa, BAI y ASM 22.75 ± 2.39 kg/m², 58.53 ± 27.95 cm², $19.43 \pm 3.97\%$, 8.07 ± 0.67 kg, respectivamente. El haplotipo se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg. Las frecuencias genotípicas fueron 81.1% para Wt/Wt y 18.9% para Wt/VS, y las frecuencias alélicas 91% para el alelo Wt y 9% para el alelo VS. Los niveles medios de alfa-Klotho en sangre fueron de 1112.24 ± 504.24 pg/mL. No se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de alfa-Klotho y los genotipos del haplotipo KL-VS del gen *KLOTHO*.

4 Conclusiones:

Los niveles séricos de alfa-Klotho no se relacionan con el haplotipo KL-VS del gen *KLOTHO* en hombres sanos con alta condición física y composición corporal saludable.

Abreviaturas: IMC: índice masa corporal; BAI: porcentaje grasa total; ASM: índice masa muscular de extremidades; VATa: Área grasa visceral; VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; Wt: Wild type.

Bibliografía: PMIDs: 29247834; 24813892; 11792841

C0244 RENALTUBE. PORTAL ONLINE SOBRE TUBULOPATÍAS PRIMARIAS

Helena Gil Peña¹, Fernando Santos Rodríguez², Leire Madariaga Domínguez³, Luis Antonio Castaño González⁴, Gema Ariceta Iraola⁵, Anna Meseguer Navarro⁶, Félix Claverie Martín⁷, Víctor Manuel García Nieto⁸

¹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

³Hospital Universitario Cruces, Baracaldo

⁴Hospital Universitario Cruces, Baracaldo

⁵Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

⁶Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

⁷Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

⁸Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

1 Introducción y Objetivos:

RenalTube (www.renaltube.com) es una base de datos internacional multicéntrica destinada a facilitar el diagnóstico clínico-genético y el seguimiento de pacientes con tubulopatías primarias.

2 Métodos:

Desde su lanzamiento en 2009, el mantenimiento y gestión de RenalTube se ha financiado ininterrumpidamente a través de proyectos competitivos de investigación en salud del ISCIII. La base de datos de RenalTube contiene información sobre las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y seguimientos anuales de pacientes con un diagnóstico clínico de las siguientes tubulopatías primarias: acidosis tubular renal distal, síndromes de Gitelman, Bartter y Lowe, enfermedad de Dent, hipomagnesemia dominante e hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, diabetes insípida nefrogénica, raquitismos hipofosfatémicos, anomalías del receptor sensible al calcio e hipouricemia renal. La búsqueda de las variantes genéticas subyacentes se realiza mediante secuenciación dirigida, paneles génicos o exomas clínicos.

3 Resultados:

Aproximadamente 750 médicos y profesionales biomédicos de varios países están registrados y se han inscrito 760 pacientes (396 hombres). Las tubulopatías más prevalentes son los síndromes de Bartter y Gitelman seguidos de cerca por los raquitismos hipofosfatémicos y la acidosis tubular renal distal. Se ha logrado la confirmación del diagnóstico genético en el 60% de los pacientes. Hasta el momento, la explotación científica de la información derivada de RenalTube ha dado lugar a 17 publicaciones incluidas en PubMed y numerosas presentaciones en congresos nacionales e internacionales.

4 Conclusiones:

Después de casi 12 años, RenalTube se ha convertido en un esfuerzo exitoso para mejorar el diagnóstico de pacientes con trastornos tubulares primarios y promover la difusión de datos científicos novedosos y originales en este campo. Es particularmente necesario el desarrollo de estudios colaborativos para un mejor conocimiento de las enfermedades renales raras.

C0258 IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS ASOCIADAS A DIABETES MONOGÉNICA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA EN PACIENTES CON MODY X.

Juan Miguel Gómez Zumaquero¹, Ana Lago-Sampedro², María Jesús Pinto-Medel³, Ignacio Ruiz García⁴, María del Carmen Benito López⁵, Natalia Colomo Rodríguez⁶, Marta Dominguez-López⁷, Rosario Vallejo Mora⁸, Diego Lozano Peral⁹, María Soledad Ruiz de Adana¹⁰

¹IBIMA. ECAI de Genómica. .Málaga, España CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas)

²IBIMA. ECAI de Genómica. .Málaga, España CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas)

³IBIMA. ECAI de Genómica. .Málaga, España

⁴Unidad de Diabetes .UGC de Endocrinología y nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

⁵UGC de Genética. Hospital Regional Universitario de Málaga.

⁶Unidad de Diabetes .UGC de Endocrinología y nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

⁷Unidad de Diabetes .UGC de Endocrinología y nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.,

⁸Unidad de Diabetes .UGC de Endocrinología y nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.,

⁹Universidad de Málaga.Centro de Supercomputación y Bioinnovación - Unidad Genómica.

¹⁰Unidad de Diabetes .UGC de Endocrinología y nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.,

1 Introducción y Objetivos:

La diabetes monogénica representa aproximadamente el 1-2% de todos los casos de diabetes. Su diagnóstico genético es importante pues supone cambios terapéuticos, pronósticos significativos e implicaciones para otros miembros de la familia. Unos 14 genes están estrechamente relacionados con la aparición del fenotipo MODY, aunque aún existe una alta prevalencia de casos sin diagnóstico genético denominados MODY-X.

Identificar variantes patogénicas utilizando tecnología tNGS con un panel de 32 genes en pacientes con sospecha clínica de diabetes monogénica y previamente un estudio negativo en los genes más frecuentemente implicados en este tipo de diabetes (**HNF1A, GCK, HNF1B, HNF4A, INSR y Mitocondrial**) utilizando tecnología Sanger.

2 Métodos:

De un total de 106 pacientes con fenotipo característico de diabetes monogénicas se han estudiado las muestras de 41 pacientes con estudios negativos utilizando tecnología Sanger para **HNF1A, GCK, HNF1B, HNF4A, INSR y diabetes mitocondrial (41/106)**

Se utilizó tNGS mediante un panel que explora 32 genes de diabetes monogénicas. La patogenicidad de las variantes identificadas se evaluó siguiendo directrices ACMG-AMP. Las variantes patogénicas encontradas se confirmaron mediante secuenciación de Sanger.

Resultados : De los 106 sujetos estudiados mediante tecnología SANGER, en 65 sujetos (61%) se encontraron variantes patogénicas en algunos de los genes más frecuentemente implicados (**HNF1A, GCK, HNF1B, HNF4A e INSR**) quedando **41 (39 % casos)** como **MODY X**.

3 Resultados:

De 106 sujetos estudiados mediante tecnología SANGER, 65 sujetos (61%) presentaron variantes patogénicas en algunos de los genes más frecuentemente implicados (**HNF1A, GCK, HNF1B, HNF4A e INSR**) quedando 41 (39 % casos) como **MODY X** de los que se diagnosticaron 15 pacientes por tNGS.

4 Conclusiones:

Se ha conseguido un incremento del 14 % en el rendimiento de diagnóstico genético con tNGS respecto a la tecnología Sanger con menores costes en un escenario de medicina personalizada de precisión aplicada a la diabetes.

C0264 IMPLICACIÓN DEL POLIMORFISMO POLYQ DEL RECEPTOR ANDROGÉNICO EN LA GRAVEDAD DE LA COVID-19 EN VARONES

Rosario Lopez Rodriguez¹, Javier Ruiz-Hornillos², Marta Cortón³, Berta Almoquera⁴, Pablo Minguez⁵, María Elena Pérez-Tomás⁶, María Barreda-Sánchez⁷, Esther Mancebo⁸, Lorena Ondo⁹, Andrea Martínez-Ramas¹⁰, Lidia Fernández Caballero¹¹, Estela Paz-Artal¹², Encarna Guillen Navarro¹³, Carmen Ayuso¹⁴

¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

²Servicio de Alergología, Hospital Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España; Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

³Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

⁴Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

⁵Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

⁶Sección de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia (IMIB-Arrixaca, UMU), Murcia, España

⁷Sección de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia (IMIB-Arrixaca, UMU), Murcia, España. Facultad de Ci

⁸Departamento de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

⁹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España.

¹⁰Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) Madrid, España.

¹¹Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) Madrid, España.

¹²Departamento de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España. Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Universidad Complutense de Madrid, Ma

¹³Sección de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia (IMIB-Arrixaca, UMU), Murcia, España. Centro de Inves

¹⁴Departamento de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

Numerosas evidencias indican diferencias en la gravedad de la infección por el virus Sars-CoV2 (COVID-19) entre sexos, con un pronóstico menos favorable en los hombres en términos de hospitalización, gravedad y mortalidad. Se han propuesto diferentes mecanismos biológicos para explicar estas diferencias, como la respuesta inmune diferencial entre sexos, las hormonas sexuales o factores genéticos (Wray S, Arrowsmith S. *Front Physiol* 2021). El polimorfismo polyQ en el gen del receptor androgénico (RA) en el cromosoma X se ha descrito recientemente como un biomarcador genético de gravedad de COVID-19 (Baldassarri M, et al. *EBioMedicine* 2021). Nuestro objetivo es analizar la implicación del polimorfismo polyQ en la gravedad de la COVID-19.

2 Métodos:

Se seleccionaron 1441 pacientes varones de la cohorte STOP_Coronavirus procedentes de 4 hospitales españoles. Los pacientes se clasificaron según su gravedad en cuatro categorías (oligosintomáticos, hospitalizados, críticos y exitus). La etnia genética se determinó mediante análisis de componentes principales. La asociación estadística entre el genotipo del polimorfismo polyQ del RA y la gravedad de la COVID-19 se evaluó mediante la prueba Chi².

3 Resultados:

Los pacientes incluidos eran mayoritariamente de origen europeo (n=1065) y tenían una edad media de 61,7±16,2 años. El 19% presentaron síntomas leves, el 57,1% fue hospitalizado, el 14,6% ingresó en UCI/similar con soporte respiratorio (ventilación mecánica no-invasiva, invasiva y/o cánulas de alto flujo) y el 9,3% de los pacientes fallecieron. La media de repeticiones CAG del polimorfismo polyQ del RA fue de 22 (±3). La distribución de los alelos,

codificada como alelos cortos (≤ 22) o largos (≥ 23), no mostró diferencias significativas entre las distintas categorías de gravedad ($p > 0,05$).

4 Conclusiones:

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no apoyan el papel de este polimorfismo como biomarcador de la gravedad del COVID-19.

Financiación: ISCIII (COV20/00181) cofinanciado por FEDER, Estrella de Levante y Colabora Mujer

C0270 UTILIDAD CLÍNICA DE UN PANEL DE NEXT GENERATION SEQUENCING, NGS, PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPOACUSIA DE ORIGEN GENÉTICO

Teresa Imizcoz Fabra¹, Carlos Prieto², Eva Cañada-Higueras³, Patricia Cueto⁴, Raquel Manrique⁵, Alicia Huarte⁶, Gorka Alkorta-Aranburu⁷, Manuel Manrique⁸, Ana Patiño-García⁹

¹CIMA LAB Diagnostics - Universidad de Navarra, Pamplona, España

²Departamento Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

³Genológica, Málaga, España

⁴Dreamgenics, Oviedo, España

⁵Departamento Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra Pamplona, España

⁶Departamento Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra Pamplona, España

⁷CIMA LAB Diagnostics - Universidad de Navarra, Pamplona, España

⁸Departamento Otorrinolaringología, Clínica Universidad de Navarra Pamplona, España

⁹CIMA LAB Diagnostics - Unidad de Genómica Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

1 Introducción y Objetivos:

Más de la mitad de los casos de hipoacusia del recién nacido tienen origen genético, con más de 100 genes potenciales involucrados, dificultando el diagnóstico molecular de este grupo heterogéneo de rasgo y síndromes. El objetivo es estudiar la utilidad clínica de un panel de NGS que permite identificar variantes en 179 genes relacionados con hipoacusia.

2 Métodos:

Se han secuenciado 179 genes nucleares y mitocondriales asociados con hipoacusia mediante un panel de captura (SureSelect, Agilent) y secuenciación Illumina (MiSeq), a partir de ADN extraído de sangre periférica de 153 pacientes con diferentes tipos, aislados y sindrómicos, de hipoacusia. Las variantes (SNVs, indels y CNVs) identificadas, han sido interpretadas siguiendo los criterios de la *American College of Medical Genetics and Genomics*.

3 Resultados:

Se ha identificado la causa genética de la hipoacusia en el 33% de los individuos, siendo la más frecuente la presencia de alteraciones en el gen *GJB2* (42%), seguido de *OTOF* (14%), genes relacionados con Síndrome de Waardenburg (10%), *MYO7A* (8%), *MYO15A* (6%), *SLC26A4* (6%) y *TMPRSS3* (4%), entre otros.

El 81% de las variantes causales identificadas eran SNV (*Single Nucleotide Variants*), 15% eran indels y 4% CNVs (*Copy Number Variants*).

El 11% de los individuos estudiados eran portadores de una alteración patogénica y de un segundo evento clasificado como variante de significado clínico incierto (VOUS).

4 Conclusiones:

Es importante la implementación de herramientas genómicas que universalicen el diagnóstico genómico de la hipoacusia, incluyendo en su diseño genes menos frecuentes y que permitan la identificación de variantes estructurales como CNVs.

El seguimiento familiar de los casos sin un diagnóstico de certeza (66%), la realización de estudios complementarios (bioquímicos y de imagen) y la posibilidad de realizar un estudio de segregación de las variantes y su correlación con el fenotipo permitirá esclarecer su patogenicidad y su contribución a la hipoacusia de estos pacientes.

C0304 CATARATA PULVERENTA POR DELECIÓN HETEROCIGOTA DEL GEN MIP COMPLETO

Veronica Seidel¹, Cristina Andrés Zayas², Blanca Domingo Gordo³, Ismael Buño Borde⁴, Julia Suárez González⁵

¹HGU Gregorio Marañón, Madrid, España

²Unidad de Genómica, HGU Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

³Servicio de Oftalmología, HCU San Carlos, Madrid, España

⁴Unidad de Genómica, HGU Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Fac Medicina, UCM, Madrid, España

⁵Genética Clínica, Servicio Pediatría Unidad de Genómica, HGU Gregorio Marañón/ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La catarata familiar es una entidad clínica y genéticamente heterogénea. Actualmente se conocen unos 50 genes relacionados con catarata aislada. Las tecnologías de secuenciación masiva ayudan a definir con precisión la base molecular de enfermedades hereditarias.

Presentamos una familia con opacidades pulverentas de cristalino en tres generaciones. El caso índice es un niño de 10 años en quien se detectaron recientemente opacidades en cristalino sin afectación visual durante su seguimiento oftalmológico por hipermetropía alta. Su madre de 46 años y su hermana de 13 presentaron las mismas opacidades. La abuela materna había sido operada de catarata bilateral a los 50 años.

2 Métodos:

Se procedió a la preparación de librerías con el kit Clinical Exome Solution (Sophia Genetics). Se empleó secuenciación masiva paired-end 2x151 (NextSeq; Illumina). Para el análisis bioinformático se utilizó la plataforma SOPHiA DDM™.

3 Resultados:

Se estudiaron 19 genes asociados a *catarata pulverenta*. No se detectaron variantes puntuales patogénicas o probablemente patogénicas. El estudio de CNV detectó una delección en heterocigosis del gen *MIP* completo (GRCh37.p13 12:56,843,286-56,862,950). No se dispone de una técnica de biología molecular complementaria para confirmar estos hallazgos. Se estudió a la madre con la misma técnica identificándose también en ella la delección en heterocigosis del gen *MIP* completo.

4 Conclusiones:

Se identificó una delección heterocigota del gen *MIP* completo como la causa de catarata / opacidades pulverentas en cristalino en esta familia. Alteraciones heterocigotas en este gen son una causa conocida de catarata autosómica dominante, pulverulenta y de otros tipos (OMIM #615274). Sin embargo, hasta la fecha no han sido reportadas en la literatura delecciones parciales o del gen completo.

El empleo de técnicas de secuenciación masiva junto con la aplicación de un pipeline bioinformático adecuado para la detección de CNV es una estrategia útil para mejorar el diagnóstico molecular y el manejo clínico de las familias.

C0313 HALLAZGO INCIDENTAL EN UN ESTUDIO GENÉTICO DE CÁNCER HEREDITARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

ANA BELEN GARCIA RUANO¹, ANTONIO MARTINEZ CAÑAMERO², MARIA DE LOS ANGELES ZAFRA DELGADO³, RAMON COCA ZUÑIGA⁴, ESTHER SUSANA OCAÑA PEREZ⁵

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAEN, JAEN, ESPAÑA

²HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAEN

³HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAEN

⁴HOSPITAL PUBLICO COMARCAL DE BAZA

⁵HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAEN

1 Introducción y Objetivos:

Los hallazgos incidentales (HI) derivados del estudio del exoma de un paciente suponen un desafío ético para el genetista ya que se crea la posibilidad de intervenir de manera preventiva o terapéutica en la salud del individuo, así como en la repercusión de su vida reproductiva. Entre los factores que tendremos en cuenta para decidir si debemos informar sobre un HI detectado destacan el tipo de HI obtenido, el estado de salud y la voluntad de cada participante respecto a ser informado.

A lo largo de esta comunicación detallaremos nuestra manera de proceder ante el encuentro de un HI encontrado en el estudio genético de cáncer hereditario.

2 Métodos:

Extracción de ADN a partir de sangre total y análisis de la misma mediante secuenciación masiva (NGS) de un conjunto de 20 genes relacionados con el cáncer hereditario que ampliamos con los genes relacionados con el Síndrome de Crozon por estar la paciente diagnosticada del mismo.

3 Resultados:

No detectamos ninguna variante patogénica ni posiblemente patogénica en el estudio genético de cáncer hereditario. Sin embargo, identificamos una variante incidental de interés, c.799T>C, en el gen FGFR2 que resultó ser patogénica y donde se reemplaza una serina con una prolina en el codón 267 (p.Ser267Pro)

4 Conclusiones:

Hemos hallado un resultado positivo inesperado no relacionado con el diagnóstico primario, es decir, con la sintomatología por la que se solicita el estudio. Esta variante patogénica en el gen FGFR2 se ha asociado al Síndrome de Crozon, diagnóstico que ya tenía hecho nuestra paciente por lo que decidimos informar sobre este HI, pero asociándolo al Síndrome de Saethre-Chotzen que fenotípicamente es similar al Síndrome de Crozon, pero que, además, presenta un elevado riesgo de padecer cáncer de mama como es el caso que nos concierne.

C0337 IMPACTO DEL TAMAÑO RELATIVO DE TELÓMEROS EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2

Ana Virseda Berdices¹, Leyre Concostrina Martínez², Pablo Ryan³, Oscar Martínez González⁴, Rafael Blancas Gómez Casero⁵, Felipe Pérez-García⁶, María Martín Vicente⁷, Oscar Brochado Kith⁸, Natalia Blanca López⁹, Carolina Vilches¹⁰, D. Alonso Menchén¹¹, Francisco Yago Camiña Ceballos¹², Salvador Resino¹³, María Ángeles Jiménez Sousa¹⁴, Amanda Fernández Rodríguez¹⁵

¹Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

²Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

⁴Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, España.

⁵Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, España.

⁶Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

⁷Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

⁸Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

⁹Departamento de Alergología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

¹⁰Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

¹¹Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

¹²Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

¹³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

¹⁴Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

¹⁵Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España.

1 Introducción y Objetivos:

Una edad avanzada se asocia con gravedad y alta mortalidad en COVID-19. La senescencia celular desencadenada durante el envejecimiento implica un acortamiento de los telómeros, secuencias repetidas que protegen el final de los cromosomas. El acortamiento telomérico se asocia con mayor riesgo de infecciones. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre la longitud relativa del telómero (LRT) en sangre total con la mortalidad de COVID-19, considerando el efecto de covariables como el género y comorbilidades.

2 Métodos:

La longitud de telómero relativa se cuantificó mediante PCR cuantitativa a tiempo real multiplex monocromática (MMqPCR) en sangre total de 608 pacientes, 75 fallecieron por COVID-19 y 533 sobrevivieron. Las muestras fueron recogidas en un periodo máximo de 20 días desde el diagnóstico/hospitalización por COVID-19. Se analizó la asociación con mortalidad mediante un Modelo Lineal Generalizado (GLM) con distribución binomial y regresión de Cox, ajustando por las covariables más relevantes de los pacientes.

3 Resultados:

En mujeres, especialmente mayores de 65, una LRT disminuida se asoció con un mayor riesgo de fallecer por COVID-19 a los 30 días (Hazard Ratio ajustado (aHR)=0.22, p=0.026) y a los 90 días (aHR=0.19, p=0.011). En pacientes graves, también se encontró una asociación significativa de una menor LRT con una mayor mortalidad por COVID-19 tanto a los 30 (aHR=0.28; p=0.015) como a los 90 días (aHR=0.23; p=0.005). La LRT tiene potencial como predictor de muerte y agravamiento de la enfermedad.

4 Conclusiones:

Una LRT más baja se asoció con mayor riesgo de morir de COVID-19 en mujeres y, especialmente, en mujeres mayores de 65. Este hallazgo sugiere que la LRT está relacionada con la mortalidad por COVID-19 y podría ser un potencial predictor para gravedad y mortalidad.

C0338 UTILIDAD DEL EXOMA EN EL ESTUDIO DE SÍNDROMES RELACIONADOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Ana Rodríguez Valle, M^a Dolores Miramar Gallart, José Cuenca Alcocel, Silvia Izquierdo Alvarez, Ricardo González Tarancón, Blanca Ferrer Giménez, Pilar Eguizabal Junquer

Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

1 Introducción y Objetivos:

Entre los síndromes relacionados con fibrosis quística (CFTR-RD) se incluyen la agenesia de conductos deferentes, la pancreatitis crónica idiopática y las bronquiectasias. Aproximadamente el 50% de los casos de bronquiectasias se asocian con patologías subyacentes como fibrosis quística, infecciones en la infancia, aspergilosis alérgica broncopulmonar, defectos inmunes, discinesia ciliar primaria, aspiración de sustancias irritantes, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conectivo. Se ha identificado al menos una variante patogénica en el gen *CFTR* en el 10-50% de las series de casos publicadas de pacientes con bronquiectasias.

En los últimos años se han desarrollado fármacos para el tratamiento de la fibrosis quística dirigidos a variantes específicas del gen *CFTR*, que además presentan variabilidad en la respuesta en función de la presencia de variantes en otros genes, con aplicación para la farmacogenómica y la medicina personalizada. El objetivo de este estudio ha

sido el diagnóstico de un caso *CFTR*-RD mediante análisis de exoma, que ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de casos complejos o no diagnosticados a través de otras metodologías.

2 Métodos:

Paciente de 17 años con sospecha inicial de discinesia ciliar primaria. Cuadro clínico de bronquiectasias difusas. Estudio genético realizado: exoma clínico y estudio de segregación en progenitores mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Se ha identificado la presencia de un alelo complejo c.[1727G>C;2002C>T] (G576A;R668C) en el gen *CFTR* (NM_000492.3). La presencia de este alelo complejo se ha descrito en pacientes con fibrosis quística atípica y bronquiectasias. Adicionalmente se ha identificado la variante c.1910G>A (p.Ser637Asn) en el gen *SLC26A9* (NM_134325.2). Variantes de este gen se han asociado con bronquiectasias y variantes en heterocigosis en *CFTR* en presencia de variantes en heterocigosis en *SLC26A9* pueden potenciar el riesgo de desarrollar *CFTR*-RD.

4 Conclusiones:

El estudio mediante exoma de pacientes en el espectro *CFTR*-RD puede contribuir a aumentar el rendimiento y la precisión diagnóstica.

C0377 VARIANTES ASOCIADAS A CAVERNOMATOSIS CEREBRAL FAMILIAR EN 24 FAMILIAS ESPAÑOLAS

M^a Carmen Martínez Romero¹, Lidia Rodríguez-Peña², Ana Teresa Serrano-Antón³, María Juliana Ballesta-Martínez⁴, Vanesa López-González⁵, María José Sanchez-Soler⁶, Pablo Carbonell-Meseguer⁷, Guillermo, Golver-López⁸, Liliana Galbis-Martínez⁹, Encarna Guillén-Navarro¹⁰

¹1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. UCAM-Universidad Católica de Murcia. 3. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

²Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

³1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁴1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. UCAM- Universidad Católica de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁵1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UMU-Universidad de Murcia. 3. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁶1. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. UCAM- Universidad Católica de Murcia. 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁷1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁸1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

⁹1. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 3. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

¹⁰1. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. UMU-Universidad de Murcia. 3. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). 4. CIBERER, ISCIII, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La Cavernomatosis Cerebral Familiar (CCF)(ORPHA:221061) es una entidad poco frecuente, con prevalencia entre 1/ 5.000 -10.000, que conlleva el desarrollo de malformaciones venosas capilares (cavernomas). Los síntomas incluyen crisis epilépticas, cefaleas inespecíficas, déficits neurológicos focales transitorios o progresivos y hemorragias cerebrales. Se han encontrado tres genes relacionados: KRIT1, CCM2 y PDCD10, todos ellos con patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia incompleta. Revisamos 24 familias recibidas en la unidad de genética en el periodo Enero 2019- Marzo 2021.

2 Métodos:

Estudio molecular de los genes implicados mediante NGS, panel de captura de diseño específico (SureSelectQXT®Agilent) y secuenciación en plataforma Illumina (MiSeq). Las variaciones en el número de copias (CNV) se evaluaron con el kit MLPA- P130-A4/P131-B1 CCM.

3 Resultados:

La media de edad de los casos índices fue de 40 años, 14 varones y 10 mujeres. La distribución de variantes patogénicas por genes fue: KRIT1, 75% (88,9% casos detectados por secuenciación vs un caso de delección completa del gen), CCM2, 16,7% (50% alteraciones en la secuenciación vs un caso de delecciones exones 4-5) y PDCD10, 8,3% (un caso con delección completa de este gen).

Se identificaron 11 variantes patogénicas diferentes (5 nuevas /6 publicadas en HGMD®2020.4) mayoritariamente privadas y dos casos con una variante de significado clínico incierto (VSCI).

Los signos clínicos presentes en los casos de CCF confirmados molecularmente incluyen: cefaleas inespecíficas 25%, crisis epilépticas 25%, déficits neurológico focal 33,3% y hemorragias cerebrales 41,6%; siendo el número medio de lesiones cavernomatosas mayor en este grupo que en el grupo sin confirmación molecular (4,1% vs 1,1%).

4 Conclusiones:

1. Se observa alta heterogeneidad alélica siendo KRIT1 el gen prioritario.
2. Los signos clínicos más frecuentes indicativos de CCF son la hemorragia cerebral y la presencia de >4 cavernomas.
3. La confirmación molecular permite una atención clínica dirigida y un asesoramiento genético familiar adecuado.

C0378 ENFERMEDAD DE PAGET ASOCIADO A TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

DANIEL MARTÍNEZ JIMÉNEZ¹, Laia Gifre Sala², **Belén García Jiménez**³, Andrea Ros Peña⁴, Jaume Guitart Hormigo⁵, Elisabeth Castellanos Pérez⁶, Adela Cisneros Sala⁷, Ignacio Blanco Guillermo⁸

¹SERVICIO GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL, BADALONA, ESPAÑA

²Servicio de Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

³Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁴Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁵Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁶Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁷Institut Català de Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁸Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

1 Introducción y Objetivos:

La enfermedad de Paget (EP) es una de las enfermedades óseas más frecuentes (después de la artrosis), donde se genera un desequilibrio en el metabolismo óseo favoreciendo la actividad osteoclástica. La etiopatogenia de esta enfermedad no está bien definida, estando implicados tanto factores ambientales como genéticos, incluyendo formas familiares.

2 Métodos:

Presentamos un paciente varón de 46 años asiático, diagnosticado a los 45 años de enfermedad de Paget poliostótica con tumoración de células gigantes (TCG) en D6-D9 causándole paraparesia asimétrica secundaria con importante atrofia bilateral en miembros inferiores.

Como antecedentes familiares, destaca una hija de 18 años con hiperfosfatasa y episodios de gastralgia-diarrea sin etiología justificable.

3 Resultados:

Se realiza exoma clínico, detectando una variante en el gen *PFN1* (NM_005022.3:c.318 dupT (p.Asp107*)) clasificada como patogénica. Esta variante genética podría explicar la clínica del paciente y sus manifestaciones clínicas.

4 Conclusiones:

La variabilidad fenotípica en la EP parece estar asociada a la alteración genética subyacente. Se han descrito diferentes genes asociados a una predisposición de EP, siendo el más prevalente el gen *SQSTM1* (asociado también a la demencia frontotemporal). Recientemente se han descrito la implicación del gen *PFN1* en varias familias con EP y TCG (1) u osteosarcoma (2), alteraciones somáticas en el gen *PFN1* asociado a la oncogénesis y variantes *missense* en el gen *PFN1* en la línea germinal que aumentan el riesgo a padecer Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (3). Actualmente se desconoce la etiología del aumento de riesgo tumoral óseo al afectar la línea germinal del gen *PFN1*. Para realizar un asesoramiento genético apropiado, es también importante conocer si los pacientes con EP asociada al gen *PFN1* presenta un mayor riesgo a desarrollar ELA. Remarcamos la importancia de incluir el gen *PFN1* en el estudio de la EP, principalmente si se asocia a patología ósea maligna.

C0384 EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPOACUSIA

Bárbara Fernández Garoz, Saturnino Santos Santos, Margarita Bartolomé Benito, Azucena Lloris Romero-Salazar, Marta Rodríguez Anzules, Enrique Guillén Losada, Nelmar Valentina Ortiz Cabrera

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Aproximadamente el 80% de las hipoacusias congénitas se deben a causas genéticas, estando descritos más de 110 genes responsables. Se realizó un análisis retrospectivo desde el año 2018 de las hipoacusias derivadas a la consulta de Genética Clínica de un hospital pediátrico para analizar el tiempo de diagnóstico y el uso de los recursos económicos en función de la rentabilidad diagnóstica obtenida hasta junio del 2021.

2 Métodos:

Hasta este momento, como algoritmo diagnóstico se realizaba primero la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) para hipoacusias congénitas. Si esta prueba no fuese concluyente o es negativa y la sospecha diagnóstica es elevada, se ampliaba el estudio realizando la secuenciación del exoma clínico dirigido a un panel de genes relacionados con la hipoacusia.

3 Resultados:

De 60 pacientes derivados a la consulta de Genética Clínica con sospecha de hipoacusia congénita durante el período de estudio, se ha obtenido un diagnóstico genético en 14 de los casos (23%). De éstos, el 71% (10/14) de los pacientes presentaban mutaciones en el gen *GJB2*. El resto de pacientes (4/10) se diagnosticaron de hipoacusias congénitas debidas a distintos genes, todos ellos obtenidos mediante estudio del exoma tras obtener un MLPA negativo.

4 Conclusiones:

Como está descrito en la literatura, en nuestra cohorte de pacientes la causa más común de hipoacusia es la alteración de *GJB2*, que causa hipoacusia no sindrómica autosómica recesiva de moderada a profunda. Debido a

estos resultados se decide cambiar el algoritmo diagnóstico para realizar la secuenciación del gen *GJB2* como primer estudio, reduciendo el tiempo de diagnóstico y los recursos económicos utilizados para ello.

C0391 EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL EXOMA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.

MARIA NOELIA SECO MORO¹, María Teresa Darnaude Ortíz², Aranzazu Díaz de Bustamante³, Juan Francisco Quesada Espinosa⁴, María Teresa Sánchez Calvin⁵, Patricia Ramos González⁶

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES, , MÓSTOLES, ESPAÑA

²Genética, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

³Genética, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

⁴Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁵Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

⁶Genética, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Numerosas patologías de origen genético no han podido diagnosticarse con los análisis disponibles anteriormente. La aparición de técnicas de NGS, y en concreto el análisis de exoma completo (WES), permiten secuenciar simultáneamente multitud de genes y conseguir un rápido aumento de diagnósticos etiológicos y conocimiento de genes asociados a distintas patologías.

El objetivo de este trabajo fue valorar la rentabilidad diagnóstica del WES en el ámbito clínico.

2 Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de estudios WES realizados de 04/2019 a 04/2021.

Se calculó el rendimiento diagnóstico global (RDG) y por servicio solicitante.

Se recogió información clínica de la historia y familiar y el consentimiento informado de cada paciente.

Las muestras fueron secuenciadas en un NextSeq550, procesadas bioinformáticamente con un pipeline propio y la priorización de variantes se realizó con paneles de genes virtuales o términos HPO, considerando en cuadro clínico del paciente.

3 Resultados:

Estudiamos 278 casos. La mayoría procedentes de neuropediatría (71), cardiología (70), neurología (46) y endocrinología (24).

El RDG fue del 22.8%. Fueron diagnosticados 64 casos, 61 con variantes patogénicas o probablemente patogénicas según los criterios ACMG/AMP; y 3 variantes de significado incierto (VUS) que fueron reclasificadas a patogénicas tras la segregación familiar. Se encontraron 67 VUS y 5 factores de riesgo.

Los servicios de neuropediatría y neurología presentaron mayor rendimiento (25.4 y 22.7% respectivamente), seguidas de cardiología (18.8%).

Los genes en los que se identificaron variantes causales con mayor frecuencia fueron *LDLR*, *MYBPC* y *NF1*.

4 Conclusiones:

La elevada sospecha de patología de origen genético, así como los casos que tienen unos criterios diagnósticos definidos en guías clínicas, como los derivados de neurología y cardiología han ofrecido un mejor rendimiento diagnóstico.

El diagnóstico genético de la etiología permite mejorar el conocimiento, pronóstico y manejo de los pacientes.

Además el estudio WES permite reevaluar y reclasificar periódicamente los casos sin resolver.

Neurodesarrollo (autismo y discapacidades)

C0012 RETRATO GENÉTICO.¿QUIÉN ES QUIÉN?

MARÍA FERNÁNDEZ ELVIRA¹, Ruth Rodríguez García², Julián Nevado Blanco³, Sixto García-Miñaur⁴, Rocío Mena de la Cruz⁵

¹INGEMM-HULP, Madrid, España

²INGEMM,HULP, Madrid, España

³INGEMM,HULP, Madrid, España

⁴INGEMM,HULP, Madrid, España

⁵INGEMM, IdiPAZ, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La discapacidad intelectual puede estar asociada a alteraciones en el cromosoma X dando lugar a síndromes como S. X-Frágil, S. Klinefelter y S. Triple X. El primero está causado por la expansión del trinucleótido CGG en la región 5' del gen *FMR1* por encima de las 200 repeticiones, por lo que inhibe la expresión proteína FMRP en tejido neuronal. En cambio, los Síndromes de Klinefelter y Triple X se deben a una trisomía del cromosoma X.

Las guías de diagnóstico clínico del S. Frágil X recomiendan la técnica de TP-PCR para el estudio de pacientes con discapacidad intelectual y nuestro objetivo es poner a prueba la capacidad diagnóstica de los protocolos, recurriendo a la técnica de QF-PCR para valorar sospechas de alteraciones cromosómicas.

2 Métodos:

Detección del número de repeticiones del trinucleótido CGG en la región 5' no codificante del gen *FMR1* por TP-PCR. Técnica de QF-PCR para estudio de aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y mediante la utilizando el kit DEVYSER COMPACT v3, Los productos de PCR migraron en ABI 3130xl. Análisis de resultados con Gene Mapper 4.0.

3 Resultados:

Al aplicar la técnica TP-PCR a los dos casos derivados se observaron patrones alterados en ambos individuos acorde con la presencia de dos cromosomas X en el caso del varón, y tres cromosomas X en la muestra de la mujer. Para descartar posible contaminación entre muestras, se les realizó la prueba de QF-PCR en la que se observó un cromosoma X extra en ambos individuos.

4 Conclusiones:

Resultados compatibles con un cariotipo 47, XXY en el varón y 47,XXX en la mujer.

El diagnóstico genético no se debe ceñir totalmente a los protocolos, sino al paciente

Es una necesidad la comunicación entre los clínicos y laboratorio para poder dar el diagnóstico certero al paciente.

C0053 ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE INTERRUPCIONES AGGS EN *FMR1* EN COHORTE ESPAÑOLA.

María Rocío Mena De la Cruz¹, María Fernández-Elvira², María Ruth Rodríguez-García³, Sixto García-Miñaur⁴, Pablo Lapunzina⁵, Julián Nevado Blanco⁶

¹INGEMM-IdiPAZ, Madrid, España

²INGEMM-Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

³INGEMM-Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁴CIBERER-INGEMM-Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁵CIBERER-IdiPAZ-INGEMM-Hospital Universitario La Paz Madrid, España

⁶CIBERER-IdiPAZ-INGEMM-Hospital Universitario La Paz Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Diferentes patologías se han asociado con la región 5' del gen *FMR1* dependiendo de la longitud de las repeticiones del triplete CGG. El rango 55-200 repeticiones se asocia con FXTAs y FXPOI, mientras que más de 200 repeticiones dan lugar a FXS.

La presencia de trinucleótidos AGG interrumpiendo la secuencia de CGGs disminuye la probabilidad de expansión a más de 200 repeticiones en la siguiente generación.

Presentamos el cribado de las repeticiones CGGs e interrupciones AGGs en 403 pacientes con sospecha de discapacidad intelectual o fallo ovárico precoz y el seguimiento de 3 familias con al menos un caso con más de 200 repeticiones que ha permitido ver la evolución de la expansión del triplete CGG y la pérdida de las interrupciones en las generaciones.

2 Métodos:

Amplificación por TP-PCR con el kit LabGscan FRAXA de la región 5' del gen *FMR1*. Los productos de ambos abordajes migraron en autoanalizador genético 3130xl (ABI Prism).

3 Resultados:

El 96% de los casos portaron menos de 45 repeticiones del triplete CGG, donde el rango 29-31 fue el más frecuente (67%). El 96,4% de este último grupo presentaban 2 interrupciones AGG.

En las tres familias la expansión del triplete por encima de 200 repeticiones se produjo en cuatro generaciones.

De los 28 casos presentes en la serie en el rango de premutación solo hemos observado dos casos (56 y 71 repeticiones) con interrupciones AGG.

4 Conclusiones:

29 y 31 son el número de repeticiones más frecuente en la población estudiada y permanecen estables en las siguientes generaciones siempre que mantengan las 2 interrupciones AGG.

La pérdida de las interrupciones AGG en generaciones con expansión de triplete <100 permite alcanzar la expansión a mutación completa en tan sólo cuatro generaciones.

C0060 TRASTORNO SEVERO DEL LENGUAJE DEBIDO A UNA MUTACIÓN FRAMESHIFT DEL EXÓN 18 DEL GEN SRCAP LEJOS DE LA REGIÓN HOTSPOT TERMINAL (EXONES 33 Y 34) DEL SÍNDROME FLOATING-HARBOR

Enrique Nogueira¹, Carmen Garma², Concepción Lobo³, Beatriz del Olmo⁴, José Manuel Arroyo⁵, Iván Gómez⁶

¹Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

²Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela y hospital San Rafael, Madrid

³Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁴Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁵Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Madrid

⁶Lab. Diag. Molecular Eurofins Megalab, Serv. Genética del hospital la Zarzuela, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

El *síndrome Floating-Harbor* (SFH) es un trastorno distinguido por talla baja, déficit de lenguaje y dismorfia facial característica, ligado según herencia autosómica dominante a *SRCAP*, gen de 16p11.2 de una ATPasa componente del complejo *SRCAP* remodelador de la cromatina. Es atribuido a mutaciones *nonsense* y *frameshift* en una región C-terminal (exones 33 y 34) que estarían dotadas de efecto patogénico según un mecanismo *dominante negativo* (de las moléculas *truncadas* de *SRCAP* sin el dominio terminal *AT-hook*).

2 Métodos:

Presentamos un caso de *trastorno de neurodesarrollo* ligado a *SRCAP*, en un niño sometido evaluación – inicialmente a los 2 años, en 2017– por un cuadro de *retraso psicomotor*, con afectación cognitiva moderada y grave del lenguaje, y un fenotipo peculiar. El estudio del *exoma clínico*, basado en NGS (con el *TruSight One Sequencing Panel* de Illumina) puso de manifiesto la variante novel c.2648_2649insCA del exón 18 (en NM_00662.3), en *heterocigosis*, y no heredada. La mutación, que predice el cambio *frameshift* G885QfsX5 y la generación de moléculas *truncadas* defectivas, sin los dominios *CBP-binding* y *AT-hook*, fue considerada en el

informe clínico inicial, y en el II Congr. Interdis. Genética Humana de 2019, desencadenante de un caso atípico del SFH.

3 Resultados:

Las evaluaciones posteriores del paciente (ahora con 5 años) han permitido establecer la asociación de la mutación c.2648_2649insCA de SRCAP a un trastorno severo de desarrollo del lenguaje expresivo, con moderado retraso cognitivo y motor fino, sin la afectación de estatura y la dismorfia facial del SFH.

4 Conclusiones:

La localización y naturaleza de la mutación identificada, y de otras mutaciones de SRCAP, incluida la delección completa, permiten proponer la asociación patogénica del gen según diferentes mecanismos, incluido el de haploinsuficiencia, a un continuum fenotípico del que por frecuencia destaca el SFH (Nogueira et al. Neurol Sci 2021 Jul 2).

C0066 PACIENTE CON DELECIÓN DEL GEN FMR1 DERIVADO DE UN MOSAICISMO MATERNO

MARIA JOSE GOMEZ RODRIGUEZ¹, María Isabel Álvarez-Mora², Montserrat Morales-Conejo³, Ana Arteche-López⁴, M. Teresa Sánchez-Calvín⁵, Juan Francisco Quesada-Espinosa⁶, Irene Gómez-Manjón⁷, Carmen Palma-Milla⁸, José Miguel Lezana-Rosales⁹, Rubén Pérez de la Fuente¹⁰, María Luisa Martín-Ramos¹¹

¹SERVICIO DE GENÉTICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE, , MADRID, ESPAÑA

²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clinic. Barcelona

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁴Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁵Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁶Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁷Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁸Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁹Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

¹⁰Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

¹¹Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome X frágil (FXS) es la principal forma hereditaria de discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA). Está causado por la pérdida de función del gen *FMR1* (*300805; Xq27.3), debido en el 99% de los casos, a una expansión > 200 repeticiones CGG en el 5' UTR del gen *FMR1*.

Las delecciones parciales o completas del gen *FMR1* son muy infrecuentes, teniendo la mayoría de las descritas hasta la fecha un origen *de novo*. Se describe un paciente con FXS portador de una delección completa del gen *FMR1* heredada.

2 Métodos:

Varón de 36 años con miocardiopatía dilatada, DI y fenotipo peculiar, sin antecedentes familiares. Se realizó microarray cromosómico (CMA) en sangre periférica con plataforma de array-CGH KaryoNIM 60K (Agilent Technologies) y confirmación de resultados mediante técnica MLPA (Salsa MLPA Kit ME029-FMR1/AFF2).

Se realizó análisis de segregación en la madre, mediante CMA y confirmación de resultados con el KitAmplideX PCR/CE FMR1.

3 Resultados:

Se identificó una delección hemicigótica de 68 kb, arr[hg19] Xq27.3(146990647-147058715)x0, que abarcaba todo el gen *FMR1*, confirmada mediante técnica MLPA. En el estudio materno con CMA se detectó una delección del gen *FMR1* en heterocigosis y ratio de intensidad de señal de -0,49, que sugirió un mosaicismo para esta delección. Este hallazgo se confirmó con kit AmplideX, mostrando dos alelos normales (24 y 29 repeticiones CGG, respectivamente) y sobreexpresión electroforética del alelo de 29 repeticiones (ratio 1:2,5).

4 Conclusiones:

Hasta nuestro conocimiento, sólo existen dos casos reportados en la literatura derivados de un mosaicismo germinal (*Jiraanont et al., 2016*). Se describe el tercer paciente con FXS causado por una delección completa del gen *FMR1*, heredada de su madre asintomática y portadora de la delección en mosaicismo, lo que daría lugar a la ausencia de la proteína FMRP y, por lo tanto, a las características clínicas del FXS.

C0078 VARIANTE PATOGENICA EN GEN AFF3 EN PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL.

Jose María Carbonell Pérez¹, María Eugenia Sánchez Gutiérrez², Julia Sáenz Hurtado³, María del Pilar Méndez Pérez⁴, Enrique Galán Gómez⁵

¹Servicio de Inmunología y Genética. H. Universitario de Badajoz, Badajoz, España

²Servicio de Inmunología y Genética. H. Universitario de Badajoz, Badajoz, España

³Servicio de Inmunología y Genética. H. Universitario de Badajoz, Badajoz, España

⁴Consulta de Genética Clínica. H. Materno Infantil. Badajoz. España

⁵Consulta de Genética Clínica. H. Materno Infantil. Badajoz. España

1 Introducción y Objetivos:

Los factores de transcripción de la familia ALF (AFF1, AFF2, AFF3 y AFF4) están implicados en la regulación de genes involucrados en la neurogénesis y procesos del desarrollo. Poseen un dominio ALF que contiene una secuencia de degron idéntica constituida por 9 aa, que es clave para su unión a ubiquitin-ligasas y por consiguiente, para la degradación de la proteína mediante el complejo proteico proteasoma.

Recientemente, se ha publicado (Voisin 2021) una serie de pacientes con variantes missense en la secuencia de degron del gen AFF3 y que presentan un fenotipo común designado con el acrónimo KINSSHIP (KI riñón en herradura, NS displasia mesomélica tipo Nievergelt/Savarirayan, S convulsiones, H hipertricosis, I discapacidad intelectual y P afectación pulmonar).

Presentamos una paciente con discapacidad intelectual con una variante missense en la secuencia de degron del gen AFF3.

2 Métodos:

Se remite desde la consulta de Genética, una paciente de 13 años de edad que presenta déficit cognitivo, rasgos dismórficos (hendiduras palpebrales oblicuas, hipoplasia mandibular, paladar elevado, malposición dentaria, encías gruesas), talla baja, cifoescoliosis neuropática, pies valgos y sospecha de apneas del sueño.

Se realiza (2018) estudio de exoma completo dirigido a su fenotipo y no se encuentran variantes patogénicas. En el año 2020, revaluamos el estudio añadiendo nuevos genes según los conocimientos del momento, y observamos una variante patogénica en el gen AFF3.

3 Resultados:

El estudio del exoma permite detectar una variante patogénica de novo en el gen AFF3 (NM_001025108.1) en la secuencia de degron: c.767C>T (p.P256L).

4 Conclusiones:

El estudio mediante exoma completo ha mejorado la capacidad diagnóstica en pacientes con discapacidad intelectual. La paciente presenta una variante patogénica en la secuencia de degron del gen AFF3, recientemente descrita en otro paciente (Voisin 2021).

Es importante realizar revisiones periódicas de los estudios de exoma no concluyentes dado el constante descubrimiento de nuevos genes asociados a patología.

C0079 SÍNDROME DE PRADER-WILLI POR HETEROISODISOMÍA MATERNA

María Gutiérrez Agulló, Jorge Francés Ferre, María Elena García Payá

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

1 Introducción y Objetivos:

Los síndromes de Prader-Willi (PWS) y Angelman (SA) son causados por diferentes mecanismos moleculares en la región 15q11-q13, como pueden ser deleciones, defectos de impronta y/o disomía uniparental (UDP) o mutaciones en el gen SNRPN, entre otros.

Se expone el caso de varón de cuatro años con fenotipo peculiar, hipotonía, criptorquidia, obesidad, talla baja y retraso madurativo al que se le realizó un array genómico.

2 Métodos:

Array genómico Cytoscan 750K con SNPs (Single Nucleotide Polimorphism).

Análisis de dosis y estado de metilación del gen SNRPN.

3 Resultados:

El array genómico demostró dos regiones de homocigosidad (ROHs) en 15q13.3-q23 (37.60 Mb) y en 15q26.1-q26.3 (12.57 Mb) intercaladas con dos regiones sin ROHs, sugestivo de una UDP mixta por coexistencia de isodisomía uniparental (isoUDP) y heterodisomía uniparental (hetUDP).

Las ROHs son compatibles con isoUDP (mismo cromosoma homólogo parental duplicado), pero la hetUDP (mismo par cromosómico parental heredado) no es detectable mediante array genómico. La región 15q11-q13 no presentaba alteraciones, pero ante la sospecha de una UDP mixta y de la concordancia fenotípica con el PWS, se estudió el estado de metilación del gen SNRPN, estableciéndose un patrón anómalo con ausencia de alelo paterno y confirmando el diagnóstico de PWS en el paciente.

4 Conclusiones:

El diagnóstico de PWS mediante array genómico con detección de ROHs posee la desventaja de no detectar las isoUDPs a menos que se estudie conjuntamente a los padres, pero es capaz de detectar ROHs y CNVs adicionales que pueden mejorar el seguimiento clínico en caso de que el paciente presente clínica no compatible con PWS, ya que las ROHs aumentan el riesgo de enfermedades autosómicas recesivas. Cada vez se describen más casos con PWS y enfermedades autosómicas recesivas adicionales, como los síndromes de Tay-Sachs, de Bloom, de sordera-infertilidad mediado por deleción STRC/CATSPER2 o ictiosis mediada por CERS3.

C0090 TRISOMÍA 12P DE NOVO EN MOSAICO Y LA PRESENCIA DE TRES LÍNEAS CELULARES EN PACIENTE CON RETRASO PSICOMOTOR Y MOSAICISMO HIPOPIGMENTARIO.

MACARENA DÍAZ GIMÉNEZ¹, ANA RUIZ QUÍLEZ², M. ROSARIO ABELLÁN SÁNCHEZ³, GRACIA HERNÁNDEZ POVEDA⁴, ANA CUESTA PEREDO⁵, ARTURO CARRATALÁ CALVO⁶

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, , Valencia, España

²Fundación Investigación INCLIVA.

³Fundación Investigación INCLIVA.

⁴Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

1 Introducción y Objetivos:

La trisomía del brazo corto del cromosoma 12 (trisomía 12p) es una anomalía cromosómica con una baja incidencia. Se asocia a rasgos dismórficos, discapacidad intelectual y retraso psicomotor. La mayoría de los casos estudiados son consecuencia de una "anómala" segregación meiótica de una translocación equilibrada de origen parental y sólo en unos pocos se produce *de novo*.

Se presenta el estudio genético de un niño de 2 años con retraso psicomotor, ausencia de lenguaje y mosaicismo hipopigmentario en tronco y extremidades.

2 Métodos:

Como prueba de primera línea se realizó el Array de Hibridación Genómica Comparada (array-CGH). El análisis de datos se realizó con el software de Cytogenomics 5.0.2.5 y *Cartagenia Bench Lab CNV 5.1.8*.

3 Resultados:

El array-CGH reveló una ganancia del brazo corto del cromosoma 12 de 34115.2 Kb (arr[hg19] 12p13.33p11.1(230421-34345585)x3) y el Log Ratio de la intensidad de la señal sugirió la ganancia en mosaico.

El mosaicismo se confirmó en un 65% de las células mediante una Hibridación “*in situ*” fluorescente (FISH) en linfocitos de sangre periférica (SP) con una sonda locus específica del 12p. Por otro lado, en el cariotipo destacó la presencia de tres líneas celulares: mos46,XY[7]/46,XY,der(15)t(12;15)(p11.2;p13)[10]/46,XY,der(X)t(12;X)(p11.1;p22.2)[3] y el estudio de segregación descartó su origen hereditario.

4 Conclusiones:

El contenido génico del segmento duplicado, el grado de mosaicismo y la existencia de otras alteraciones concomitantes contribuyen a la variabilidad del fenotipo observado en los individuos con trisomía 12p. En nuestro paciente destacó la afectación cutánea no descrita previamente, el origen no hereditario y la presencia de las tres líneas celulares.

C0130 ALTA VARIABILIDAD EN EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN. UNA COHORTE, DIFERENTES SUBPOBLACIONES

Julian Nevado Blanco¹, Raquel Blanco Lago², Cristina Bell Fenellós³, María de los Ángeles Mori Álvarez⁴, Pilar Barrúz Galián⁵, Harry Pachajoa⁶, Elena Mansilla Aparicio⁷, Fe-Amalia García Santiago⁸, Isabel Valcorba Gómez del Valle⁹, Pablo Lapunzina Badía¹⁰

¹1. INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid, España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain. 3. ITHACA-European Reference Network-Hospital la Paz, Madrid, Spain.

²Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

³Dpto. Investigación y Psicología en Educación, Facultad de Educación, UCM, Madrid, Spain.

⁴INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

⁵INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España

⁶Universidad ICESI. Cali, Colombia

⁷1. INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

⁸1. INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

⁹1. INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

¹⁰1. INGEMM. Hospital Universitario la Paz, Madrid España 2. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) es un síndrome de genes contiguos caracterizado por la delección de parte de la región distal del brazo corto del cromosoma-4. Es un trastorno del neurodesarrollo cuyas manifestaciones nucleares se caracterizan por retraso del desarrollo (prenatal y postnatal), características craneofaciales reconocibles, DI epilepsia. El objetivo de este trabajo es la descripción de una cohorte de 128 pacientes, con las características clínicas y genética de WHS, con la idea de establecer posibles relaciones genotipo/fenotipo, esclareciendo las razones de la alta heterogeneidad fenotípica entre distintos individuos.

2 Métodos:

Durante 2014 a 2020, 128 pacientes (68 españoles y 60 latinoamericanos) con síndrome de WHS, fueron reclutados. La mayoría de las muestras de ADN fueron analizadas por arrays de SNPs. La información clínica de los pacientes fue obtenida a través de la entrevista a los padres con dos cuestionarios estandarizados, contrastados con sus médicos de referencia y datos de los informes médicos. Los datos ha sido analizados estadísticamente mediante SPSS v25.

3 Resultados:

Hemos descrito las características clínicas/genéticas de esta cohorte, de predominio del sexo femenino (2:1) y de edad pediátrica (media 8,05 años) y cuya edad de media al diagnóstico es 26,08 meses. Notable es que el 45-47% de los sujetos presentan un reordenamiento adicional, normalmente una duplicación terminal en otro cromosoma, que puede ser *de novo* o heredada. Esta cohorte se caracteriza además, por una alta variabilidad genética y clínica. Hemos establecido también, diferentes correlaciones genotipo-fenotipo y establecido diferentes subpoblaciones dentro de la misma cohorte.

4 Conclusiones:

Hemos establecido la existencia de diferentes subpoblaciones dentro de la misma cohorte, independiente del origen geográfico (españoles vs latinoamericanos). La presencia de los reordenamientos adicionales condiciona parte de la heterogeneidad fenotípica y funcional en este síndrome. Destacable es que, sólo el uso de microarrays de alta resolución, permite establecer un diagnóstico genético completo en individuos WHS.

C0136 NUEVA MUTACIÓN EN SHANK3 EN PACIENTE CON AUTISMO Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

María Ruiz Luque¹, Ángeles Sánchez Herrero², Amaya Hernández Espinilla³, Víctor Andrés Maroto Chacón⁴, Emilio Forner Lapiedra⁵, Nuria Estañ Capell⁶

¹Análisis clínicos Unidad Citogenética y Biología Molecular, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

²Análisis clínicos Unidad Citogenética y Biología Molecular, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

³Análisis clínicos Unidad Citogenética y Biología Molecular, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

⁴Análisis clínicos Unidad Citogenética y Biología Molecular, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

⁵Análisis clínicos Unidad Citogenética y Biología Molecular, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

⁶Análisis clínicos, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome Phelan-McDermid (OMIM: 606232) es un trastorno del neurodesarrollo que resulta de la haploinsuficiencia del gen SHANK3. Este gen codifica una proteína de anclaje en la densidad postsináptica de las sinapsis excitatorias. La haploinsuficiencia del gen SHANK3 puede resultar de mutaciones intragénicas, simple delección, traslocación no equilibrada, cromosoma en anillo, o menos comúnmente cambios estructurales en el brazo largo del cromosoma 22. Clínicamente se manifiesta como retraso global del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, severo retraso o ausencia del habla, hipotonía neonatal, rasgos dismórficos menores y trastorno del espectro autista (TEA).

2 Métodos:

Mujer de 4 años que presenta TEA con trastorno global del neurodesarrollo y ausencia del lenguaje con alta sospecha desde consulta de neuropediatría de síndrome Phelan-McDermid. Se le solicita de forma secuencial las pruebas CGH-array, MLPA para el síndrome Phelan-McDermid, exoma trío y exoma clínico por secuenciación masiva (NGS).

3 Resultados:

El resultado del CGH-array y MLPA para el síndrome Phelan-McDermid resultaron negativos.

En el análisis del exoma trío mediante NGS para determinar variantes *de novo* en la paciente y ausentes en progenitores, se detectó una variante de significado incierto (VSI) en heterocigosis del gen POLR1A y que se descartó como causante del fenotipo de la paciente.

En el exoma clínico por NGS, se obtienen VSI en los genes GNS, GSKIP y FLNA, además del gen POLR1A descrito anteriormente. No se identifican variantes de interés en el gen SHANK3.

Debido a la alta sospecha clínica de síndrome Phelan-McDermid se amplía el estudio del gen SHANK3 por secuenciación Sanger de las regiones de cobertura insuficiente, detectándose una variante c.2733G>C p.A911A, autosómica dominante, no descrita en las bases de datos y que se clasifica como VSI.

4 Conclusiones:

Debido a la implicación del gen SHANK3 como causante mayoritario de este síndrome, planteamos esta nueva mutación no descrita como causante del fenotipo de la paciente.

C0142 RE-ANÁLISIS DE WES-TRIO DE PACIENTES RETT: EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO TRAS AÑOS DE BÚSQUEDA.

Maria Heredia ¹, Clara Xiol ², Núria Brandi ³, Guerau Fernández Isern ⁴, Joan Maynou ⁵, Ainhoa Pascual-Alonso ⁶, Carlota Ros ⁷, Dèlia Yubero ⁸, Mar O'Callaghan ⁹, Mercedes Pineda ¹⁰, Alfonso Oyarzabal ¹¹, Judith Armstrong Morón ¹²

¹Servei de Medicina Genètica i Molecular-Fundació Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat 08950, Spain

²Servei de Medicina Genètica i Molecular-Fundació Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat 08950, Spain

³Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

⁴Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

⁵Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

⁶Servei de Medicina Genètica i Molecular-Fundació Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat 08950, Spain

⁷Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

⁸Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

⁹Servei de Neurologia-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

¹⁰Servei de Neurologia-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

¹¹Servei de Medicina Genètica i Molecular-Fundació Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat 08950, Spain

¹²Servei de Medicina Genètica i Molecular-Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, i CIBERER-ISCIII, Esplugues 08950, Spain

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Rett (RTT) es un trastorno del neurodesarrollo muy poco frecuente, que afecta principalmente a niñas y cursa con severa discapacidad física e intelectual. El RTT clásico se asocia mayoritariamente a mutaciones en el gen *MECP2* (Methyl-CpG-binding protein 2), localizado en el cromosoma X, aunque las mutaciones en los genes *CDKL5* y *FOXG1* son responsables de otras presentaciones clínicas. Aun así, hay otras pacientes con fenotipos del espectro RTT que no presentan variantes patogénicas en dichos genes. Afortunadamente, el desarrollo de las tecnologías de secuenciación masiva (NGS) ha permitido un crecimiento exponencial en el campo de la genética que ha hecho posible la identificación y el estudio de otros genes relacionados con la enfermedad, así como una

gran mejora en la capacidad de interpretación de variantes. Con la actualización constante de nuevos hallazgos genéticos en las bases de datos, se hace posible el re-análisis de datos de WES-trio negativos después de cierto tiempo, con el objetivo de incrementar la tasa diagnóstica.

2 Métodos:

Se ha hecho un re-análisis de datos de WES-trio de 16 familias de pacientes con RTT sin diagnóstico molecular. Cada variante detectada se ha validado por secuenciación Sanger y comunicado a un genetista clínico para establecer el diagnóstico final.

3 Resultados:

Se ha llegado al diagnóstico molecular en 7/16 pacientes reanalizados, un 43,75% del total. Este re-análisis incrementa en la tasa diagnóstica del análisis previo hasta el 75%. Además, hay un caso pendiente de validación mediante estudios funcionales (no incluido como resultado positivo).

4 Conclusiones:

Como se ha demostrado en este trabajo, este procedimiento es una herramienta útil para incrementar la tasa diagnóstica de los análisis antiguos, por lo que debería ser implementada como método diagnóstico de rutina en la práctica clínica.

C0153 VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN EL SÍNDROME EVEN-PLUS. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS EUROPEOS.

Marta Pacio Míguez¹, Manuel Parrón Pajares², Fernando Santos Simarro³, Sofía Siccha Arancibia⁴, Emi Rikeros Orozco⁵, Victoria Eugenia Fdez. Montañó⁶, M^a Victoria Gomez del Pozo⁷, Carmen Rodríguez Jiménez⁸, Mario Solís⁹, Ángela del Pozo¹⁰, Sixto García Miñaur¹¹, **Maria Palomares Bralo**¹²

¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Madrid, España

²Servicio de radiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

³Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Madrid, España

⁴Servicio de pediatría. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁵Servicio de pediatría. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁶Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁷Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁸Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España,

¹⁰Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España,

¹¹Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

¹²Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome EVEN-PLUS (*epiphyses, vertebrae, ears and nose, plus associated findings*) es un trastorno genético causado por variantes bialélicas en *HSPA9*. Presenta manifestaciones craneofaciales y esqueléticas muy características que solapan con el síndrome CODAS (*cerebral, ocular, dental, auricular and skeletal*) causado por variantes bialélicas en *LONP1*. Desde la identificación de *HSPA9* como gen responsable se han descrito cinco individuos con síndrome EVEN-PLUS y variantes en *HSPA9*. En este trabajo describimos dos hermanos con un fenotipo más leve y revisamos las manifestaciones fenotípicas de los siete casos para delinear el fenotipo asociado a esta patología.

2 Métodos:

Las variantes se identificaron mediante WES en la hermana menor que, además de la microtia bilateral e hipoplasia del tercio medio de la cara que comparte con su hermano, presentaba atresia rectal. Estudios previos descartaron

alteraciones en *SALL1* y en la región 22q11.2. La variante se segregó en el resto de la familia mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

Se han identificado en *HSPA9* las variantes p.Ile124Thr y p.Arg126Trp en heterocigosis compuesta en los dos hermanos.

La serie ósea realizada tras el diagnóstico genético confirmó las alteraciones esqueléticas asociadas al síndrome EVEN-PLUS en ambos.

4 Conclusiones:

El análisis del fenotipo de los siete casos descritos contribuye a delinear el espectro fenotípico asociado a alteraciones en *HSPA9*. Los casos descritos previamente son de origen asiático y latinoamericano, con manifestaciones faciales más llamativas. En el caso de nuestros pacientes estas características son mucho más sutiles. De no haber sido por la asociación de la atresia rectal en la hermana se hubiese considerado como un caso de microtia bilateral familiar/anomalía de 1º y 2º arcos branquiales. Se debe incluir esta entidad en el diagnóstico diferencial de la microtia y de las anomalías anorrectales. Los hallazgos esqueléticos permiten confirmar el diagnóstico clínico y orientar el estudio molecular al gen *HSPA9*.

C0161 ALTA RENTABILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD INTELLECTUAL LEVE/FUNCIONAMIENTO INTELLECTUAL LÍMITE Y TRASTORNO PSIQUIÁTRICO COMÓRBIDO.

Carmen Manso Bazús¹, Nino Spataro², Neus Baena³, Lúdia Torrent⁴, Patricia Karrera⁵, Nuria Capdevila⁶, Juan Pablo Trujillo⁷, Montserrat Pamias⁸, Diego Palao⁹, Miriam Guitart¹⁰, Anna Ruiz¹¹

¹Centro de Salud Mental Infanto-juvenil, Corporació Sanitària Parc Taulí

²Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain

³Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain

⁴Centro de Salud Mental Infanto-juvenil, Corporació Sanitària Parc Taulí

⁵Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain.

⁶Servicio de Medicina pediátrica, Unidad de Genética Clínica, Corporación Sanitària ParcTaulí, Sabadell, Spain.

⁷Servicio de Medicina pediátrica, Unidad de Genética Clínica, Corporación Sanitària ParcTaulí, Sabadell, Spain.

⁸Centro de Salud Mental Infanto-juvenil, Corporació Sanitària Parc Taulí Universitat Autònoma de Barcelona CIBERSAM

⁹Centro de Salud Mental, Corporació Sanitària Parc Taulí Universitat Autònoma de Barcelona CIBERSAM

¹⁰Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain.

¹¹Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain.

1 Introducción y Objetivos:

Existe una elevada comorbilidad de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes con discapacidad intelectual leve (DIL) o funcionamiento intelectual límite (FIL). Los análisis genéticos demuestran la alta contribución de las variantes genéticas raras en la etiología de la discapacidad intelectual. Aunque las pruebas genéticas se utilizan ampliamente en niños con trastornos del neurodesarrollo, a los niños y adolescentes atendidos en los servicios de salud mental no se les suele ofrecer una prueba genética diagnóstica de manera rutinaria a pesar que muchos de ellos presentan DIL/FIL.

2 Métodos:

Analizamos mediante secuenciación del exoma completo 50 pacientes (entre 6 y 18 años) atendidos en el servicio de psiquiatría infantil-juvenil de un hospital terciario de Cataluña. Se utilizaron los criterios del DSM-5 para diagnosticar el trastorno mental. Se realizaron pruebas psicométricas para evaluar la gravedad (Conners, CDI, STAIC, CAARMS, CBCL) y la prueba hONOSCA para validar la interferencia del CI y la comorbilidad psiquiátrica. Se desarrolló una “pipeline” bioinformática customizada para el análisis de SNVs, indels y CNV, priorizando las variantes localizadas en genes asociados a discapacidad intelectual y a trastornos psiquiátricos.

3 Resultados:

27 pacientes presentaban FIL (70-85) y 23 DIL (55-69). El 45% de los pacientes tenían 2 o más diagnósticos psiquiátricos siendo el más prevalente el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y, en segundo lugar, el trastorno del espectro autista.

Se identificaron 14 variantes patogénicas/probablemente patogénicas lo que supone un rendimiento diagnóstico del 28%. El 78,5% de las variantes patogénicas eran de novo. Todos los genes con variantes patogénicas/probablemente patogénicas identificadas se han asociado previamente a discapacidad intelectual y a un aumento del riesgo de trastorno psiquiátrico

4 Conclusiones:

La alta tasa de diagnóstico demuestra la necesidad de ofrecer pruebas genéticas en el diagnóstico de niños y adolescentes con comorbilidad de trastornos psiquiátricos y DIL/FIL.

C0164 CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES RARAS EN EL GEN MECP2

Noelia Rodríguez Mesa¹, Ainhoa Pascual-Alonso², Núria Brandí³, Clara Xio⁴, Mar O’Callaghan⁵, Darío. Ortigoza⁶, Natalia Juliá⁷, Alejandra Darling⁸, Judith Armstrong Morón⁹

¹Fundación Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

²Fundación Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

³Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Fundación Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

⁵Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain CIBER-ER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

⁶Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona Spain. Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu CIBER-ER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁷Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁸Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁹Medicina Genètica i Molecular Hospital Sant Joan de Déu, , Esplugues de Llobregat, España

1 Introducción y Objetivos:

El gen *MECP2* es un gen multifuncional localizado en el Xq28. Mutaciones puntuales en *MECP2* están asociadas al Síndrome de Rett y a diversos grados de trastornos del espectro autista (TEA) y discapacidad intelectual (DI) inespecífica. Recientemente, hemos encontrado variantes en seis varones que presentan TEA y DI, y en cuatro son heredadas de sus madres aparentemente asintomáticas. Hemos realizado estudios moleculares exhaustivos de estas seis variantes para tratar de determinar si son la causa genética de la presentación clínica.

2 Métodos:

Se ha realizado un análisis *in silico* de las variantes. Se ha obtenido DNA de linfocitos de los casos índices, y DNA, RNA y proteínas de fibroblastos de cuatro familias. Se ha realizado comprobación en DNA y en RNA mediante

secuenciación Sanger; *long*-PCRs para identificar eventos de *splicing* alternativos y RT-qPCR y Western Blot para cuantificar la expresión de la proteína. La inactivación del cromosoma X (ICX) se estudió en todas las madres portadoras con el método HUMARA.

3 Resultados:

Todos los índices presentan las variantes en hemigiosis y las madres portadoras en heterocigosis, aunque la expresión de las madres suele tener preferencia por uno de los dos alelos. La ICX muestra un patrón sesgado en tres de las madres y un patrón de inactivación al azar en la cuarta madre, que presenta una leve discapacidad intelectual. A nivel de RNA, se encontró una delección de 15 nt en una familia. Las RT-qPCR mostraron sobreexpresión de *MECP2* en tres casos y disminución de la expresión en la familia con la delección. El Western Blot muestra una disminución general de la cantidad de MeCP2.

4 Conclusiones:

Mediante los estudios moleculares de RNA y proteína hemos determinado la patogenicidad de las variantes detectadas en *MECP2*. Se recomienda realizar estudios en RNA y proteína para clasificar variantes de *MECP2* en varones heredadas.

C0174 IMPACTO CLÍNICO DE LA AMPLIACIÓN A EXOMA TRIO EN UNA COHORTE DE 120 PACIENTES.

Monica Martínez-García¹, Gema Gordo², Julia Gonzalez-Rincon³, Celia Rodriguez-Solera⁴, Irene Díez⁵, Angel Carro⁶, Iker Sanchez-Navarro⁷, Guile Martin-Serrano⁸, Marta Hervás⁹, Andrea Fuente-Revenga¹⁰, Pablo Solar¹¹, Marta Carcajona¹², Noelia Sánchez-Bolívar¹³, David Rodríguez¹⁴, Miguel Angel Grillo¹⁵, Rocio Jadraque¹⁶, Carmen Carrascosa¹⁷, Ana Fontalba¹⁸, Asuncion Villanueva¹⁹, María Dolores MiraMar²⁰, Ana Rodriguez-Valle²⁰, Silvia Izquierdo²⁰, Ricardo Gonzalez-Tarancon²⁰, María García-Hoyos¹, Paolo Maietta¹, Sara Alvarez¹

¹NIMGenetics S.L, Madrid, España

²NIMGenetics S.L, Madrid, España

³NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁴NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁵NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁶NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁷NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁸NIMGenetics S.L, Madrid, España

⁹NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁰NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹¹NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹²NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹³NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁴NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁵NIMGenetics S.L, Madrid, España

¹⁶Hospital General Universitario Alicante., Alicante, España.

¹⁷Complejo Hospitalario Unversitario de Albacete., Albacete, España.

¹⁸Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, España

¹⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

²⁰Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

1 Introducción y Objetivos:

El análisis en exoma trio es un estudio genético orientado a identificar variantes causales con herencia compatible asociadas al fenotipo del paciente. El objetivo de esta revisión es establecer el rendimiento diagnóstico del exoma Trio para establecer un diagnóstico definitivo en pacientes que han sido previamente analizados mediante otros análisis de WES

2 Métodos:

Se seleccionaron 120 pacientes, mayoritariamente con trastornos del neurodesarrollo, previamente analizados mediante exoma dirigido/clínico y sin un diagnóstico genético concluyente. Las librerías de los exomas Trio fueron preparadas mediante distintos kits de captura y la ultrasecuenciación realizada en la plataforma NovaSeq 6000. El análisis bioinformático se realizó mediante el programa DRAGEN_BioIT_Platform y las variantes fueron anotadas con un pipeline desarrollado internamente.

3 Resultados:

Mediante la ampliación del estudio a exoma trio se pudo inferir la probable causa de la enfermedad en el 35,8% de los casos. En un 26% debido a la identificación de nuevas variantes no detectadas mediante aproximaciones anteriores y en un 18,33% debido a que el análisis de segregación permitió reclasificar/correlacionar variantes candidatas con el fenotipo del paciente. La mayoría de las variantes causales identificadas fueron *missense* no previamente descritas y *de novo*.

4 Conclusiones:

El exoma trio es una estrategia coste efectiva para pacientes con trastornos del neurodesarrollo y/o fenotipos complejos que ha mostrado un rendimiento diagnóstico del 35,8% en nuestra cohorte.

El uso del exoma trio en primera línea permitiría: a) disminuir los tiempos de estudio b) dado que la mayoría de las variantes identificadas en estos casos son *missense* no descritas previamente, el análisis de segregación simultáneo mediante un exoma trio permite reclasificar la mayoría de ellas lo cual disminuye la incertidumbre diagnóstica c) Adicionalmente, esta aproximación diagnóstica permite la identificación y caracterización de nuevas variantes en genes candidatos aumentando nuestro conocimiento sobre la etiopatogenicidad de las enfermedades.

C0189 IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN UB3A EN UNA SERIE DE 10000 PACIENTES CON WES DIAGNÓSTICO

Andrea de la Fuente-Revenga, Marta Hervas, Gema Gordo, Celia Rodríguez-Solera, Iker Sanchez-Navarro, Monica Martinez-García, Irene Díez, María García-Hoyos, Sara Alvarez

NIMGenetics S.L., Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Angelman (AS) es un trastorno del neurodesarrollo asociado, en aproximadamente el 11% de los casos, a variantes patogénicas de pérdida de función, en la copia materna del gen *UBE3A*. Presentamos 10 pacientes con sospecha de AS con variantes en el gen *UBE3A*, identificados en la revisión de una serie de exomas (WES) con finalidad diagnóstica.

2 Métodos:

Identificación de variantes en *UBE3A* en 10000 casos en los que se realizó WES entre 2016-2021. Estos estudios fueron realizados con distintas librerías de captura y plataformas de secuenciación masiva. Las variantes fueron anotadas con un pipeline de desarrollo interno y en aquellos casos con muestras disponibles segregadas mediante sanger.

3 Resultados:

Se identificaron 10 casos con trastornos del neurodesarrollo y variantes en *UBE3A*, con afectación fundamentalmente del lenguaje (6), microcefalia (4) o disgenesia del cuerpo caloso (5).

De las 9 variantes identificadas (7 *missense*, y 2 deleciones inframe), 4 eran novel y 5 previamente descritas en Clinvar, 1 como patogénica y 4 VUS.

En dos pacientes no relacionados se detectó la misma variante novel (c.8A>G;p.Lys3Arg). demostrándose en uno de ellos, su origen materno.

En cuatro casos las variantes se identificaron en estudios trio. En uno se confirmó el origen materno de la variante y en tres se identificaron como *de novo*.

En los cuatro casos restantes, se identificaron variantes missense, dos de ellas previamente descritas como VUS. En ausencia de estudios de segregación no se pudo establecer la relación causal de estas variantes con el fenotipo del paciente.

4 Conclusiones:

En esta revisión ninguna de las variantes identificadas fue una variante que truncara la proteína. En estos casos se pone de manifiesto la importancia de los estudios de segregación de variantes missense e inframe en el gen *UBE3A* en el diagnóstico genético de pacientes con sospecha de AS.

C0204 NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 EN EL CONTEXTO DEL SÍNDROME DE PHELAN- MCDERMID

Belén García Jiménez¹, Agustí Rodríguez-Palmero², Andrea Ros Peña³, Jaume Guitart Hormigo⁴, Daniel Martínez Jimenez⁵, Elisabeth Castellanos Perez⁶, Adela Cisneros⁷, Ignacio Blanco⁸

¹Hospital Germans Trias i Pujol, , Badalona, España

²Servicio de Neuropediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

³Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁴Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁵Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁶Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁷Servicio de Citogenética, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

⁸Servicio de Genética Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

1 Introducción y Objetivos:

La Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de schwannomas vestibulares, frecuentemente bilaterales, y otros tumores intracraneales y espinales, como meningiomas, schwannomas yependimomas. Además, también son frecuentes las lesiones oculares y cutáneas. Las lesiones asociadas a la NF2 se desarrollan por la inactivación de las dos copias del gen *NF2* (22q12.2).

2 Métodos:

Presentamos el caso de un paciente de 3 años con retraso global del desarrollo, rasgos autistas, hipotonía y marcha atáxica.

3 Resultados:

Se realizó un SNP-array en el que se identificó una microdelección en el cromosoma 22 de 3.3 Mb (arr[GRCh38] 22q13.31q13.33(47474614_50759338)x1) compatible con el diagnóstico de Síndrome de Phelan-McDermid. El cariotipo identificó un cromosoma 22 en anillo: 46,XY,r(22)(p11.2q13.31).

4 Conclusiones:

La presencia de un cromosoma 22 en anillo predispone al desarrollo de lesiones asociadas a la NF2 debido a su inestabilidad a nivel mitótico; siendo el primer hit la pérdida del anillo durante las mitosis y el segundo hit una variante patogénica en el otro alelo del gen *NF2* a nivel somático. Por lo tanto, el paciente tiene un riesgo aumentado de desarrollar NF2. Debido a este riesgo, se recomienda iniciar un seguimiento específico a partir de la adolescencia.

Se estima que hasta un 33% de pacientes diagnosticados de Síndrome de Phelan-McDermid con una microdelección terminal en el cromosoma 22 presentan el cromosoma en anillo. Sin embargo, se considera que la prevalencia real es superior debido a que no se realiza un cariotipo de forma rutinaria a todos los pacientes afectados.

Este caso remarca la importancia de realizar un cariotipo a todos los pacientes diagnosticados de Síndrome de Phelan-McDermid con una delección terminal del cromosoma 22 para poder realizar un seguimiento adecuado en relación a la posibilidad de desarrollar lesiones asociadas a la NF2 en los casos que presenten un cromosoma 22 en anillo.

C0266 DOS NUEVAS VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN SATB2 ASOCIADAS AL SÍNDROME GLASS

María José Sánchez Soler¹, Ana Teresa Serrano Antón², Vanesa López González³, María Juliana Ballesta Martínez⁴, Lidya Rodríguez Peña⁵, Encarna Guillén Navarro⁶

¹Sección Genética Médica, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia, España

²Sección Genética Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia. España

³Sección Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia. CIBERER. ISCIII. Madrid. España

⁴Sección Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia. CIBERER. ISCIII. Madrid. España.

⁵Sección Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia. España.

⁶Sección Genética Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. El Palmar, Murcia. CIBERER, ISCIII Madrid. España

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome Glass es un trastorno multisistémico caracterizado fundamentalmente por trastorno del neurodesarrollo con mayor afectación del lenguaje expresivo y anomalías craneofaciales inespecíficas. Se debe a variantes patogénicas en el gen *SATB2* y hasta el momento solo se han descrito alrededor de 80 casos. Objetivo: describir las características clínicas, el genotipo y la evolución de los pacientes diagnosticados de S. Glass en nuestro centro.

2 Métodos:

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los casos.

3 Resultados:

Describimos 2 casos: niño de 8 años/niña de 12 años, sin antecedentes familiares de interés, ni patología perinatal significativa. Somatometría al nacimiento normal en ambos. Evolución clínica: caso 1. Fallo de medro, peso/talla en p3-p10. Retraso psicomotor (a los 4 años, edad de desarrollo estimada en 18 meses), práctica ausencia de lenguaje (4-5 palabras). No trastorno de comportamiento ni crisis. Fractura de cuello femoral intervenida y fragilidad de esmalte dentario.

Caso 2. Talla en p5. Dificultades de deglución los primeros meses. Retraso psicomotor con ausencia de lenguaje expresivo. No trastorno de comportamiento significativo, sí auto y heteroagresividad ocasional. No crisis.

Pectum excavatum leve y pulgares de implantación baja en ambos. Rasgos particulares faciales inespecíficos, pero comparten: cejas rectas, ojos hundidos, columela prominente y labios finos.

Variantes patogénicas en el gen *SATB2* no descritas, de novo, identificadas mediante NGS: c.700+1G>A/c.(1093+1_1094-1)(1566+1_1567-1)del.

4 Conclusiones:

Las características clínicas de los casos son similares a las descritas en la literatura.

Se describen dos variantes nuevas, lo que amplía el genotipo.

Ante trastorno del neurodesarrollo con gran afectación de lenguaje, dismorfia y anomalías dentarias y esqueléticas menores, debemos pensar en el S. Glass. El estudio mediante NGS es fundamental en estos casos para alcanzar un diagnóstico y ofrecer un asesoramiento específico.

C0291 COEXISTENCIA DE ANOMALIA DEL NEURODESARROLLO PRODUCIDO POR WDFY3 E HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN UN PACIENTE PEDIATRICO. CARLES DE DIEGO; PEDRO GARCÍA MURILLO; ELENA RUIZ BALLESTEROS, CLAUDIA TOLEDO. SERVICIO DE GENÉTICA. HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD.

Carles De Diego Boguñá, Pedro García Murillo, Elena Ruiz Ballesteros, Claudia Toledo

Servicio de Genética, Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España

1 Introducción y Objetivos:

En genética clínica tendemos a pensar que todos los síntomas de los pacientes deben ser producidos por la misma causa, pero últimamente, con el aumento del uso de Exoma clínico nos encontramos con hallazgos que contradicen esta suposición inicial.

Presentamos un niño de 7 años, 1º hijo de una pareja no consanguínea, estudiado por hipotonía, retraso psicomotor, macrocefalia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), hipoacusia neurosensorial (NS) bilateral y algunos rasgos faciales.

2 Métodos:

Cariotipo: 46. XY,

CGH Array 180K específico de autismo.

Exoma clínico: (NGS) Priorizando un panel de 642 genes de Discapacidad Intelectual y otro de 173 genes de hipoacusia y sordera.

3 Resultados:

Se detectaron 3 variantes patogénicas

WDFY3: c.8287C>T; p. Arg2763*, en heterocigosis coincidente con el cuadro clínico.

OTGL: c.1913G>A; p.Trp638* y c.4172+1G>A. Ambas variantes confirman el diagnóstico de Hipoacusia NS tipo 84B autosómica recesiva.

4 Conclusiones:

En un principio las variantes patogénicas en WDFY3 se asociaron al trastorno del espectro autista y en ocasiones a microcefalia. Tras alcanzarse unos 20 casos descritos en la literatura, se ha observado que la mayoría tiene macrocefalia, dando un fenómeno de opuestos según la localización de la alteración. Los pacientes no tienen un fenotipo característico, la discapacidad intelectual suele ser leve-moderada, con alteraciones de la coordinación motora, siendo la característica más llamativa los trastornos psiquiátricos como trastorno del espectro autista (TEA) y TDAH.

El cuadro clínico de las alteraciones en OTGL es de una hipoacusia NS bilateral moderada no progresiva.

Las alteraciones encontradas justificarían el cuadro clínico del paciente por variante presumiblemente de Novo en WDFY3 y heterocigota compuesto en OTGL, presumiblemente heredada de ambos progenitores. Recalamos la importancia del trabajo en equipo en el análisis de los estudios genéticos para mejorar el porcentaje diagnóstico en estos casos complejos.

C0294 SÍNDROME DE ANEUPLOIDÍA EN MOSAICO VARIEGADA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO SIN ANEUPLOIDÍAS CON PREDISPOSICIÓN A MIOCARDIOPATÍA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Andrea Ros Peña¹, Marta Murillo², Adela Cisneros³, Elena Berrocal⁴, Belén García⁵, Elena Maqueda⁶, Jaume Guitart⁷, Daniel Martínez⁸, Elisabeth Castellanos⁹, Ignacio Blanco¹⁰

¹Servicio de genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

²Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

³Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Badalona, España

⁴Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

⁵Servicio de Genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

⁶Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

⁷Servicio de Genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

⁸Servicio de Genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

⁹Servicio de Genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

¹⁰Servicio de Genética, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de aneuploidía en mosaico variegada es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia menor de 1 en 1 millón. Se caracteriza principalmente por talla baja, discapacidad intelectual y la presencia de aneuploidías en mosaico a nivel somático. Desde el punto de vista etiopatogénico se han descrito alteraciones en los genes *BUB1B* y *CEP57*.

Presentamos un caso clínico correspondiente a una familia natural de Tánger, con dos hermanos afectos. El individuo de 7 años presentaba un fenotipo peculiar, talla baja (-5 .1DS), retraso psicomotor, comunicación interauricular, insuficiencia mitral y tricuspídea. Su hermano de 3 años presentaba un fenotipo similar, talla baja (-8.2DS), retraso psicomotor, criptorquidia bilateral, micropene, hipospadias y luxación bilateral de cadera. Ambos presentaban hipertrabeculación en ventrículo izquierdo, sin cumplir criterios estrictos de miocardiopatía no compactada. El estudio genético mediante exoma clínico reveló que los dos hermanos eran portadores de la variante patogénica c.915_925dup (p.(Leu309Profs*9)) en *CEP57* aunque, debido al tamaño de la duplicación, sólo se pudo confirmar su estado homocigoto mediante secuenciación Sanger. Adicionalmente, también resultaron portadores en heterocigosis de la variante patogénica c.32465delA (p.(Asn10822Ilefs*5)) en *TTN*. Se confirmó que los progenitores eran portadores heterocigotos de la variante en *CEP57* y que la variante en *TTN* era de herencia materna. El cariotipo en sangre periférica en los dos hermanos no demostró alteración alguna.

4 Conclusiones:

Se trata de un nuevo caso de síndrome de aneuploidía en mosaico variegada relacionada con *CEP57* sin alteraciones cromosómicas en sangre periférica. Hasta la fecha, no se ha descrito asociación de este síndrome con miocardiopatía, únicamente defectos cardíacos congénitos. En nuestro caso, la presencia de alteraciones estructurales miocárdicas podría ser debida a la concurrencia de una cardiopatía asociada a *TTN*. La ausencia de aneuploidías en una única determinación y tejido no permite excluir el diagnóstico de dicho síndrome. Será necesario el análisis de muestras adicionales.

C0296 DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN 25 PACIENTES CON PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Mónica Pilar Roselló Piera¹, Alfonso Caro Llopis², Carmen Orellana Alonso³, Silvestre Oltra Soler⁴, Marta Alemany Albert⁵, Ana Victoria Marco Hernández⁶, Francisco Martínez Castellano⁷, Sandra Monfort Membrado⁸, Laia Pedrola Vidal⁹, Miguel Tomás Vila¹⁰

¹Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

²Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

³Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁴Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁵Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁶Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁷Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁸Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁹Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

¹⁰Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

La parálisis cerebral infantil incluye un grupo de trastornos permanentes del movimiento y de la postura que causan limitación de la actividad, y que se atribuyen a alteraciones no progresivas que se producen durante el desarrollo cerebral fetal o infantil. Estos trastornos se acompañan muchas veces de anomalías sensitivas, de la percepción, cognitivas, de comunicación y comportamiento, epilepsia y alteraciones musculoesqueléticas. El estudio de la parálisis cerebral constituye un campo muy complejo debido a su heterogeneidad en la etiología, tipo y severidad de las manifestaciones.

El objetivo de este presente trabajo es estudiar la etiología genética de un grupo seleccionado de pacientes con parálisis cerebral infantil mediante técnicas de secuenciación masiva.

2 Métodos:

Se han seleccionado 25 pacientes con parálisis cerebral infantil de etiología desconocida. El estudio genético se ha realizado mediante técnicas de secuenciación masiva (exoma) y posterior secuenciación Sanger para confirmación de las variantes detectadas.

3 Resultados:

Se ha identificado la alteración genética causante de la parálisis cerebral infantil en 12 de los 25 casos estudiados (48%). En 5 pacientes se ha detectado una variante en genes conocidos que producen paraplejía espástica (*AP4B1*, *SPAST*, *ATL1*) y en el resto de casos se trata de variantes en genes causantes de retraso del neurodesarrollo/encefalopatía epiléptica (*IFIH1*, *PGK1*, *SPATA5*, *GNAO1*, *GNB1*, *RNASEH2B*, *PLP1*).

4 Conclusiones:

La selección adecuada de los pacientes, el uso de una plataforma genética de alto rendimiento, la priorización de genes diana y la aplicación de criterios rigurosos para la interpretación clínica de las variantes detectadas, constituyen los puntos fuertes de este estudio. Con base a nuestros hallazgos, la secuenciación masiva (exoma) debe considerarse como la primera herramienta en el diagnóstico genético de pacientes con parálisis cerebral idiopática.

C0301 BÚSQUEDA DE VARIANTES PATOGENICAS EN MOSAICO EN PACIENTES CON TEA ASOCIADO A MACROSOMÍA Y/O MACROCEFALIA.

Sandra Monfort¹, Alfonso Caro-Llopis², Silvestre Oltra³, Mónica Roselló⁴, Carmen Orellana⁵, Ana Marco⁶, Francisco Martínez⁷

¹Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

²Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

³Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

⁴Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

⁵Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

⁶Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

⁷Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

1 Introducción y Objetivos:

El trastorno del espectro autista (TEA) es una enfermedad muy heterogénea y de etiología desconocida en un porcentaje elevadísimo de casos. En la actualidad, todos los estudios realizados para la búsqueda de variantes patogénicas en individuos con TEA, se centran en mutaciones germinales.

Nuestro objetivo, es valorar la importancia de variantes patogénicas en mosaico, en genes conocidos que causen TEA asociado a macrosomía, con el fin de estimar la frecuencia de este tipo de eventos postcigóticos en pacientes con TEA macrosómicos y/o macrocefálicos.

2 Métodos:

Se han incluido 99 pacientes con TEA asociado a macrocefalia y/o macrosomía de etiología desconocida. Se ha realizado el diseño de un panel de 89 genes conocidos que causen TEA con macrosomía, utilizándose la tecnología de captura XT HS de Agilent y la secuenciación con NextSeq de Illumina con una cobertura mínima de 500X para la detección de mosaicismos de al menos un 5%.

3 Resultados:

La cobertura ha sido de más de 1000X en el 95% de las regiones analizadas, presentando el 98.6% una profundidad de al menos 500X.

Se han detectado 19 variantes patogénicas en diferentes genes (*PTEN*, *EZH2*, *CHD3*, *BRWD3*, *TUBA1A*, *CTCF*, *PIK3CA*, *NAA15*, *DNMT3A*, *SUZ12*, *YWHAE*, *CHD1*, *KCNQ2*, *TCF20*, *NFIA*, *ARID2*), de las cuales 3 se encontraban en mosaico. De estas, dos variantes implican al gen *PIK3CA*, que causa el Síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria, cuya relación con las mutaciones somáticas ya ha sido ampliamente descrita. Y una variante

en el gen NAA15, descrita previamente como mutación *de novo* en varios pacientes con trastorno del neurodesarrollo.

4 Conclusiones:

Se ha detectado una variante patogénica en el 19,1% de los casos, siendo en el 15,7% de ellos variantes en mosaico. Los estudios de secuenciación masiva con un mayor grado de profundidad de lectura permiten detectar variantes en mosaico, y reducir el porcentaje de TEA con macrosomía de etiología desconocida.

C0309 A PROPÓSITO DE UN CASO: SÍNDROME DE PALLISTER KILLIAN

MÓNICA VIEJO DÍAZ¹, CARMEN MÉNDEZ VELASCO², NOELIA GARCÍA GONZALEZ³, ANA MARIA FERNÁNDEZ SUAREZ⁴, JULIA ALVAREZ PEREIRA⁵, MERCEDES VILLAMIL LOPEZ⁶, MARÍA SOLEDAD SILVA PÉREZ⁷, LUCIA SANJURJO ABAD⁸, LUCINDA VELÁZQUEZ CUERVO⁹, INÉS HERNANDO ACERO¹⁰, MARIA VICTORIA ÁLVAREZ MARTÍNEZ¹¹

- ¹LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
²LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
³GENÉTICA CLÍNICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁴LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁵LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁶LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁷LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁸LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
⁹LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
¹⁰GENÉTICA CLÍNICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA
¹¹LABORATORIO DE GENÉTICA HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS OVIEDO ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Pallister Killian (OMIM #601803) es un síndrome raro debido a la presencia de un isocromosoma de brazos cortos del cromosoma 12, causa una tetrasomía 12 p suele estar en mosaico. Se caracteriza por hipotonía, retraso mental severo, falta de crecimiento, convulsiones, sordera, rasgo faciales dismórficos, cuello corto, alopecia y posibilidad de otras malformaciones.

2 Métodos:

Presentamos el caso clínico de una niña remitida a la consulta de Genética por retraso psicomotor, hipotonía, lesiones cutáneas, talla baja, macrocefalia, hipoacusia unilateral izquierda y dismorfias (raíz nasal ancha, cuello corto y retrognatia) diagnosticada de Síndrome de Pallister killian mediante array de hibridación genómica comparada (array CGH).

3 Resultados:

Niña de 5 meses de edad. Gestación en la que se observa hueso largos proximales en percentiles bajos, cardiomegalia leve y dilatación del seno coronario. La gestante no desea realizar prueba invasiva. Parto a las 37 semanas, somatometría al nacer: peso 2905 gramos (P3) y longitud 46 (P4).

Estudio: gen FGFR3, panel Rasopatías y estudio metabólico negativos.

Se ha analizado el número de copias de ADN mediante hibridación genómica comparada (aCGH) con ADN de referencia comercial (Agilent Technologies). Array Agilent G4827A (CGH ISCA v2, 8x60) fabricado por Agilent Tech. En núcleos en interfase se realizó Hibridación in situ fluorescente (FISH) con la sonda alfa centromérica del cromosoma 12.

4 Conclusiones:

Mediante aCGH se detectó una duplicación patogénica en el cromosoma 12, comprende las citobandas 12p13.3p11.1, chr12:230421-34756209 de 34,5526 Megabases. La presencia de la duplicación sugiere la presencia de un isocromosoma 12p en mosaico, para confirmar se realizó un FISH en sangre periférica, observándose tres señales en algunos núcleos confirmando su presencia.

Destacamos la gran utilidad de la técnica de array CGH para diagnosticar el síndrome Pallister Killian debido a que no es posible detectarlo en el cariotipo, y hasta la incorporación del array se trataba de un síndrome infradiagnosticado.

C0320 NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN DYRK1A ASOCIADA A DISCAPACIDAD INTELECTUAL: CASO CLÍNICO

Samuel Martín Rodríguez¹, Nerea Ortega Unanue², Iván Bernardo González³, Cristina Toledo Gotor⁴, María Luisa Poch Olivé⁵, Roberto Ruiz García⁶, Consuelo Martínez Gil⁷, Rosa Carolina Narvaiza Martínez⁸, Leticia Thomlimson Alonso⁹, Sara Fernández Landázuri¹⁰, Ana María Llorente Lumberras¹¹, María Pilar Ruiz García¹², Amparo Lozano Lozano¹³, Marta Marín Alarcía¹⁴, Blanca N. Sáenz López de Calle¹⁵

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁴Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁵Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁶Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁷Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁸Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

⁹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹⁰Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

¹⁵Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Pedro, Logroño, España

1 Introducción y Objetivos:

El caso clínico consiste en una niña de 6 años que presenta microcefalia, retraso psicomotor, crisis febriles, retraso en la adquisición del lenguaje y conducta reiterativa. Durante su gestación, presentó retraso del crecimiento intrauterino.

No constan antecedentes familiares relacionados con su clínica.

2 Métodos:

Mediante secuenciación masiva se analizan exomas clínicos de la paciente y sus dos progenitores: se analizan los exones y zonas intrónicas flanqueantes de 5277 genes que conforman el panel KeyExome-GeneSGKit.

La secuenciación se realiza en un analizador NextSeq (Illumina). Las secuencias obtenidas se alinean frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se identifican variantes y se evalúa su patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas *in-silico*. Se descartan las variantes con una frecuencia alélica superior a 1% y se consideran todos los posibles patrones de herencia y características fenotípicas de la paciente.

3 Resultados:

Se detecta la variante c.1217dupA en el gen *DYRK1A* (NM_001396.4) en heterocigosis:

- La variante origina un codón de parada prematuro (p.Lys407GlufsTer16) que da lugar a una proteína truncada que carece de los últimos 358 aminoácidos (de un total de 764). Se ha originado *de-novo* en la paciente (no se detecta en los progenitores). No se encuentra descrita en bases de datos (ClinVar, HGMD).

- Variantes patogénicas en el gen *DYRK1A* se asocian al fenotipo de *Retraso mental autosómico dominante tipo 7* (OMIM 614104), con herencia autosómica dominante. Se caracteriza por microcefalia primaria severa, discapacidad intelectual, retraso en la adquisición del lenguaje, crisis epilépticas febriles. Los rasgos dismórficos son variables: micrognatia, leve hipotelorismo, labio inferior grueso, lóbulos de las orejas hipoplásicos. Los pacientes presentan retraso del crecimiento intrauterino y dificultades de alimentación y comportamiento ansioso en la infancia.

4 Conclusiones:

A pesar de que la variante no ha sido descrita previamente, la clasificamos como patogénica debido a su naturaleza (aparece *de-novo*, origina un codón de parada prematuro) y a la clínica que presenta la paciente (compatible con el fenotipo de *Retraso autosómico dominante tipo 7*).

C0328 DIAGNÓSTICO GENÉTICO MEDIANTE EXOMA, MÁS ALLÁ DE LOS HPOS.

M. Roca, J. López, L. González, X. Pinasa, C. Camprubí, I. Royo, J. Fortuño, Cl. Gómez-Sánchez, L. Aparicio, A. Flores, R. Nava, J. Torrents, A. Torrents

Reference Laboratory Genetics, Hospitalet de Llobregat, España

1 Introducción y Objetivos:

La secuenciación del exoma (WES) es una sólida herramienta de diagnóstico para enfermedades genéticas heterogéneas. Sin embargo, un análisis parcial e insuficiente de los datos de WES podría llevar a diagnósticos erróneos. Recopilamos 13 casos con resultados previos negativos de WES, en los que un reanálisis exhaustivo de los datos reveló nuevos genes candidatos con potencial diagnóstico.

2 Métodos:

Nuestra cohorte incluyó 300 pacientes con anomalías sindrómicas del neurodesarrollo. Los análisis de WES se analizaron mediante selección de términos HPO (*Human Phenotype Ontology*) y paneles de genes personalizados basados en la literatura. Para aquellos resultados no concluyentes, se apostó por un segundo abordaje más riguroso.

3 Resultados:

Basándonos en el reanálisis exhaustivo de los datos WES existentes, identificamos seis variantes de significado incierto (VSIs) en los genes *PHF12*, *SYNPO2L*, *KCNJ16* y *XKR6* que podrían explicar el fenotipo de los pacientes; tres variantes patogénicas en los genes *SCN2A*, *DPYS* y *MVK* relacionadas con fenotipos no descritos hasta ahora; y dos variantes patogénicas en los genes *BBS1/ALG8* y *POGZ/TRIO* que podrían explicar un fenotipo mixto particular de dos pacientes. Por último, informamos de cinco nuevas variantes patogénicas en los genes *SMARCA2*, *MECP2*, *KRT14*, *NOTCH3* y *SHANK3*, no presentes en ninguna base de datos.

4 Conclusiones:

Los resultados demuestran el potencial de diagnóstico clínico de un reanálisis exhaustivo de los casos de WES previamente negativos. Basándonos en la identificación de nuevos genes candidatos, el aumento del espectro fenotípico de las enfermedades diagnosticadas (incluso reportando casos con doble diagnóstico) y el hallazgo de nuevas variantes patogénicas en el 5% de los casos, recomendamos ir más allá del análisis genético básico guiado con la terminología HPO, especialmente en aquellos casos en los que existe una fuerte sospecha de enfermedad genética subyacente y un resultado previo de WES no concluyente.

C0331 SÍNDROME DE MICRODELECCIÓN 15Q11.2 BP1-BP2 (BURNSIDE-BUTLER): INCIDENCIA Y ESPECTRO CLÍNICO-MOLECULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

Cristina Hernando Davalillo, Patricia Fernández Pareja, Patricia Peral García, Sara Manresa García, Gisela Márquez Zambudio, Antonio Martínez Monseny, Leticia Pías Peleteiro, Dídac Casas Alba, Mercedes Serrano Gimaré, Mercè Bolasell Girgas, Mar Borregán Prats, Diana Salinas Chaparro, Francesc Palau Martínez, Adrián Alcalá San Martín

Servicio de Medicina Genética y Molecular. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

1 Introducción y Objetivos:

La microdelección recurrente 15q11.2 (BP1-BP2, OMIM #615656) se ha descrito en la literatura con penetrancia incompleta y una expresividad muy variable como la alteración de número de copia más frecuentemente

identificada en pacientes con alteraciones del neurodesarrollo y/o neuropsiquiátricas. Dada su reciente reclasificación en la base de datos ClinGen (Dosage Sensitivity Map) como variante definitivamente patogénica con efecto neurocognitivo leve, se revisa su impacto en nuestra cohorte.

2 Métodos:

Análisis retrospectivo clínico-molecular de pacientes diagnosticados de delección 15q11.2 mediante microarray de hibridación genómica comparada, en una cohorte de pacientes con alteraciones del neurodesarrollo seguidos en las unidades de Genética Clínica y Neurología.

3 Resultados:

Se identifican 25 microdelecciones 15q11.2 en una cohorte de 2540 probandos (0.98%), frecuentemente heredadas de progenitores a priori asintomáticos (15/18) y 7 de ellas de herencia desconocida. Un 12% de los pacientes presentaban adicionalmente otra variante causal en el estudio de array y en un 36% de los casos se detectó su coexistencia con variantes de significado incierto, en su mayoría heredadas. En 3 casos se realizó exoma que no reveló otras variantes candidatas. Las manifestaciones clínicas más comunes asociadas a esta condición en nuestra serie incluyen retraso del desarrollo/discapacidad intelectual (80%), TEA (40%), dismorfias (36%) y retraso en la adquisición del lenguaje (28%).

4 Conclusiones:

La implementación del análisis cromosómico mediante microarray supone un incremento notable en el rendimiento diagnóstico respecto a las técnicas convencionales. La microdelección 15q11.2 es la alteración predominante en nuestra serie, no asocia a un fenotipo distintivo y se trata de una variante mayoritariamente heredada con baja penetrancia, pese a no ser descartables manifestaciones subclínicas o inadvertidas en los progenitores portadores lo que requiere una adecuada valoración por Genética Clínica y Asesoramiento Genético. La realización de estudios complementarios, idealmente orientados por nuevas manifestaciones clínicas, podría permitir identificar variantes adicionales que contribuyan al diagnóstico genético de estos pacientes.

C0332 PACIENTE CON DOS SINDROMES SIMULTÁNEOS: S. PHELAN-MCDERMID Y S. MARFAN

Raluca Oancea Ionescu¹, Clara Herrero Forte², María Fenollar Cortés³, María Teresa de Santos Moreno⁴, María Victoria Cañadas Godoy⁵, María Carmen Cotarelo Pérez⁶

¹Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina de Laboratorio, IdiSCC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

²Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina de Laboratorio, IdiSCC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

³Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina de Laboratorio, IdiSCC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁴Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Instituto del Niño y del Adolescente, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

⁵Unidad de Arritmias, Consulta de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos

⁶Unidad de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina de Laboratorio, IdiSCC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las causas de la discapacidad intelectual siguen en parte desconocidas debido a la gran heterogeneidad clínica y genética.

Un 3% de los casos de síndrome de Phelan-McDermid son debidos a variantes de nucleótido simple (SNVs) en heterocigosis en el gen *SHANK3*, mientras que el 97% de ellos son causados por una delección 22q13.3 que incluye al menos parcialmente dicho gen.

Los criterios de Ghent facilitan el diagnóstico clínico de síndrome de Marfan en adultos, siendo menos útiles en niños y adultos jóvenes, ya que algunos hallazgos clínicos son edad-dependientes. La variabilidad fenotípica y el solapamiento o la coexistencia con otras enfermedades dificulta a veces su distinción.

Presentamos el caso de un varón de 18 años con sospecha clínica de síndrome de Marfan (miopía magna, subluxación de cristalino bilateral, hábito marfanoide, estrías en la espalda, escoliosis, aracnodactilia) y déficit neurocognitivo grave con trastorno de espectro autista, crisis epiléptica única, fenotipo peculiar y pie cavo bilateral.

2 Métodos:

- Se realizó estudio de *array*-GCH.
- Se realizó estudio NGS mediante exoma clínico dirigido a genes de discapacidad intelectual y hábito marfanoide.
- Se realizó estudio de cosegregación en ambos progenitores mediante secuenciación Sanger.

3 Resultados:

- El estudio de *array*-CGH resultó normal.
- Se detectaron la variante probablemente patogénica c.2420-2A>G en heterocigosis el gen *FBN1* asociado a síndrome de Marfan y la variante probablemente patogénica c.3763dup en heterocigosis en el gen *SHANK3* asociado a síndrome de Phelan-McDermid, ambas de *novo*, lo que explican su fenotipo.

4 Conclusiones:

Este es uno de los escasos casos con dos síndromes simultáneos en un paciente. Se diagnosticó de síndrome de Phelan-McDermid y se confirmó molecularmente la sospecha clínica de síndrome de Marfan. Se recomendó nueva evaluación cardiológica que puso de manifiesto además una dilatación leve de raíz aórtica. Los estudios mediante exoma representan una estrategia de diagnóstico eficaz en pacientes sindrómicos.

C0346 NOTABLE VARIACIÓN FENOTÍPICA EN UN CASO FAMILIAR DEL SÍNDROME SCN2A DEBIDO A LA MUTACIÓN F207C

Enrique Nogueira¹, Juana Alarcón², Carmen Garma³, Lara Babín⁴, Beatriz del Olmo⁵

¹Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital la Zarzuela y San Rafael, Madrid

²Serv. Neurología Pediátrica Hospital San Rafael, Madrid

³Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital la Zarzuela y San Rafael, Madrid

⁴Serv. Neurología Pediátrica Hospital San Rafael, Madrid

⁵Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

SCN2A es un gen del *locus* 2q24.3, de la subunidad alfa de un canal de sodio (Nav1.2) dependiente de potencial (voltaje), expresado en cerebro, ligado de forma dominante a un amplio espectro de trastornos de neurodesarrollo, frecuentemente a *epilepsia neonatal o infantil* de tipo benigno o asociada a discapacidad intelectual y/o autismo.

2 Métodos:

Caso: Tres hermanos (dos varones y una niña) con presentación neonatal temprana (antes de los tres meses) de *crisis de desviación de la mirada* aislada (en la niña) o asociadas a *crisis convulsivas (generalizadas)*, en el primer hermano; *mioclonías* del miembro inferior derecho, en el segundo hermano), con buena respuesta al *ácido valproico*, aunque el primer hermano (ahora de seis años) exhibe ligera discapacidad intelectual y rasgos autistas. Los niños, que tienen una hermana libre de enfermedad, son descendientes de padres sin proximidad sanguínea, y carecen de antecedentes familiares relevantes, con la salvedad de la ocurrencia en el padre –en edad infantil– de una crisis de *tetania* y –en edad adulta– de un *trastorno intestinal inflamatorio* no filiado.

Procedimientos: Estudio genómico basado en NGS, según procedimientos de Illumina, para los genes del exoma (del primer hermano y el padre), y, estudios de confirmación y segregación de la mutación F207C de SCN2A con secuenciación *Sanger*.

3 Resultados:

Los tres niños y el padre son portadores heterocigotos de la transversión c.620T>G del exón 5 (en la secuencia NM_001040142.2) del gen *SCN2A*, variante novel de la que se deduce el cambio F207C en el segmento transmembrana 3 del dominio I del canal iónico Nav1.2.

4 Conclusiones:

F207C es considerada una mutación *patogénica* de *SCN2A* responsable del *síndrome SCN2A* familiar evaluado, con un variado espectro fenotípico, incluido el *trastorno de neurodesarrollo* dispar de los tres hermanos y el cuadro del padre con destacada afectación intestinal.

C0388 DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN UN CASO DE SÍNDROME DE SCHUURS-HOEIJMAKERS

Javier Porta Pelayo¹, **José María Porta Pelayo**², **Daniel Porta Pelayo**³, **Tamara Vega Lampón**⁴, **Eva Cañada Higuera**⁵, **Ana Guzmán Serrano**⁶, **Antonio Martínez Cañamero**⁷, **Esther Ocaña Pérez**⁷

¹ GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, , Málaga, España

² GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, Málaga, España

³ GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, Málaga, España

⁴ GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, Málaga, España

⁵ GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, Málaga, España

⁶ GENOLOGICA: Paseo de la Farola 16, Málaga, España

⁷ Genética Clínica (U.G.C. de Laboratorios), Hospital Universitario de Jaén

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome PACS1, también conocido como síndrome de Schuurs-Hoeijmakers se diagnostica por la presencia de retraso del desarrollo, discapacidad intelectual leve a moderada, dificultades del habla y lenguaje y una apariencia facial distinta. El diagnóstico se confirma por estudio molecular del gen PACS1. En la actualidad, han sido descritas en torno a 20 personas en distintos países con este síndrome y debe haber individuos en los cuales este síndrome aun no haya sido reconocido ya que su diagnóstico clínico es complejo.

2 Métodos:

VALORACION HISTORIA CLINICA

Mujer de 5 años remitida a la consulta de Genética Clínica, desde la Unidad de Neuropediatría, por discapacidad intelectual y retraso psicomotor de probable origen sindrómico. Inicia problemas en la comunicación y trastorno del lenguaje.

Antecedentes familiares:

- Padre y madre sanos, no consanguíneos.
- Hermano sano de 7 años de edad.
- Primo Hermano materno con síndrome de Down y prima hermana paterna con sordera congénita. Resto sin interés.

Antecedentes personales:

- Parto normal, *a término*. Peso al nacer de 3.420 gr y 52 cm de longitud.
- Hipotónico al nacimiento. Facies peculiar con hipertelorismo, pabellones auriculares displásicos, epicantus y labios finos (bruxismo en consulta).
- Se realizó en hospital de origen cariotipo convencional (46,XX) y array CGH 180K sin alteraciones significativas.

ESTUDIO MOLECULAR

Se realiza análisis mediante secuenciación masiva (NGS) de un exoma clínico.

3 Resultados:

Se detecta la variante descrita como patogénica c.607C>T (p.Arg203Trp) en heterocigosis en gen PACS1. Se realiza estudio de segregación familiar y se confirma su aparición de novo.

4 Conclusiones:

El síndrome de Schuurs-Hoeijmakers se hereda con patrón autosómico dominante y, en la mayoría de los casos, se debe a mutaciones *de novo* en el gen PACS1 que se producen, o bien durante la formación de células reproductivas en el progenitor o en el inicio de la etapa embrionaria, por lo que no existen antecedentes familiares.

Neurogenética (neuromuscular y neurología)

C0013 CRIBADO DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 36 (SCA36) EN PACIENTES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Elena Aller Mañas

UNIDAD DE GENÉTICA, HOSPITAL LA FE DE VALENCIA, VALENCIA, España

1 Introducción y Objetivos:

Las ataxias hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos del movimiento que se caracterizan por un deterioro progresivo de la estabilidad y coordinación de la marcha asociado a una degeneración cerebelosa, que suele afectar el habla (disartria) y ocasionar movimientos oculares involuntarios (nistagmo). El diagnóstico molecular es complejo, debido a solapamientos clínicos y a su acusada heterogeneidad genética. Las SCAs (*Spinocerebellar Ataxias*) constituyen la forma más común de ataxias de herencia autosómico-dominante. Hasta la fecha se han descrito más de 40 subtipos, y su prevalencia en cada territorio varía debido a efectos fundadores. La SCA36, la más representativa en Galicia, se debe a expansiones del hexanucleótido GGCTG en el intrón 1 del gen *NOP56*.

El objetivo principal de este estudio fue realizar el cribado de la SCA36 en pacientes de la Comunidad Valenciana.

2 Métodos:

Optimización de un protocolo de estudio genético eficaz para detectar alelos expandidos en el gen *NOP56* mediante RP-PCR. Aplicación de dicho protocolo de estudio a una cohorte de 55 pacientes, pertenecientes a 45 familias, en los que previamente se había realizado el estudio genético de expansiones en los genes responsables de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17 y DRPLA; así como el análisis mediante NGS de un exoma clínico dirigido, con resultado negativo.

3 Resultados:

Mediante este estudio se detectó la presencia de expansión patológica en el gen responsable de la SCA36 en 10 pacientes pertenecientes a 6 familias. Las 6 familias referían un árbol genealógico con patrón de herencia autosómico-dominante. Todos los pacientes presentaban ataxia de inicio tardío (entre 49 y 68 años) y 7 de ellos referían, además, hipoacusia.

4 Conclusiones:

El estudio genético de la SCA36 estaría recomendado en pacientes con ataxia de inicio tardío, sobre todo si refieren historia familiar sugerente de herencia autosómico-dominante y pérdida auditiva.

C0019 MUTACIONES, GENES Y FENOTIPOS RELACIONADOS CON LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO: UNA LISTA INTERMINABLE

D. Martínez-Rubio¹, P. Sancho², I. Hinarejos³, I. Martí⁴, R. Baviera⁵, I. Sastre⁶, I. Martínez⁷, A. Andrés-Bordería⁸, A. Sánchez-Monteagudo⁹, A. Darling¹⁰, Á. Ruiz¹¹, V. Lupo¹², B. Pérez-Dueñas¹³, S. Aguilera¹⁴, C. Espinós¹⁵

¹Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

²Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

³Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

⁴Unidad de pediatría, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁶Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁷Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁸Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

⁹Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

¹⁰Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

¹¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases, Palma, España

¹²Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

¹³Servicio de pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

¹⁴Unidad de Pediatría Neurológica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

¹⁵Unidad de Enfermedades Raras Neurodegenerativas, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Los trastornos del movimiento (TM) constituyen un grupo heterogéneo de síndromes neurológicos relacionados con la disfunción de los ganglios basales, cerebelo, y otras estructuras conectadas. Los pacientes pueden presentar ataxia, parkinsonismo, distonía, corea, espasticidad, mioclonías o temblor, entre otros signos. Existen cientos de genes implicados en los TM por lo que el diagnóstico genético en la práctica clínica puede convertirse en una odisea inabarcable. En este escenario, el objetivo de nuestro trabajo es contribuir al esclarecimiento de las bases moleculares de estos trastornos.

2 Métodos:

Hemos investigado una serie clínica compuesta por 54 pacientes afectados por TM empleando un panel de diseño propio, basado en tecnología SureSelectQXT (Agilent Technologies), que incluye 498 genes (MovDisord-498). Además, para comparar ambos enfoques, se estudiaron otros 10 pacientes mediante secuenciación del exoma completo (WES) utilizando los sistemas de captura *Human Clinical Exome Capture & Mitochondrial DNA* (Nimblegen) y *Whole exome family plus test* (Blueprint Genetics) como primera aproximación.

3 Resultados:

Se ha conseguido el diagnóstico genético en 20 pacientes empleando el panel MovDisord-498. Nueve de los casos con resultado negativo tras este estudio se analizaron mediante WES, resolviéndose tres de ellos. Por otro lado, se identificaron las variantes causales en seis de los 10 pacientes examinados directamente utilizando WES. En conjunto hemos detectado en 26 de los 64 probandos un total de 34 mutaciones, 19 de ellas novedades, en 21 genes diferentes.

4 Conclusiones:

Las bases moleculares de los TM muestran una extraordinaria heterogeneidad. La tasa de diagnóstico genético en nuestra serie (45,3%) es bastante satisfactoria, aunque insuficiente. Urge descifrar las causas moleculares que escapan a las técnicas genéticas más habituales puesto que una notable proporción de pacientes permanece sin diagnóstico.

Financiación: ISCIII cofinanciado con fondos FEDER [PI18/00147], Fundació La Marató TV3 [20143130-31], Generalitat Valenciana [PROMETEO/2018/135], Fundació Per Amor a l'Art.

C0035 EFECTOS E IMPLICACIONES DE LAS INTERRUPCIONES EN LA EXPANSIÓN (CTG)N EN EL DIAGNOSTICO GENETICO DE LA DISTROFIA MIOTONICA TIPO 1 (DM1).

JORDI GENOVÈS ESCARRER, DANIEL CASTILLO MESTRES, LORETO MARTORELL SAMPOL

Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

La Distrofia Miotónica (DM1) es la distrofia muscular más frecuente en adultos, con fenotipo variable y relacionado con la expansión CTG inestable: >50 a 4000 copias (asintomáticos, forma leve, clásica, infantil y congénita).

El análisis genético en DM1 es crucial, puesto que su fenotipo puede solaparse con otras patologías neuromusculares, dificultando el diagnóstico clínico. El correcto diagnóstico tiene implicaciones en el enfoque terapéutico del paciente, la planificación familiar y personal, el diagnóstico prenatal o preimplantacional y estudios familiares.

Actualmente los laboratorios utilizan la PCR-convencional y TP-PCR, *in house* o mediante kits comerciales, sin determinar el tamaño más allá de las 100 repeticiones.

Se han reportado interrupciones dentro de la expansión CTG que alteran el patrón de TP-PCR, originando errores de interpretación y falsos negativos.

El objetivo del estudio es valorar estas interrupciones en una cohorte de 636 individuos y su potencial efecto en el diagnóstico de la DM1.

2 Métodos:

La metodología utilizada es PCR-convencional, TP-PCR, LR-PCR y Southern-blot.

3 Resultados:

De los 636 análisis para el diagnóstico de DM1, 295/(46%) presentaron una expansión patológica. De este 46% de positivos, 34/(11,5%) tuvieron una TP-PCR normal o no concluyente.

Hemos comparado las distintas técnicas para solventar la presencia de interrupciones y determinar la presencia/tamaño de expansión, para la correcta emisión del informe genético.

4 Conclusiones:

En la literatura hay reportado 3-5% de alelos expandidos con interrupciones, haciendo hincapié en su peligro para generar falsos negativos y errores de diagnóstico.

Hemos detectado más del doble de casos: 11,5% de pacientes DM1 con patrón normal o no concluyente, usando solo TP-PCR convencional. El uso de TP-PCR en dos sentidos disminuye drásticamente el % de falsos negativos. Consideramos imprescindible el uso del southern-blot, técnica *gold standard* para el diagnóstico, para asegurar la presencia y tamaño de una expansión que confirme la sospecha clínica de DM1.

C0037 ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 2 (DM2) EN POBLACIÓN ESPAÑOLA CON FIBROMIALGIA (FM)

DANIEL CASTILLO MESTRES¹, JOSEP GAMEZ², CAYETANO ALEGRE³, FERRAN GARCIA-FRUCTUOSO⁴, ROY MOUAWAD⁵, MONTSERRAT NAUDO⁶, JORDI GENOVÈS ESCARRER⁷, LORETO MARTORELL SAMPOL⁸

¹Genètica Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

²Neurología. Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona, España

³Reumatología. Hospital de la Vall d'Hebrón y Institut Universitari Dexeus. Barcelona, España

⁴Reumatología. Clínica CIMA. Barcelona, España

⁵UBIS University, Ginebra, Suiza

⁶Genètica Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA, ESPAÑA

⁷Genètica Molecular, Hospital Sant Joan de Déu BARCELONA ESPAÑA,

⁸Genética Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, BARCELONA, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

La fibromialgia (FM) se caracteriza principalmente por dolor, rigidez y sensibilidad; tiene una alta prevalencia en la población (2-3%), siendo la causa más común de dolor generalizado. La distrofia miotónica de tipo 2 (DM2) (OMIM #602668) es una enfermedad heterogénea con herencia dominante causada por la expansión del tetranucleótido (CCTG)_n en el gen CNBP; junto a la DM1, son la causa más frecuente de distrofia miotónica. Los síntomas más

característicos son el dolor y rigidez muscular, debilidad, cataratas de inicio precoz, así como otras afectaciones cardíacas y endocrinas.

Grupos en Finlandia (Auvinen et al., 2008) y Países bajos (van Vliet et al., 2018) observaron que algunos pacientes DM2 positivos habían sido previamente diagnosticados de FM; ambos grupos realizaron estudio de mutaciones DM2 en población FM con resultados opuestos.

El objetivo es el cribaje de mutaciones DM2 en población española con fibromialgia, para valorar un posible aumento de prevalencia de DM2 debido al solapamiento clínico.

2 Métodos:

Recogida de muestras de 353 voluntarios diagnosticados de FM según los criterios de la American Rheumatology College (1990) a través de diversas asociaciones de FM. Análisis molecular DM2 mediante PCR, RP-PCR y electroforesis capilar. Se realiza, además, cribaje DM2 en un grupo control de 106 individuos sanos.

3 Resultados:

Ninguno de los pacientes FM mostró expansión patológica DM2, no obstante una muestra en el grupo control sí mostró expansión patológica (1/106). No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de DM2 entre ambos grupos. Sin embargo, sí se encontraron diferencias ($P > 0.001$) entre la prevalencia en grupo control (1/106) y la prevalencia asumida de DM2 en la población general (1/8.000).

4 Conclusiones:

Basándonos en estos resultados no recomendamos el cribaje sistemático de mutaciones DM2 en pacientes FM. El hallazgo de un caso positivo en el grupo control sugiere la necesidad de revisar y estudiar la prevalencia real de mutaciones DM2 en población española.

C0073 NUEVO SÍNDROME RECESIVO DE ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA E INMUNODEFICIENCIA ASOCIADO AL GEN PPM1D.

Juan Francisco Quesada Espinosa¹, Luis Ignacio González-Granado², Ana Camacho-Salas³, Rodrigo Coloma-Gutiérrez⁴, Carmen Palma-Milla⁵, José Miguel Lezana-Rosales⁶, Irene Gomez-Manjón⁷, Rubén Pérez de la Fuente⁸, Ana Arteché-López⁹, María Teresa Sánchez-Calvin¹⁰, María José Gómez-Rodríguez¹¹, Manuela Fernández-Guijarro¹², Adrián Gozález-Quintana¹³, Miguel Ángel Martín-Casanueva¹⁴, Marta Moreno-García¹⁵

¹Hospital 12 de octubre, , Madrid, España

²Servicio de Pediatría. Unidad Inmunodeficiencias Primarias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

³Servicio de Pediatría. Unidad de Neurología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁴Servicio de Bioquímica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁵Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁶Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁷Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁸Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

⁹Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁰Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹¹Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹²Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹³Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁴Servicio de Bioquímica. Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales y Neurometabólicas. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12). U723 CIBERER. Madrid. España

¹⁵Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

1 Introducción y Objetivos:

Alteraciones del gen *PPM1D* se asocian al síndrome de Jansen-de Vries, trastorno del neurodesarrollo con afectación gastrointestinal autosómico dominante. Está causado por truncamientos en los exones distales del gen que escapan a la degradación del ARNm mediada por variantes sin sentido. La proteína sintetizada (proteína fosfatasa-1D) es estable, pero truncada en la parte distal, lo que supone una alteración de la vía en la que participa y una desventaja para el crecimiento celular.

Presentamos dos pacientes con una alteración homocigota en el gen *PPM1D* y un fenotipo distinto al descrito por Jansen-de Vries, lo que apoya la identificación de una nueva enfermedad recesiva asociada a *PPM1D*.

2 Métodos:

Presentamos dos hermanos de 11 y 9 años, varón y mujer, respectivamente, con encefalopatía epiléptica grave, deficiencia cognitiva profunda, inmunodeficiencia (linfopenia B y NK progresivas) y colitis no infecciosa. Progenitores consanguíneos aparentemente sanos.

Secuenciación del exoma completo al varón (xGen Exome Panel -IDT-) en un NextSeq 550 (Illumina). Procesamiento bioinformático con pipeline personalizado: alineamiento con BWA-MEM (hg19), genotipado con HaplotypeCaller (GATK) y anotación con Annovar. Priorización de variantes mediante los términos HPO: HP:0001249-Intellectual disability; HP:0002376-Developmental regression; HP:0200134-Epileptic encephalopathy; HP:0002721-Immunodeficiency.

3 Resultados:

Se identifica la variante homocigota de pérdida de función c.520_590delinsTCC, p.(Thr174Serfs*6), en el exón 2 del gen *PPM1D* (NM_003620.4) que origina, presumiblemente, un desplazamiento en el marco de lectura del ARNm y la creación de un codón de parada prematuro. El estudio de segregación de la variante revela que la hermana afecta es homocigota y los progenitores asintomáticos son heterocigotos.

4 Conclusiones:

El mecanismo molecular de la forma recesiva asociada al gen *PPM1D*, no descrita hasta el momento, subyace en la ausencia completa de la proteína fosfatasa, lo que produce un fenotipo diferente más severo con encefalopatía epiléptica, regresión e inmunodeficiencia primaria. Actualmente, se están realizando estudios funcionales para la caracterización molecular de este nuevo síndrome genético.

C0081 A PROPÓSITO DE UN CASO: ESTUDIO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

PAOLA ARELLANO RUIZ¹, ROSARIO MARIN IGLESIAS², RAUL ENRIQUE ZAMORA PEÑA³

¹HUPM, , CADIZ, ESPAÑA

²UNIDAD DE GENETICA, HUPM, CADIZ, ESPAÑA

³A. PRIMARIA, GAI CUENCA, CUENCA, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Neonato con hipertensión pulmonar persistente (HTP), pie equinovaro bilateral, hipertrabeculación del VD, facies hipomímica e hipotonía axial y periférica, que consulta al servicio de genética, por antecedentes de hermano fallecido las 48 h de vida por HTP .

La neuropatía periférica es una afectación de los nervios periféricos que puede ser adquirida (traumatismos, infecciones, problemas metabólico o exposición a toxinas) o hereditaria. El objetivo de este estudio es ayudar a establecer un diagnóstico y permitir el asesoramiento familiar.

2 Métodos:

Se realiza el estudio de AME mediante PCR multiplex y análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar y marcaje fluorescente, distrofia miotónica de Steinert mediante PCR y electroforesis capilar de la repetición (CTG)n de la región 3'UTR del gen *DMPK* y array CGH 60k y exoma dirigido a Charcot-marie tooth y neuropatías hereditarias sensitivo-motoras mediante NGS del exoma humano con una cobertura 20x del 99,82%

3 Resultados:

Tras el análisis mediante NGS se identificó que el paciente es portador en heterocigosis compuesta de dos variantes probablemente patogénicas en el gen DST c.7458dup;p.(Val2487Serfs*21) y c.4794del;p.(Phe1598Leufs*6), consideradas como variantes de pérdida de función que provocan un codón de parada prematuro y que no habían sido descritas anteriormente asociadas a ningún fenotipo. Se realizó el estudio de segregación siendo ambos progenitores portadores heterocigotos.

4 Conclusiones:

El gen DST codifica para la distonina una proteína que pertenece a la familia de las plaquinas que anclan los filamentos intermedios al citoesqueleto de actina, diferentes transcriptos son expresados en el SNC, el músculo y la piel. Alteraciones en el gen DST se han asociado a neuropatía sensitivo autonómica hereditaria de tipo 6 (AR), que es un trastorno severo que se caracteriza por hipotonía neonatal, dificultades respiratorias y de alimentación, fallos del desarrollo psicomotor y anomalías autonómicas.

C0087 APLICACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DE EXOMA, GENOMA Y TRANSCRIPTOMA EN LA RESOLUCIÓN DE CASOS COMPLEJOS DE ENFERMEDADES RARAS SIN DIAGNOSTICO

Beatriz Martínez Delgado¹, Estrella López-Martín², Sara Monzón³, Sarai Varona⁴, Isabel Cuesta⁵, Beatriz Baladrón⁶, José Ignacio Alvarado⁷, Lidia Mirela Mielu⁸, Lidia López⁹, Gema Gómez-Mariano¹⁰, Marina Gutiérrez¹¹, Angel Zaballos¹², Francisco Javier Alonso¹³, Eva Bermejo-Sánchez¹⁴, Manuel Posada¹⁴

¹Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), CIBERER U-758. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

²Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

³Unidad de Bioinformática, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁴Unidad de Bioinformática, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁵Unidad de Bioinformática, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁶Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁷Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁸Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

⁹Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

¹⁰Servicio de Diagnóstico Genético. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

¹¹Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

¹²Unidad de Genómica. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

¹³Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), CIBERER U-758. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

¹⁴Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

1 Introducción y Objetivos:

En los últimos años la utilización de la secuenciación de paneles de genes y exomas ha permitido el identificar la causa genética en un 25-45% de pacientes con síndromes complejos raros que permanecían sin diagnóstico definitivo. Sin embargo, aún existe un número importante de casos en los que no se ha podido establecer el diagnóstico y en los que se hace necesaria la aplicación de técnicas como la secuenciación de genoma completo y/o estudio del transcriptoma para lograr este objetivo.

2 Métodos:

En nuestro servicio hemos estudiado 140 pacientes con enfermedades raras sin diagnóstico mediante secuenciación de exoma (Nextera Flex, Illumina y MedExome+ChrMit, Nimblegen). Posteriormente se ha analizado

el Genoma completo en 13 casos no resueltos (Illumina PCR Free Kit) mediante NovaSeq 6000, Illumina. Además, en 22 casos se ha realizado RNASeq (Stranded mRNA-Seq) para analizar alteraciones a nivel transcripcional.

3 Resultados:

El análisis de exoma completo ha permitido establecer el diagnóstico en un total de 60 casos (43%). La mayoría de ellos con síndromes neurológicos pediátricos. Hasta el momento, con el análisis del Genoma completo se ha podido llegar a establecer la causa genética en dos casos (15%). Uno de ellos, con retraso generalizado del desarrollo, microcefalia e hipotonía, presentaba una disomía uniparental compleja en el cromosoma 1. El otro caso, que presentaba retraso del desarrollo, microcefalia, epilepsia, polimicrogiria y tetraparesia espástica, tenía alteración bialélica del gen *TMX2*, consistente en una mutación heredada previamente detectada con el exoma, y una delección intrónica *de novo* encontrada tras la secuenciación del Genoma. En este caso el RNASeq permitió además demostrar alteración del patrón de *splicing* en este gen.

4 Conclusiones:

La secuenciación completa del genoma y del transcriptoma son claves para la identificación de patrones complejos de alteraciones genéticas y contribuyen a la mejora del diagnóstico en casos que permanecen sin resolver.

C0114 USO DE OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO PARA MODULAR EL EFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE SPLICING Y TRUNCANTES QUE CAUSAN NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

Núria Catasús¹, Sandra Bonache², Inma Rosas³, Alejandro Negro⁴, Belén García⁵, Andrea Ros⁶, Adrià Plana⁷, Hector Salvador⁸, Eduard Serra⁹, Ignacio Blanco¹⁰, **ELISABETH CASTELLANOS PEREZ**¹¹

¹Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

²1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 2) Clinical Genomics Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

³1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 2) Clinical Genomics Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

⁴1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 2) Clinical Genomics Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

⁵1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 3) Genetic Counseling Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Badalona

⁶1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 3) Genetic Counseling Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Badalona

⁷Dermatology Department, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

⁸Pediatric Oncology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Catalunya, Spain

⁹Hereditary Cancer Group, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

¹⁰1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 3) Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias i Pujol University Hospital (HUGTiP), Can Ruti Campus, Badalona, Spain

¹¹1) Clinical Genomics Research Unit Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP-PMPPC); 2) Clinical Genomics Unit, Clinical Genetics Service, LCMN, Germans Trias & Pujol University Hospital, Can Ruti Campus, Badalona, Barcelona, Spain

1 Introducción y Objetivos:

La Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una condición genética caracterizada por el desarrollo de múltiples tumores del sistema nervioso (1). La presentación clínica de la enfermedad es variable y relacionada con la variante *NF2* heredada. En este estudio nos proponemos evaluar el uso de oligonucleótidos antisentido (OAS) para reducir la

patogenicidad de variantes *NF2* de *splicing* a partir de la generación de formas hipomórficas: revertiendo parcialmente el *skipping* de exones en mutaciones de *splicing*, o forzándolo en los exones en pauta portadores de variantes truncantes (2).

2 Métodos:

Muestras: cultivos primarios de fibroblastos de pacientes con *NF2*. Diseñamos OAS específicos para cuatro variantes de *splicing*, y un par de OAS para inducir el *skipping* de los exones 4, 6&7, 8, y 11 del gen *NF2*. **Ensayos:** Se realizó un análisis dosis-respuesta y de evolución en el tiempo, y se confirmó el efecto de dichos OAS mediante RT-PCR y secuenciación Sanger. Se analizó los niveles de merlina y ERK y su efecto a nivel celular.

3 Resultados:

OAS variante-específicos: los OAS diseñados para las variantes de *splicing* situadas en +/- 15 de la región *intron-exon* interferían en la señalización de *splicing* de los alelos WT. **OAS exón-específicos:** el efecto del *skipping* del exón portador de una variante truncante, manteniendo la pauta de lectura, causó la pérdida completa de merlina para los exones testados, excepto para el exon 11, donde se consiguió generar una merlina de menor tamaño.

4 Conclusiones:

En el caso de *NF2*, los OAS parecen no ser suficientemente alelo-específicos para corregir el *splicing* aberrante causado por variantes localizadas en sitios canónicos. Por otro lado, hemos conseguido generar en fibroblastos de paciente una merlina sin el exón 11, y estamos analizando su función residual. El uso de OAS podría ser efectivo si la variante patogénica se localiza en dicho exón.

C0144 USO DE NGS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERCKEMIA ASINTOMÁTICA EN LA INFANCIA

Pilar Marti Martinez¹, Nuria Muelas², Inmaculada Pitarch³, Ana Casaus⁴, Inmaculada Azorin⁵, Roger Vilchez⁶, Marisa Nieto⁷, Juan J Vilchez⁸

¹IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

²Hospital UiP La Fe, Neurología, Valencia, España

³Hospital UiP La Fe, Neuropediatría, Valencia, España

⁴IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

⁵IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

⁶IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

⁷IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

⁸IIS La Fe, Neuromuscular, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Los estudios en pacientes con hiperCKemia aislada en la población pediátrica, en particular aplicando la secuenciación de NGS, son escasos, a excepción de algunas pruebas sistemáticas de detección de DMD en recién nacidos. Nuestro estudio analiza mediante esta técnica un grupo de pacientes con hiperCKemia que acudieron a un centro de referencia en enfermedades neuromusculares.

2 Métodos:

Estudiamos a 59 pacientes con debut de hiperCKemia presintomática o asintomática en edad infantil (1-18 años) y en los que MLPA excluyó el reordenamiento del gen DMD. Para ello, se diseñó un extenso panel de NGS Illumina con 273 genes implicados en enfermedades neuromusculares.

3 Resultados:

Obtuvimos una tasa de diagnósticos sorprendentemente alta: 70%. El 56% de los diagnósticos se debió a mutaciones en solo 5 genes y los casos restantes abarcaron un grupo numeroso de genes de ocurrencia menos frecuente. La tasa de diagnóstico y las distribuciones de mutaciones cambian según diferentes rangos de edad:

entre 1 y 6 años (22 casos) la tasa de diagnóstico fue del 59%, incluyendo principalmente DMD y CAPN3; entre 7-12 años (15 casos) la tasa fue del 73% incluyendo principalmente DMD, CAPN3 y GAA; y entre los 13-18 años (22 casos) la tasa fue del 77% predominantemente ANO5 y DYSF.

4 Conclusiones:

Este estudio demuestra que el uso de NGS puede cambiar radicalmente el enfoque del estudio HCK ya que claramente aumenta el rendimiento diagnóstico, es no invasivo y menos costoso. Sin embargo, la biopsia muscular sigue siendo necesaria para confirmar variantes inciertas.

C0176 ARTROGRIPOSIS CAUSADA POR VARIACIONES EN EL GEN SCN1A, EXTENDIENDO EL FENOTIPO.

Ana Victoria Marco Hernández

Hospital La Fe, , Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

Ampliar el conocimiento sobre los fenotipos clínicos asociados con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *SCN1A*.

2 Métodos:

El estudio se llevó a cabo en 15 pacientes con variantes de *SCN1A* patógenas o probablemente patógenas. El fenotipo completo de los pacientes se evaluó mediante la recopilación de datos y el examen físico cuando fue posible. Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica de esos síntomas inesperados.

3 Resultados:

Diez pacientes mostraron una variante *missense*, mientras que el resto mostró diferentes variantes de pérdida de función: tres *frameshifts*, una parada y una variante *splice site*. Once de nuestros pacientes (73%) están clínicamente englobados por el síndrome de Dravet (SD). Una (6,7%) tenía un fenotipo de epilepsia con convulsiones febriles plus de origen familiar ya que su madre era portadora. Una de ellas presentaba un fenotipo inesperado, con encefalopatía epiléptica severa precoz y artrogriposis congénita. Genéticamente presentaba la variante (c.2312C>T), localizada en el segmento S1 transmembrana en D2, *de novo* y clasificada como probablemente patogénica. Realizando una búsqueda sistemática, encontramos cuatro pacientes más diagnosticados de artrogriposis y encefalopatía epiléptica grave secundaria a mutaciones en *SCN1A*.

4 Conclusiones:

La valoración precisa y exhaustiva de pacientes con alteraciones patogénicas detectadas en secuenciación masiva puede ayudarnos a ampliar el fenotipo, comprender la etiopatogenia asociada a cada anomalía genética, y así mejorar el pronóstico y manejo de futuros pacientes. Ante una artrogriposis congénita se debería de incluir en el diagnóstico diferencial las variaciones en *SCN1A*, sobre todo si el paciente asocia epilepsia de inicio precoz.

C0180 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA COMPLETO EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Maria Isabel Alvarez Mora¹, Laia Rodriguez-Revenga², Esteban Muñoz³, Rafael Oliva⁴, Meritxell Jodar⁵, Miriam Potrony⁶, Sergi Borrego-Écija⁷, Raquel Sanchez-Valle⁸, Celia Badenas⁹

¹Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

²1 Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, Barcelona, España 2 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III

³1 Departamento de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS Barcelona, España 2 European Reference Network-Rare Neurological Diseases (ERN-RND)

⁴Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS

⁵Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, Barcelona, España

⁶1 Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, Barcelona, España 2 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III

⁷Departamento de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS Barcelona, España

⁸Departamento de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS Barcelona, España

⁹1 Departamento de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, Barcelona, España 2 CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III

1 Introducción y Objetivos:

Se presenta nuestra experiencia en la aplicación de la secuenciación del exoma completo (WES) en el diagnóstico de las demencias y los trastornos del movimiento. A estos pacientes se les ha descartado previamente: (i) variantes patogénicas en los genes *MAPT* y *GRN* así como la expansión del gen *C9orf72* en pacientes con demencia frontotemporal; (ii) variantes patogénicas en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* en pacientes con enfermedad de Alzheimer; (iii) variantes patogénicas en el gen *SPAST* en pacientes con paraparesia espástica (PE); y (iv) expansiones en los genes *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *ATN*, *FMR1* y *FXN* en pacientes con ataxia.

2 Métodos:

Se ha realizado WES en 41 pacientes (9 Demencias, 14 PEs, 18 Ataxias) mediante el kit Nextera flex for Enrichment (Illumina) y secuenciación en la plataforma NextSeq550 (Illumina). El análisis ha sido dirigido, respectivamente, a 110 genes asociados con demencia, 114 genes asociados con PE y 350 genes asociados con ataxia hereditaria.

3 Resultados:

El rendimiento global del WES para el estudio de estas enfermedades ha sido del 27% (11/41). Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos para cada una de las patologías. Mientras que en las PE se han diagnosticado el 57% de los casos (8/14), el rendimiento para las ataxias es del 17% (3/18). En la cohorte de demencias no se ha identificado ninguna variante causativa. Sin embargo el 33% (3/9) de estos pacientes presentaban variantes de significado clínico incierto.

4 Conclusiones:

Conclusiones: la aplicación de la WES ha permitido incrementar el porcentaje de diagnóstico molecular de los trastornos del movimiento, especialmente en los casos de PE. El hecho de haber estudiado un mayor número de genes previamente en la cohorte de ataxia y demencia puede contribuir al menor rendimiento de la WES en estos pacientes.

Agradecimientos: Este trabajo has sido co-financiado por ISCIII (PI17/01067)

C0184 SÍNDROME DE DELECIÓN 3Q13.31: PRESENTACIÓN DE UN CASO PEDIÁTRICO CON CLÍNICA GRAVE ATÍPICA

María José Gamundi Rodríguez¹, Yoi Jesús Vázquez², Emma Borràs³, Imma Hernan⁴, Cristina Molina⁵, Begoña Mañé⁶, Begoña Mañé⁷, Miguel Carballo⁸

¹Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

²Neurologia Pediàtrica, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

³Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

⁴Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

⁵Neurologia Pediàtrica, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

⁶Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

⁷Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

⁸Unitat de Genètica Molecular, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España.

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Primrose se caracteriza por macrocefalia, hipotonía, retraso del desarrollo con retraso del lenguaje expresivo, problemas de comportamiento, fenotipo facial reconocible, características radiográficas y alteración del metabolismo de la glucosa, entre otros síntomas. Está causado por variantes *missense* en el gen *ZBTB20* por un efecto dominante negativo. Este gen también está implicado en el fenotipo del síndrome de delección 3q13.31, que causa discapacidad intelectual, agenesia del cuerpo calloso, malformaciones esqueléticas y características faciales. El fenotipo de los pacientes con variantes *missense* en el gen *ZBTB20* suele ser más severo que el causado por grandes deleciones que incluyen el gen *ZBTB20*. Se describe el estudio molecular de un paciente de 3 años con clínica sugestiva de leucodistrofia hipomielinizante.

2 Métodos:

En un paciente de 3 años con sospecha de leucodistrofia hipomielinizante se realizó la secuenciación del exoma. Para confirmar los hallazgos detectados, se procedió al análisis de variantes en el número de copias mediante array-CGH 60K.

3 Resultados:

El estudio del exoma detectó una alteración compatible con una delección de 4-5 Mb en la región cromosómica 3q13.2q13.31. El estudio por array-CGH confirmó la presencia de una delección *de novo* de 3.85 Mb en la región 3q13.2q13.31 (que incluye el gen *ZBTB20* y otros 41 genes) compatible con el síndrome de delección 3q13.31. La evaluación clínica del paciente mostró una clínica más grave que la habitualmente presente en pacientes con este síndrome.

4 Conclusiones:

En la literatura se ha descrito que las variantes *missense* en *ZBTB20* provocan una clínica más grave que las grandes deleciones que incluyen el gen *ZBTB20*. En este caso, el paciente muestra una clínica bastante grave que debería de poderse explicar por la haploinsuficiencia del gen *ZBTB20* junto con el resto de genes delecionados o bien por los puntos de corte de la delección 3q13.2q13.31.

C0202 UTILIDAD DEL ESTUDIO DE LAS EXPANSIONES INTRÓNICAS DE LOS MOTIVOS AAAAG, AAAGG Y AAGGG EN EL GEN RFC1 EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CANVAS

*Paula Fernández-Álvarez*¹, *Desiree Martínez*², *Daniel Sánchez-Tejerina*³, *Victoria Gonzalez-Martinez*⁴, *Jorge Hernandez-Vara*⁵, *Raúl Juntas Morales*⁶, *Elena-García-Arumi*⁷, *Eduardo Tizzano*⁸

¹Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

²Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

³Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

⁴Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

⁵Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

⁶Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

⁷Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

⁸Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular (CANVAS) es una ataxia crónica de inicio tardío con afectación heterogénea y progresiva, asociado recientemente con la presencia de expansiones bialélicas intrónicas del pentanucléotido AAGGG en el gen *RFC1*. El objetivo del estudio es implementar la metodología para estudio de estas expansiones en *RFC1*.

2 Métodos:

Estudio por PCR convencional flanqueante del alelo de referencia (AAAAG)₁₁ y puesta a punto del estudio de expansiones de los motivos AAAAG (referencia), AAAGG (variante benigna) y AAGGG (alelo patogénico) mediante Repeat-Primer PCR en una serie de 12 pacientes con diagnóstico clínico de CANVAS y 5 controles sanos.

3 Resultados:

En 7 de los pacientes (7/12), no se obtuvo producto en la PCR convencional flanqueante, en 2 (2/12) presentaban productos de mayor tamaño, compatibles con una expansión del alelo de referencia y los 3 pacientes restantes (3/12) y los 5 controles presentaban un tamaño del producto de PCR compatible con el alelo de referencia (AAAAG)₁₁. La Repeat-Primer PCR se realizó para las tres configuraciones AAAAG, AAAGG y AAGGG, permitiendo detectar los patrones de pico decreciente característicos de las expansiones. En los 7 pacientes sin producto de PCR se detectó la expansión bialélica patogénica AAGGG. Uno de los pacientes, que presentaba la PCR convencional flanqueante de mayor tamaño, era heterocigoto compuesto para la expansión AAGGG y el alelo normal expandido, y el otro presentaba la expansión bialélica del alelo normal. Los 3 pacientes y los controles con un tamaño de PCR compatible con el alelo de referencia no presentaban expansiones.

4 Conclusiones:

Se ha puesto a punto la metodología para detectar las expansiones bialélicas (AAGGG) en el gen *RFC1* asociadas a CANVAS y otras ataxias de inicio tardío. La implementación de esta metodología ha permitido el diagnóstico en 7 de los 12 pacientes (58%) estudiados.

C0232 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UNA EXCEPCIÓN A LA TEORÍA DE MONACO

Melisse Milano Molina¹, Miguel Ángel Martínez Gallego², Aurelio Hernández Laín³, Gema Iglesias Escalera⁴, Rubén de Sancho⁵, Alicia Jalvo⁶, Sonia Rodríguez Novoa⁷, Clara Gómez González⁸, Carmen Prior de Castro⁹, Rosa Torres Jiménez¹⁰

¹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, España

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, España.

⁵Servicio de Genética (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

⁶Servicio de Genética (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

⁷Servicio de Genética (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

⁸Servicio de Genética (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

⁹Servicio de Genética (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

¹⁰Instituto de Investigación (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y Becker (DMB), son enfermedades de herencia ligada al X. Causadas mayoritariamente por grandes deleciones/duplicaciones en el gen *DMD*.

Según la teoría de Monaco, la alteración de la pauta de lectura ocasiona habitualmente un fenotipo de DMD, y si no se altera a DMB.

Se presenta un paciente con fenotipo de DMD con una deleción detectada por MLPA que no altera el marco de lectura. Se estudió el RNA para confirmar la variante a nivel codificante y ver si estamos ante una excepción a la teoría de Monaco.

2 Métodos:

Varón de 7 años, de padres sanos consanguíneos, con sospecha clínica de DMD.

Se realizó estudio histopatológico de biopsia muscular (DYS1, DYS2, DYS3).

Se realizó MLPA del gen *DMD* (SALSA kit P034-B2/P035-B1. MRC Holland) de ADN extraído de leucocitos.

Se extrajo RNA de biopsia muscular, se realizó amplificación y secuenciación del cDNA del gen *DMD*.

3 Resultados:

La inmunohistoquímica mostró ausencia total de la distrofina para DYS1 y DYS3 (dominio central y amino-terminal) y parcial para DYS2 (carboxi-terminal).

El MLPA detectó una delección en hemigiosis de los exones 3-30 del gen *DMD*.

El estudio del cDNA identificó la delección LRG_199t1:c.94_4233del p.(Phe32_Gln1411del), correspondiente a los exones 3-30 del gen *DMD*.

4 Conclusiones:

- Se confirma el diagnóstico de distrofinopatía.
- La delección de los exones 3-30 del gen *DMD* no cambia el marco de lectura de la proteína. Supone una excepción a la teoría de Monaco, dado que el fenotipo del paciente es DMD.
- La delección de los exones 3-30 del gen *DMD* incluye la pérdida de parte de los dominios de unión actina, y se ha asociado previamente a DMD y a fenotipo severo de DMB.
- La pérdida de dominios funcionales puede explicar algunas excepciones a la teoría de Monaco.

C0252 DISCINESIA EPISÓDICA CINESIGÉNICA TIPO 1 POR VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN PRRT2: REPORTE DE CASO

JUAN SEBASTIAN BARRANTES GUAMÁN¹, Carlos Estrada Serrato², Juan Sebastian Rincón Redondo³

¹Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

²Médico Genetista, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

³Universidad Militar Nueva Granada en Bogotá, Colombia

1 Introducción y Objetivos:

La Discinesia Episódica Cinesigénica Tipo 1 (MIM#128200) es un trastorno neurológico con patrón de herencia autosómico dominante, clínicamente caracterizado por ataques breves y recurrentes de movimientos involuntarios, desencadenados por movimientos voluntarios bruscos y repentinos. Se describe el caso de un paciente con variante patogénica en el gen PRRT2.

2 Métodos:

Reporte de caso clínico de un paciente colombiano con Discinesia Episódica Cinesigénica Tipo 1. Previo consentimiento informado, análisis de historia clínica y revisión de literatura médica.

3 Resultados:

Paciente masculino de 14 años, natural de Bogotá, Colombia, con cuadro clínico de 9 años de evolución de movimientos involuntarios tipo torsión de predominio en miembros inferiores, desencadenados por cambios de humor y actividad física. Padres no consanguíneos sanos, sin antecedentes familiares de cuadros similares. Resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y telemetría de 12 horas sin hallazgos patológicos. Secuenciación exómica completa, en donde se evidenció una variante patogénica heterocigota en el gen PRRT2 c.649dupC (p.Arg217Profs*8), asociada con Discinesia Episódica Cinesigénica Tipo 1, con lo que se confirma diagnóstico. Actualmente en manejo farmacológico con carbamacepina, con adecuada respuesta al tratamiento.

4 Conclusiones:

La Discinesia Episódica Cinesigénica Tipo 1 es una condición neurológica caracterizada por ataques súbitos de movimientos involuntarios y recurrentes, de inicio durante la infancia o la adultez temprana, comúnmente diagnosticada de manera errónea como una manifestación epiléptica y/o psiquiátrica. Su diagnóstico se realiza mediante una adecuada evaluación clínica, basada en la semiología de los movimientos anormales y su desencadenamiento por movimientos súbitos bruscos. Es una entidad con respuesta favorable a dosis bajas de anticonvulsivantes, por lo que el diagnóstico adecuado se traduce en una mejora significativa en la calidad de vida. Adicionalmente, es necesario evaluar a miembros de la familia en busca de otros desórdenes clínicos ocasionados por mutaciones en el gen PRRT2, como la epilepsia infantil benigna familiar.

C0261 ESPECTRO MUTACIONAL DE PACIENTES CON Distrofias Hereditarias de Retina del País Vasco (España)

María Rodríguez Hidalgo¹, Maitane Ezquerro-Inchausti², Araceli Lara-López³, Leire Escudero-Arrarás⁴, Marta Galdós⁵, Maialen Aldazabal⁶, Carlos Cruchaga⁷, Cristina Irigoyen⁸, Javier Ruiz-Ederra⁹

¹IIS Biodonostia, San Sebastián, España

²IIS Biodonostia, San Sebastián, España

³IIS Biodonostia

⁴IIS Biodonostia, San Sebastián, España

⁵Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España

⁶Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz, España

⁷Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

⁸Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

⁹Miramoon Pharma SL, San Sebastián, España

1 Introducción y Objetivos:

Las distrofias hereditarias de retina (IRD) son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan principalmente a la retina, con más de 250 genes implicados en su patogenia. La heterogeneidad clínica y genética complica la identificación de mutaciones causales. A continuación, se presentan los resultados de la caracterización genético-molecular en una cohorte de pacientes vascos.

2 Métodos:

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo en 335 individuos afectados con IRD (de 275 familias no relacionadas) utilizando diferentes técnicas moleculares, incluyendo paneles de genes, secuenciación del exoma completo, MLPA y arrays de hibridación.

3 Resultados:

En total, el 50,18% (138/275) de las familias estudiadas han sido caracterizadas genéticamente. En cuanto al patrón de herencia, encontramos que el 68,84% (95/138) de las familias estudiadas tenían herencia recesiva, dentro de las cuales el 33,33% (46/138) tenían mutaciones en heterocigosis compuesta y el 35,51% (49/138) en homocigosis, el 26,81% (37/138) tenían herencia dominante, el 3,62% (5/138) tenían herencia ligada al cromosoma X y había un caso de digenismo. Se identificaron 132 variantes probablemente causales diferentes. La mayoría de las variantes, 85, eran missense/nonsense; 29 eran pequeñas inserciones/deleciones, 13 variantes afectaban a regiones de splicing, 4 involucraban variaciones en el número de copias y 1 era un reordenamiento complejo. Estas variantes se identificaron en 42 genes diferentes. Los genes con más mutaciones fueron USH2A, CERKL y RHO, en 21, 10 y 10 familias, respectivamente. Las variantes patogénicas más frecuentes fueron c.2276G>T (p.Cys759Phe) en USH2A, c.847C>T (p.Arg283Ter) en CERKL y c.3260C>T (p.Ser1087Leu) en SNRNP200, identificadas en 12, 10 y 8 familias respectivamente.

4 Conclusiones:

Nuestro estudio ha permitido caracterizar al 50,18% de las familias de nuestra cohorte, lo que tiene importantes implicaciones en el diagnóstico y asesoramiento genético para la población vasca.

C0281 AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA. PROYECTO DETECTTA

CARMEN ORELLANA ALONSO¹, Marta Dominguez Martínez², Mónica Roselló Píera³, Alfonso Caro Llopis⁴, Sandra Monfort Membrado⁵, Silvestre Oltra Soler⁶, Francisco Martínez Castellano⁷

¹Unidad de Genética. Torre A- planta 3. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

²IIS La Fe. Torre A- planta 3. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

³Unidad de Genética. Torre A- planta 3. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

⁴IIS La Fe. Torre A- planta 3. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

⁵Unidad de Genética. Torre A- planta 4. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

⁶Unidad de Genética. Torre A- planta 4. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

⁷Unidad de Genética. Torre A- planta 4. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avenida Fernando Abril Martorell 106. Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

La amiloidosis hereditaria es un grupo de enfermedades con gran heterogeneidad clínica y genética caracterizado por depósitos proteicos de fibras de amiloide en la matriz extracelular. Diferentes mutaciones en el gen TTR pueden favorecer la formación de amiloide extracelular, que se deposita en diferentes órganos causando la amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR). Es una enfermedad que se encuentra infradiagnosticada debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas asociadas. La búsqueda de mutaciones en el gen TTR en una amplia serie de pacientes con síntomas sugestivos permitirá, por una parte, un diagnóstico temprano de la enfermedad y por otra parte, una estimación más ajustada de su prevalencia en nuestra población.

El objetivo del proyecto Detectta es contribuir al diagnóstico etiológico precoz de la hATTR, definiendo el espectro mutacional del gen TTR en población española, estimar la prevalencia relativa de mutaciones en el gen TTR e identificar portadores de mutaciones en riesgo entre familiares de casos índice.

2 Métodos:

Secuenciación de Sanger de todos los exones del gen TTR en una serie amplia de pacientes con sintomatología sugestiva de hATTR, derivados de multitud de centros sanitarios distribuidos por toda España.

3 Resultados:

Tras 24 meses de ejecución del proyecto Detectta hemos contado con la participación de 256 especialistas de 137 centros hospitalarios ubicados en 49 provincias españolas. Hemos estudiado 522 casos índice y 109 familiares y hemos detectado mutaciones de TTR en el 11% de los casos estudiados (4% de los casos índice y 45% de los familiares). Las mutaciones detectadas son principalmente Val50Met y Val142Ile, descritas como las más prevalentes en la enfermedad.

4 Conclusiones:

La amiloidosis hereditaria por TTR es mucho más prevalente de lo que se sospechaba anteriormente. El espectro mutacional no difiere de lo descrito en otras poblaciones, siendo muy poco frecuentes las variantes raras del gen TTR.

C0310 MUTACIONES INTRÓNICAS, SPLICING ALTERNATIVO Y REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS EN EL GEN DMD, DIAGNÓSTICO GENÉTICO MEDIANTE RNA (DONDE EL DNA NO LLEGA)

Alba Segarra¹, Aurelio Hernández-Lain², Eloy Rivas³, María Jose Rodríguez⁴, María Teresa Sánchez-Calvin⁵, Cristina Domínguez⁶, Ana Camacho⁷, Andrea Campo⁸, Marcos Madruga-Garrido⁹, Carlos Ortez¹⁰, Andres Nascimento¹¹, Ana Codina¹², Pia Gallano¹³, Lidia Gonzalez-Quereda¹⁴

¹Servicio de Genética, IIB Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

²Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Doce de Octubre

³Unidad de Neuropatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

⁴Servicio de Genética, IIB Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

⁵Servicio de Genética, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

⁶Servicio de Neurología- Unidad de Neuromuscular, Hospital 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+12, Madrid

⁷Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

⁸UGC de Pediatría, Hospital Virgen Macarena, Sevilla

⁹Neuropediatría. Grupo Pediátrico. Hospital Viamed Santa Ángela De la Cruz, Sevilla.

¹⁰Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

¹¹CIBERER, Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

¹²Servicio de Anatomía Patológica, Institut de Recerca Sant Joan de Deu, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

¹³CIBERER, Servicio de Genética, IIB Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

¹⁴CIBERER, Servicio de Genética, Hospital de Sant Pau, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

1 Introducción y Objetivos:

Introducción y objetivos

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker (DMD/BMD), o distrofinopatías, son un grupo de distrofias musculares que cursan con debilidad muscular, y están causadas por mutaciones en el gen *DMD*, con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, y que codifica para la proteína distrofina. Un diagnóstico genético precoz es fundamental para establecer un pronóstico y mejor manejo de la enfermedad, para ofrecer asesoramiento genético y reproductivo en las familias mediante la identificación de mujeres portadoras y para que los pacientes puedan beneficiarse de terapias mutación-específica. Entre el 5-7% de estos pacientes permanecen genéticamente sin diagnosticar a pesar de haber estudiado en profundidad los 79 exones que conforman el gen *DMD* a nivel de DNA genómico. En este trabajo evaluamos la capacidad diagnóstica de la secuenciación del RNA mensajero en distrofinopatías.

2 Métodos:

Métodos

Ocho pacientes con sospecha clínica de distrofinopatía y resultados negativos previos mediante MLPA y secuenciación NGS de la región codificante de *DMD*. Además, debía de existir un estudio de biopsia muscular que indicase una alteración en la distrofina. Se extrajo el RNA de biopsia muscular y se retrotranscribió a cDNA. Se diseñaron 24 parejas de primers solapantes para amplificar y secuenciar toda la región codificante del gen *DMD*.

3 Resultados:

Resultados

Se han detectado alteraciones a nivel de RNAm en todos los pacientes incluidos en el estudio, identificando la causa genética de la enfermedad en cada uno de ellos. Además, demostramos que el MLPA y la secuenciación de exoma omiten por completo las mutaciones intrónicas profundas, los eventos de *splicing* alternativo y los reordenamientos cromosómicos.

4 Conclusiones:

Conclusiones

La secuenciación de cDNA es una herramienta extremadamente útil que debe ser considerada para completar el diagnóstico genético de las distrofinopatías en pacientes en los que no se ha identificado la mutación responsable de la patología.

C0340 UTILIDAD DEL EXOMA EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS COMPLEJOS

NEREA ORTEGA UNANUE, SAMUEL MARTIN RODRIGUEZ, IVAN BERNARDO GONZALEZ, ROBERTO RUIZ GARCIA, ROSA CAROLINA NARVAIZA MARTINEZ, LETICIA THOMLIMSON ALONSO, SARA FERNANDEZ LANDÁZURI, CRISTINA TOLEDO GOTOR, MARIA LUISA POCH OLIVE, REGINA BUJANDA DE LA FUENTE, MARTA MARIN ALARCIA, AMPARO LOZANO LOZANO, MARIA PILAR RUIZ GARCIA, ANA MARIA LLORENTE LUMBRERAS, CONSUELO MARTINEZ GIL

HOSPITAL SAN PEDRO, LOGROÑO, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Niña de 2 años con parálisis cerebral infantil diparética espástica, con mínimo componente distónico y afectación de miembros superiores. La paciente presenta ptosis palpebral, retraso cognitivo, hipotonía del lactante y estrabismo. No presenta antecedentes familiares. Se realiza un estudio de exoma clínico en trío.

2 Métodos:

Mediante secuenciación masiva se analizan exomas clínicos de la paciente y sus dos progenitores: se analizan los exones y zonas intrónicas flanqueantes de 5277 genes que conforman el panel KeyExome-GeneSGKit. La secuenciación se realiza en un analizador NextSeq (Illumina). Las secuencias obtenidas se alinean frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se identifican variantes y se evalúa su patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas in-silico. Se descartan las variantes con una frecuencia alélica superior a 1% y se consideran todos los posibles patrones de herencia y características fenotípicas de la paciente.

3 Resultados:

Se detecta la variante c.803C>G en el gen *TUBA1A* (NM_006009) en heterocigosis. Esta variante no ha sido reportada previamente en ninguna base de datos, pero existe una alta probabilidad de que sea patológica, ya que se encuentra en una región que admite poca variabilidad (*hot-spot* de 61 pares de bases). Las Variantes patológicas en el gen *TUBA1A* han sido relacionadas con el fenotipo de *Lisencefalia tipo 3* (OMIM 611603), con herencia autosómica dominante.

4 Conclusiones:

Las tubulinopatías asociadas a *TUBA1A* son clínicamente heterogéneas, siendo los rasgos clínicos más frecuentes las malformaciones cerebrales, el retraso en el desarrollo cognitivo y motor, la epilepsia y las alteraciones oculares (diplejía facial y estrabismo). La mayoría de los casos están causados por variantes *de-novo*. La variante se ha originado *de-novo en la paciente (no se detecta en los progenitores)*, lo que potencia su patogenicidad. Aunque esta variante no ha sido descrita previamente, la clasificamos como probablemente patológica, debido a su naturaleza y a que es compatible con la clínica de la paciente.

C0366 ESTUDIO DEL RIESGO DE DESARROLLAR ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA EN PACIENTES CON UN NÚMERO INTERMEDIO DE REPETICIONES CAG EN EL GEN ATXN2

Teresa Escartín Díez¹, Raúl Domínguez Rubio², Cinthia Aguilera Román³, Bárbara Fernández Cidón⁴, Carla Marco Cazcarra⁵, Mónica Povedano Panades⁶, Pedro Alía Ramos⁷, **Ariadna Padró Miquel⁸**

¹Genética Molecular - Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

²Unidad funcional de Motoneurona, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

³Genética Molecular - Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

⁴Genética Molecular - Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

⁵Unidad funcional de Motoneurona, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

⁶Unidad funcional de Motoneurona, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

⁷Genética Molecular - Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España.

⁸Genética Molecular - Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, España

1 Introducción y Objetivos:

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de las neuronas motoras. El 10% de los casos aproximadamente son familiares, y existe una causa genética hasta en un 5% de los casos esporádicos. Las expansiones de más de 35 repeticiones CAG en el gen *ATXN2* causan ataxia espinocerebelosa de tipo 2 (SCA2). Se han relacionado las expansiones intermedias (29-33 repeticiones CAG) con un riesgo aumentado de ELA. El objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias significativas en el número de repeticiones CAG de nuestros pacientes con ELA y la población general.

2 Métodos:

La cuantificación del número de repeticiones CAG del gen *ATXN2* en 278 pacientes con ELA y 196 controles se realizó mediante PCR en un termociclador T100™ Thermal Cycler (BioRad) y posterior análisis de fragmentos por electroforesis capilar en un equipo 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems™). Se compararon ambos grupos mediante el análisis de la variancia y pruebas de Chi-cuadrado con distintos puntos de corte.

3 Resultados:

Un 4,3% de los pacientes con ELA presentaron alelos ≥ 29 CAG, frente a un 2,6% en los controles. Sin embargo, el análisis de la variancia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el número de repeticiones CAG de ambos grupos ($p=0,36$).

En las comparaciones de χ^2 de Pearson, se obtuvieron los siguientes resultados:

Punto de corte	Coefficiente χ^2	p
<27 CAG - ≥ 27 CAG	0,96042	0,327
<28 CAG - ≥ 28 CAG	0,34619	0,556
<29 CAG - ≥ 29 CAG	1,03625	0,309
<31 CAG - ≥ 31 CAG	1,92009	0,166
<32 CAG - ≥ 32 CAG	3,56276	0,059

4 Conclusiones:

En el grupo de pacientes con ELA se han encontrado frecuencias más altas de alelos de más de 32 repeticiones CAG que en el grupo control, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística. Sería conveniente confirmar este hallazgo ampliando el número de casos del estudio.

Oncogenética

C0020 PRESENTACIONES CLÍNICAS EN EL SÍNDROME DE LI FRAUMENI (VARIANTE R337H) COMPARADAS CON LA VARIANTE CLÁSICA.

Alexandra Valencia Pérez¹, Ricardo Andrés Montenegro Sánchez.², Paula Margarita Hurtado Villa³, María Nirvana da Cruz Formiga.⁴

¹Médica Pontificia universidad Javeriana Cali. Santiago de Cali, Colombia.

²Médico Pontificia Universidad Javeriana Cali. Santiago de Cali, Colombia.

³Médica Genetista y Bioeticista. Pontificia Universidad Javeriana Cali. Santiago de Cali, Colombia.

⁴Médica Oncóloga y ongenetista. Departamento de oncología y Oncogenética A.C. Camargo Cancer Center. São Paulo (SP), Brasil.

1 Introducción y Objetivos:

Introducción: El síndrome de Li-Fraumeni (LFS) es una predisposición al cáncer hereditario, desencadenado por una mutación en línea germinal de *TP53*; de herencia autosómica dominante y con incidencia baja a nivel mundial 1/5000 nacidos vivos. La descripción clásica muestra espectro de neoplasias primarias que, hasta hace tres lustros, oscilaba entre osteosarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de mama, tejidos blandos y sistema nervioso^{1,2}.

Hace unos años se describió una nueva variante específica (mutación p. *R337H*) en el sur/sureste brasileño con una incidencia de hasta 1/300 nacidos vivos y con una penetrancia diferente a LFS^{3,4}. El estudio de dicha variante permitiría una mejor comprensión de la biología del cáncer y establecer futuros protocolos de atención y cribado para pacientes con esta mutación que dados los patrones migratorios pueden estar alojados en cualquier latitud.

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura de los casos reportados con la variante *R337H* y compararla con lo reportado en la variante clásica.

2 Métodos:

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed, Scopus y Ovid con las palabras claves (“*TP53* mutation” “*R337H*” “Li-Fraumeni síndrome”) obteniendo 60 artículos, se excluyeron 17 que no contenían información sobre el espectro clínico de esta nueva variante.

3 Resultados:

El espectro clínico de la variante *R337H* es diferente al clásicamente descrito en la literatura tanto para LFS como para síndrome similar a Li-Fraumeni, un claro ejemplo es la mayor frecuencia de cáncer de tiroides⁵. Además con penetrancia, comportamiento, agresividad y afectación familiar diferente.

4 Conclusiones:

A pesar que el espectro de neoplasias es diferente en los portadores de *R337H* el cribado sigue siendo el mismo que el de los pacientes con la variante clásica. Por lo que se deben realizar más estudios para disponer de evidencia que sustente la creación e implementación protocolos de cribado personalizado; mejorando el diagnóstico y tratamiento precoz.

C0021 SPLICEAI: RECOMENDACIONES PARA EL ANÁLISIS DE VARIANTES Y LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

Ada Esteban-Sánchez¹, Miguel de la Hoya²

¹Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos), 28040 Madrid, España

²Laboratorio de Oncología Molecular, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos), 28040 Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

La red neuronal profunda denominada SpliceAI, es un novedoso y completo instrumento de predicción de splicing. A través del análisis de una secuencia de pre-ARNm y, a diferencia de otros programas que únicamente realizan un análisis local entorno a la variante, SpliceAI genera cuatro *scores* diferentes que indican la probabilidad de pérdida o ganancia del aceptor/donador de splicing, así como la posición de los mismos. De esta manera y como característica distinguible de otras herramientas similares, puede inferirse el resultado final de splicing más probable.

El objetivo del presente trabajo es, basándonos en nuestra amplia experiencia, la elaboración de una pequeña guía metodológica para asistir a los usuarios a la hora de manejar la herramienta SpliceAI, recogiendo la resolución de diversas dudas acerca del manejo o interpretación de los resultados obtenidos y proponiendo varias sugerencias para el mayor aprovechamiento de este recurso.

2 Métodos:

Sirviéndonos del análisis de variantes en los sitios de splicing de genes susceptibles de conferir riesgo frente al cáncer de mama u ovario, como son *PALB2* o *RAD51D*, podemos examinar varios ejemplos concretos de interpretación de los *scores* obtenidos y comparar las inferencias realizadas con estudios funcionales.

3 Resultados:

Entre otras cuestiones, trataremos la importancia de tener en cuenta los resultados de todos los *scores* simultáneamente para hacer una interpretación correcta de las predicciones, cómo de fundamental es adecuar la ventana de análisis respecto al sitio de splicing según la variante investigada o cómo de relevante es el transcrito que consideremos de referencia para nuestra predicción.

4 Conclusiones:

Un óptimo aprovechamiento de herramientas bioinformáticas como SpliceAI, puede suponer un gran avance en el campo del diagnóstico clínico, ya que permitiría identificar variantes que aun siendo spliceogénicas, no necesariamente conferirían un aumento del del riesgo de padecer enfermedades de base genética, replanteándose así su potencial patogenicidad.

C0028 VALIDACIÓN DE RECQL5 COMO POSIBLE GEN DE SUSCEPTIBILIDAD EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Erik Michel Marchena Perea

CNIO, , Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Recientemente se ha identificado *RECQL5* como posible gen de susceptibilidad en cáncer de mama (Tavera-Tapia et al., 2019). *RECQL5* pertenece a la familia de helicasas RECQL y participa en el proceso de reparación del ADN mediante recombinación homóloga, por lo que es un excelente candidato desde el punto de vista funcional. El objetivo de este estudio es validar el papel de *RECQL5* como gen de susceptibilidad en una serie independiente de familias con cáncer de mama no asociadas a genes de susceptibilidad conocidos (BRCA).

2 Métodos:

Mediante un panel de secuenciación masiva, utilizando la tecnología Nextera™ Flex for Enrichment de Illumina, hemos analizado la secuencia codificante completa del gen *RECQL5* en aproximadamente 1000 familias BRCA.

3 Resultados:

Por el momento, se han detectado 19 variantes raras (MAF<0.01), de las cuales 16 son de cambio de sentido y 3 sinónimas. De las 16 variantes de cambio de sentido, 7 de ellas se postulan como posiblemente deletéreas. Dos de las 7 variantes coinciden con las ya descritas en Tavera-Tapia et al., 2019. De las otras 5, dos de ellas son clasificadas como deletéreas por al menos 5 de 8 programas de predicción de patogenicidad *in silico*, y tres se relacionan con

una aparente alteración en el *splicing*. Actualmente estamos analizando el posible efecto funcional de estas cinco variantes.

4 Conclusiones:

A falta de secuenciar la serie completa, los datos preliminares obtenidos apuntan a una validación de *RECQL5* como gen de susceptibilidad.

C0029 PAIRED SOMATIC-GERMLINE TESTING OF 15 POLYPOSIS AND COLORECTAL CANCER-PREDISPOSING GENES HIGHLIGHTS THE ROLE OF APC MOSAICISM IN DE NOVO FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS

Paula Rofes¹, Sara González², Matilde Navarro³, José Marcos Moreno-Cabrera⁴, Ares Solanes⁵, Esther Darder⁶, Estela Carrasco⁷, Sílvia Iglesias⁸, Mónica Salinas⁹, Carolina Gómez¹⁰, Àngela Velasco¹¹, Noemí Tuset¹², Mar Varela¹³, Gemma Llorca¹⁴, Teresa Ramón y Cajal¹⁵, Èlia Grau¹⁶, Núria Dueñas¹⁷, Napoleón de la Ossa Merlano¹⁸, Xavier Matías-Guiu¹⁹, Bárbara Rivera²⁰, Judith Balmaña²¹, Marta Pineda¹, Joan Brunet¹, Gabriel Capellá¹, Jesús del Valle¹, Conxi Lázaro¹

¹ICO-IDIBELL, , Barcelona, España

²ICO-IDIBELL, Barcelona, España

³ICO-IDIBELL, Barcelona, España

⁴ICO-IDIBELL, Barcelona, España

⁵ICO-IDIBELL, Barcelona, España

⁶ICO-IDIBGI, Girona, España

⁷VHIO, Barcelona, España

⁸ICO-IDIBELL, Barcelona, España

⁹ICO-IDIBELL, Barcelona, España

¹⁰ICO-IDIBELL, Barcelona, España

¹¹ICO-IDIBGI, Girona, España

¹²Arnau de Vilanova University Hospital, Lleida, España

¹³IDIBELL, Barcelona, España

¹⁴Parc Taulí University Hospital, Sabadell, España

¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

¹⁶ICO-IDIBELL, Barcelona, España

¹⁷ICO-IDIBELL, Barcelona, España

¹⁸General University Hospital of Catalonia, QuironSalud Group, Sant Cugat del Vallès, España

¹⁹IDIBELL, Barcelona, España

²⁰ICO-IDIBELL, Barcelona, España

²¹VHIO, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant syndrome responsible for 1% of colorectal cancers. Up to 90% of classical FAP are caused by inactivating mutations in *APC*, and mosaicism has been previously reported in 20% of *de novo* cases, usually linked to milder phenotypic manifestations.

The aim was to explore the prevalence of mosaicism in 11 unsolved cases of classical FAP and to evaluate the diagnostic yield of somatic testing.

2 Métodos:

Paired samples of colorectal polyps, tumors and/or mucosa were analyzed using a custom NGS panel targeting 15 polyposis and colorectal cancer-predisposing genes. Whenever possible, the extension of mosaicism to blood or sperm was also examined.

3 Resultados:

Out of 11 patients with classical adenomatous polyposis, a mosaic pathogenic variant in *APC* was identified in seven (64%). No other altered genes were identified. In 2/7 (29%) mosaicism was found restricted to colonic tissues, while in 5/7 (71%) it was extended to the blood. Germline affection was confirmed in one patient.

4 Conclusiones:

We report the first analysis at a somatic level of 15 genes associated with colorectal cancer susceptibility, which highlights the role of APC mosaicism in classical FAP etiology. The results further reinforce the importance of testing target tissues when blood test results are negative.

C0045 DETECCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE EL ANÁLISIS DE PRESENCIA DIFERENCIAL DE EXONES (PDE) EN BIOPSIA LIQUIDA.

DAVID RUBIO MANGAS¹, YAIMA TORRES², MARTA CARCAJONA³, JAVIER SUELA⁴, MARIANO GARCÍA⁵, DAMIÁN GARCÍA⁵

¹NIMGENETICS & IISFJD, , MADRID, ESPAÑA

²NIMGENETICS

³NIMGENETICS

⁴NIMGENETICS

⁵IIS-FJD

1 Introducción y Objetivos:

Los biomarcadores actuales del cáncer colorrectal (CCR) y las pruebas de cribado para su detección tienen una precisión diagnóstica limitada y están sujetas al riesgo de sobrediagnóstico. Por ello, existe una necesidad real de desarrollar nuevas herramientas genómicas para identificar pacientes con CCR.

La medición de la presencia diferencial de exones (PDE) del ADN libre-circulante (cfDNA) derivado del plasma podría abordar estos desafíos, siendo el objetivo de este estudio identificar y demostrar la utilidad diagnóstica de la PDE en la identificación de CCR.

2 Métodos:

Se recolectaron muestras de plasma de 31 pacientes con CCR y 32 controles sanos. La extracción del cfDNA se realizó utilizando el DSP-Circulating-DNA kit (QIAGEN) mediante la plataforma QIASymphony, la preparación de librerías se realizó utilizando el Twist-Human-Core-Exome Kit (Twist-Bioscience) y se secuenció en la plataforma NovaSeq6000™ (Illumina) a una profundidad de 100x.

Las muestras fueron alineadas con el genoma de referencia humano GRCh38 mediante el software Bowtie-2 y se obtuvo la tabla de conteo para cada exón mediante HT-Seq. Los análisis de los datos se procesaron utilizando un pipeline interno, eliminando aquellos exones que pertenecen a los cromosomas sexuales para evitar el sesgo por sexo.

3 Resultados:

En la fase de descubrimiento, se identificaron 25.214 exones diferencialmente presentes utilizando DESeq2 con un p-valor ajustado por la corrección de Bonferroni de 0,001. Estos exones, que pertenecen a 9.790 genes, se analizaron mediante dendrogramas y análisis de componentes principales observando la alta capacidad de discriminación entre pacientes y controles.

Posteriormente, se analizarán los datos con otros paquetes estadísticos como edgeR y limma, se afinará la firma de exones con filtros más restrictivos, se determinará su coste-efectividad y se aumentará el número de muestras a analizar, con el objetivo de confirmar nuestros hallazgos de PDE implicados en cáncer.

4 Conclusiones:

El enfoque de análisis PDE podría servir como un biomarcador diagnóstico en pacientes con CCR.

C0054 DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA INTEGRAL PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO I MEDIANTE ULTRASECUENCIACIÓN DE CDNA.

Yolanda Martín Santo Domingo¹, Matías Morín Rodríguez², Sergio Fernández³, María Martín Agudo⁴, Verónica Barca Tierno⁵, Ana Valero Rubio⁶, Elena Gómez Rosas⁷, Val Fernández Lanza⁸, Miguel Ángel Moreno Pelayo⁹, Concepción Hernández Chico¹⁰

- ¹Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
²Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
³Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
⁴Unidad de Bioinformática, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS. Madrid. España
⁵Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
⁶Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
⁷Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
⁸Unidad de Bioinformática, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. España
⁹Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España
¹⁰Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS CIBERER. Madrid. España

1 Introducción y Objetivos:

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo que predispone a la aparición de tumores en el sistema nervioso y está causado por mutaciones en el gen *NF1*. Identificar mutaciones en este gen es difícil debido al gran tamaño gen (57 exones constitutivos), la existencia de pseudogenes, y su amplio espectro mutacional, incluyendo las mutaciones de splicing del mRNA, que representan el 25% del total. Anteriormente, nosotros diseñamos un protocolo basado en técnicas clásicas (MLPA, RT-PCR, DHPLC y secuenciación Sanger) para el diagnóstico molecular de la NF1, con una sensibilidad diagnóstica superior al 95%. Sin embargo dicho protocolo es complejo, con un alto tiempo de respuesta.

Objetivo: Desarrollar un protocolo diagnóstico basado en tecnologías de secuenciación masiva (NGS) que mejore la relación coste-eficacia y el tiempo de respuesta.

2 Métodos:

Ultrasecuenciación de amplicones que cubren el cDNA del gen *NF1* en plataforma MiSeq y análisis bioinformático desarrollado para este fin. Estudio complementario por MLPA. Cohorte validación: 33 pacientes con mutación conocida (9 variantes puntuales, 12 pequeñas deleciones/inserciones y 12 variantes de splicing). Además, hemos analizado 51 casos con diagnóstico clínico certero (pacientes con dos criterios diagnósticos) y 42 pacientes con sospecha de NF1 (generalmente niños con un único criterio diagnóstico). Todos los pacientes fueron revisados y asesorados en nuestra consulta de Neurofibromatosis.

3 Resultados:

La herramienta diagnóstica fue desarrollada y ajustada mediante el análisis de la cohorte de validación, hasta conseguir identificar todas las variantes patogénicas de dicho grupo. Un punto crítico fue el diseño de herramientas informáticas para identificar las alteraciones en la secuencia codificante derivadas de las variantes de splicing.

4 Conclusiones:

La aplicación del nuevo protocolo ha mostrado una tasa diagnóstica de 94% en la cohorte de pacientes con diagnóstico clínico certero NF1 y de 52% en el grupo de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad, demostrando la idoneidad de esta herramienta.

C0077 INTEGRACIÓN DE DATOS ÓMICOS EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS GENES CANDIDATOS DE SUSCEPTIBILIDAD EN CÁNCER COLORRECTAL

Anael López Novo¹, Andrés Dacal Rivas², David Rafael Remedios Espino³, Joaquín Cubiella Fernández⁴, Victoria Álvarez Sánchez⁵, María Jesús Ladra González⁶, Fernando Fernández López⁷, Ana Álvarez Castro⁸, José Manuel Cameselle Teijeiro⁹, Miriam Cuatrecasas Freixas¹⁰, Frances Balaguer Prunés¹¹, Sergi Castellví Bel¹², Ángel Carracedo Álvarez¹³, Ceres Fernández Rozadilla¹⁴, Clara Ruiz Ponte¹⁵

¹Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Grupo de Medicina Xenómica-Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Lugo, España

³Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Ourense, España

⁴Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Ourense, España

⁵Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

⁶Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

⁷Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

⁸Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

⁹Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

¹⁰Servicio de Anatomía Patológica, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) and Tumor Bank-Biobank, Hospital Clínic, Barcelona, España

¹¹Gastroenterology Department, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

¹²Gastroenterology Department, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

¹³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Grupo de Medicina Xenómica-Universidade de Santiago de Compostela, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, España

¹⁴Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Grupo de Medicina Xenómica-Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

¹⁵Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Grupo de Medicina Xenómica-Universidade de Santiago de Compostela, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, España

1 Introducción y Objetivos:

Recientemente, una de las principales estrategias para explicar la heredabilidad perdida en cáncer colorrectal (CCR) se ha basado en la secuenciación de exoma completo (WES). Sin embargo, esta estrategia no fue tan exitosa como se esperaba, posiblemente debido a la heterogeneidad genética subyacente al CCR. Nuestro objetivo es caracterizar molecularmente el CCR de inicio temprano sin alteraciones en la vía *mismatch repair* (MMR) a nivel somático para identificar nuevos genes candidatos de susceptibilidad mediante la integración de datos ómicos.

2 Métodos:

Se realizaron análisis de WES, RNA-seq y metilación sobre muestras pareadas de tejido normal y tumoral en una cohorte fenotípicamente homogénea de 20 pacientes con CCR de inicio temprano (<50 años) sin alteraciones en la vía MMR.

Se realizó calling de variantes somáticas (Mutect2) y estudio del perfil mutacional (SigProfiler). Se siguió el protocolo de GTEX para cuantificación de expresión génica, normalización TMM (edgeR) y clasificación en subtipos moleculares consenso (CMS) con CMS Caller. Los datos de metilación se analizaron con ChAMP.

3 Resultados:

Los tumores presentaron altos niveles de firmas mutacionales "planas" (SBS1, SBS5 y SBS40), la mayoría de ellos también mostraron elevados porcentajes que indican defectos en el sistema MMR (SBS6, SBS15 y SBS44). Los CCR se clasificaron como: CMS1 (15%), CMS2 (5%), CMS3 (10%), CMS4 (30%) y desconocido (40%); sin embargo, los análisis de datos de expresión y metilación tumoral no indican la existencia de dichos subgrupos.

4 Conclusiones:

Al contrario de lo que propone la clasificación CMS, nuestros análisis de expresión y metilación no indican la existencia de esos grupos en nuestra cohorte. Una correcta clasificación molecular de los tumores permitirá una estrategia de filtrado en línea germinal más fiable, aumentando las probabilidades de identificar nuevos genes de predisposición a CCR.

C0086 NUEVA DELECIÓN EN HOMOCIGOSIS EN MSH3 COMO CAUSA DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

ANA ALONSO LARRUGA¹, Felicitas Díaz-Flores Estévez², Antonia Pérez Cejas³, Beatriz Alonso Álvarez⁴, Raquel Hernández San Gil⁵, Marta Carrillo Palau⁶, Goretti Hernández Mesa⁶

¹Unidad de Genética y Asesoramiento Genético. Laboratorio Central. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España

²Unidad de Genética y Asesoramiento Genético. Laboratorio Central. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España.

³Unidad de Genética y Asesoramiento Genético. Laboratorio Central. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España

⁴Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España

⁵Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España

⁶Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, España

1 Introducción y Objetivos:

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más frecuente y el segundo con mayor letalidad. Entre un 5 y un 10% de los casos son hereditarios, asociados a variantes genéticas germinales en genes de alta penetrancia.

El síndrome de Lynch (LS), presenta herencia dominante y se asocia a variantes patogénicas en genes mismatch repair (MMS): MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Otro síndrome menos frecuente es el CCR asociado a poliposis, debido a variantes patogénicas en APC, POLE y POLD1, con herencia dominante, y en MUTYH, MSH3 o NTHL1 con herencia recesiva.

Se presenta el caso de un paciente en seguimiento por el Servicio de Digestivo por sangre oculta en heces positiva. En colonoscopias sucesivas se demuestra poliposis adenomatosa franca, siendo diagnosticado de poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA). Se valora el caso en el Comité Multidisciplinar de Consejo Genético y se revisa el árbol familiar, descartando antecedentes familiares.

2 Métodos:

Se inició el estudio con secuenciación y MLPA de APC y MUTYH, siendo ambos negativos.

Tras sucesivas colonoscopias patológicas se reevaluó el caso, decidiendo realizar panel de NGS (MiSeq; Datagenomics) APC, ATM, BMPR1A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11 y TP53.

3 Resultados:

Se detectó una delección de 62330bp en homocigosis que afectaba a los exones 20 a 24 del gen MSH3 (Chr5:80109377-80171706 (GRCh37)). La delección fue confirmada por PCR digital en laboratorio externo.

La bibliografía y las bases de datos consultadas no reportan datos de delecciones/inserciones en los exones 20-24 de MSH3. Variantes nonsense en el exón 20 de MSH3 son catalogadas como patogénicas, con lo que clasificamos la variante como probablemente patogénica (AMCG 2015).

4 Conclusiones:

Este caso es un ejemplo de la importancia del abordaje multidisciplinar. La ampliación del estudio ofreció un diagnóstico y la oportunidad de brindar asesoramiento genético a la familia.

C0107 REVISIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN CDH1 EN INDIVIDUOS CON CÁNCER DE MAMA LOBULILLAR

Montserrat de Miguel Reyes, Ainhoa Almeida Santiago, Irene Hidalgo Mayoral, Laura Lema Roso, Jose Manuel Sánchez-Zapardiel, Beatriz Hidalgo Calero, Victoria Carrero Blázquez, Luis Robles Díaz

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El gen *CDH1* codifica la E-cadherina, una molécula de adhesión celular calcio-dependiente implicada en la supresión tumoral. Variantes patogénicas se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) y cáncer de mama lobulillar (CML), aunque no se ha descrito ninguna relación genotipo-fenotipo que permita predecir el pronóstico clínico de los pacientes.

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión del espectro mutacional y la relación genotipo-fenotipo de las variantes deletéreas del gen *CDH1* en familias con fenotipo predominante de CML.

2 Métodos:

Se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de casos de CML asociados a variantes deletéreas en el gen *CDH1* remitidos desde 2015 hasta la actualidad. El abordaje metodológico de los casos se llevó a cabo mediante secuenciación NGS y/o Sanger.

3 Resultados:

Se detectaron cinco variantes deletéreas en *CDH1* (*NM_004360.4*) en individuos afectados de CML: una variante *nonsense* (1913G>A), una variante *frameshift* (1401delC), dos variantes de *splicing* (1565+1G>A y 2165-1G>A) y una variante *missense* (1679C>G). Se encuentran distribuidas en los dominios III-V y en el dominio transmembrana de la cadherina y producen, potencialmente, una pérdida de función de la proteína.

Se identificaron 10 individuos pertenecientes a 5 familias con agregación de CGDH y de CML, observándose variabilidad intra e interfamiliar en función de la variante. La edad de aparición del cáncer de mama es en torno a la 4^a-5^a década de vida, y se observa una mayor agregación de CML en las familias portadoras de las variantes 1401delC y 1565+1G>A.

4 Conclusiones:

La edad de debut y manifestaciones clínicas son consistentes con lo descrito en la literatura. Los resultados obtenidos no permiten establecer una correlación genotipo-fenotipo, por lo que sería necesario ampliar el estudio con una cohorte mayor para poder sacar conclusiones que permitan mejorar el manejo clínico de los pacientes.

C0110 ESTUDIO DE LA RELACION GENOTIPO-FENOTIPO EN UNA COHORTE DE 1204 PACIENTES CON POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Irene Hidalgo Mayoral¹, Ainhoa Almeida Santiago², JOSÉ MANUEL SANCHEZ ZAPARDIEL³, Montserrat de Miguel Reyes⁴, Daniel Rueda Fernández⁵, Francisca Sainz de Baranda⁶, David Marrupe⁷, Miguel Soria⁸, Juan de Dios García Díaz⁹, Carmen Lacambra¹⁰, Susana Hernando¹¹, Luis Robles¹², Jose Benjamín Díaz-Tasende¹³, Inmaculada Salces¹⁴, Beatriz Hidalgo Calero¹⁵

¹Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

²Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

³ HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, LABORATORIO CÁNCER HEREDITARIO , Madrid, España

⁴Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

⁵Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

⁶Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

⁷Hospital Móstoles, Servicio Oncología médica

⁸Hospital Getafe, Servicio Oncología médica

⁹Hospital Príncipe de Asturias

¹⁰Hospital Severo Ochoa

¹¹Hospital Fundación Alcorcón

¹²Hospital 12 de Octubre, Servicio Oncología médica

¹³Hospital 12 de Octubre, Servicio digestivo consulta alto riesgo

¹⁴Hospital 12 de Octubre, Servicio digestivo consulta alto riesgo

¹⁵Hospital 12 de Octubre, Laboratorio cáncer hereditario

1 Introducción y Objetivos:

La poliposis adenomatosa familiar es una entidad clínica caracterizada por la aparición de múltiples pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el colon y un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. La presentación clínica es variable, distinguiéndose: poliposis adenomatosa familiar (FAP-gen *APC*) y poliposis asociada a la corrección de lectura de la polimerasa (PPAP- genes *POLE/POLD1*) con un patrón de herencia autosómico dominante, poliposis asociada a *MUTYH* (MAP) y poliposis asociada a *NTHL1* (NAP) con un patrón de herencia autosómico recesivo.

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión del espectro mutacional y la relación genotipo-fenotipo del conjunto de genes asociados a poliposis adenomatosa en una cohorte de 1204 pacientes en un hospital de tercer nivel.

2 Métodos:

Se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de los 1204 casos de poliposis adenomatosa remitidos desde 2008 hasta la actualidad. El abordaje metodológico de los casos se llevó a cabo mediante la combinación de *high resolution melting* (HRM), secuenciación NGS y/o Sanger y MLPA.

3 Resultados:

Se detectaron variantes deletéreas en 168 pacientes (13.9%): 63 casos en *APC* (5.2%), 100 casos en *MUTYH* (8.3%, de los cuales el 55% presentaban mutaciones bialélicas), 4 casos en *POLE* (0.3%) y 1 caso en *POLD1* (0.1%).

Los resultados obtenidos correlacionan el gen con el número de adenomas y la edad de debut. Existe un predominio de variantes *missense* en el gen *MUTYH* frente a un predominio de variantes truncantes en el gen *APC*, en el que se observan fenotipos de mayor severidad en variantes que implican grandes reordenamientos o localizadas en la región MCR (*mutation cluster región*).

4 Conclusiones:

Los resultados obtenidos son coherentes con las relaciones genotipo-fenotipo descritas en la literatura. El conocimiento de las frecuencias mutacionales y relaciones genotipo-fenotipo permiten elaborar guías clínicas para estudio genético ajustadas a nuestra población.

C0121 IMPACTO CLÍNICO DE LA UTILIZACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA COMO TÉCNICA DE RUTINA EN EL DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

Javier freire salinas¹, Javier Cea Rama², Pilar García-Berbel Molina³, Ainara Azueta Etxebarria⁴, Patricia García Valiente⁵, Pilar Díaz García⁶, Javier Gómez Román⁷

¹ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, SANTANDER, ESPAÑA

²Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

³Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

⁴Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander, España

⁵Oncología Médica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander

⁶Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander

⁷Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Santander

1 Introducción y Objetivos:

El tratamiento oncológico está sufriendo un gran cambio con la incorporación de las nuevas terapias dirigidas. Los nuevos modelos de ensayos clínicos tipo *basket*, implica la búsqueda de biomarcadores en distintos tipos

tumorales, planteando numerosos retos en su abordaje y detección. La incorporación de la Secuenciación masiva (NGS) de manera rutinaria en el diagnóstico oncológico puede suponer un gran avance en la evolución clínica de los pacientes. El objetivo de este trabajo es analizar el impacto clínico de la utilización de la NGS como técnica diagnóstica independiente de la morfología tumoral.

2 Métodos:

Se han analizado 151 casos de pacientes con morfología variable (colangiocarcinoma, vesícula biliar, tracto digestivo, páncreas, neuroendocrinos, pulmón...) con un seguimiento mínimo de 1 año tras la realización de la NGS para determinar la utilidad de la técnica. Se ha utilizado el panel *Oncomine Focus (ThermoFisher)* que permite detectar alteraciones en 52 genes, tanto variantes pequeñas como cambios en el número de copias (CNV) y traslocaciones.

3 Resultados:

Un total de 146 casos fueron analizables, de los cuales el 68.5% presentó alteraciones en alguno de los genes de estudio. De los 100 casos con alteraciones moleculares, 27 optaron a terapias dirigidas aprobadas por la AEMPS y 22, con distinto origen, pudieron beneficiarse de ensayos clínicos, cambio de terapia o terapia de uso compasivo. Por patologías, los pacientes con colangiocarcinoma fueron los mayores beneficiarios, con un 26% (5 de 19) incluidos en ensayos clínicos, seguidos por el carcinoma pulmonar no microcítico con 12% de terapias administradas fuera de aprobación.

4 Conclusiones:

Los datos presentados demuestran que la implementación de la NGS como diagnóstico molecular en oncología supone un punto de inflexión en el tratamiento del cáncer, posibilitando a todos los pacientes (independientemente del origen tumoral) el acceso a ensayos clínicos o usos expandidos de los nuevos tratamientos.

C0124 EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL KIT MSI-LMR DE PROMEGA EN LA DETECCIÓN DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Ainhoa Almeida Santiago¹, Irene Hidalgo Mayoral², Beatriz Hidalgo Calero³, Jose Manuel Sánchez Zapardiel⁴, Iciar Rey Prieto⁵, Inmaculada Salces Franco⁶, José Díaz Tasende⁷, Luis Robles Díaz⁸

¹i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

²i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

³H. U. 12 de Octubre, Madrid, España

⁴Bioquímica Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁵Bioquímica clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁶Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁷Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

⁸Oncología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de Lynch se caracteriza por alteraciones en genes implicados en el sistema MMR (*Mismatch Repair*) cuya inactivación genera un fenotipo molecular característico: inestabilidad de microsatélites (MSI).

Una de las aproximaciones más utilizadas para la detección de MSI es el sistema de análisis por PCR fluorescente basado en el uso de marcadores cuasimonomórficos. El objetivo del estudio es evaluar el rendimiento de un panel de marcadores compuesto por cuatro marcadores MSI clásicos, junto con cuatro marcadores adicionales mononucleotídicos con mayor longitud de repetición (BAT-52, BAT-56, BAT-59, BAT-60).

2 Métodos:

Se estudió una cohorte de 31 individuos con sospecha de Síndrome de Lynch, que presentaban alteración del sistema MMR detectada por inmunohistoquímica y un estudio previo de microsatélites estables (MSI Analysis System, v1.2).

Se procesaron mediante PCR fluorescente muestras de tejido sano y tejido tumoral (colorrectales y/o extracolónicas) en paralelo utilizando el Kit MSI-LMR de Promega. El análisis de fragmentos se realizó mediante electroforesis capilar (Applied Biosystems® 3110xL Genetic Analyzer). Los criterios de clasificación de los resultados se basaron en el número de marcadores alterados: ≥ 2 MSI-H (high), 1 MSI-L (low) y 0 MSS (microsatélites estables).

3 Resultados:

Se reclasificaron un 23% de los casos: 4/26 MSS se reclasificaron como MSI por el nuevo kit (dos como MSI-L y dos como MSI-H) y 4/4 MSI-L se reclasificaron como MSI-H.

En un 5.7% de los casos, correspondientes a las muestras de mayor antigüedad, no se observó amplificación de los marcadores de mayor tamaño por lo que no pudieron ser evaluados.

4 Conclusiones:

El kit LMR presenta una mayor sensibilidad en la detección de MSI, lo que resulta de utilidad en pacientes con alteración del sistema MMR por inmunohistoquímica con respecto al panel anterior. Esta técnica es más dependiente de la calidad de la muestra y si bien son necesarios estudios adicionales, presenta potencial para otros estudios extracolónicos.

C0126 UTILIZACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL CÁNCER DE PULMÓN. ANÁLISIS INTERLABORATORIO DE 6 CENTROS DE LA RED PÚBLICA ESPAÑOLA

Pilar García-Berbel Molina¹, Javier Freire Salinas², Sarai Palanca Suela³, Javier Simarro Farinós⁴, Marta Sesé Faustino⁵, Javier Hernández Losa⁶, Beatriz Bellosillo Paricio⁷, Sergi Clave Safont⁸, Yolanda Ruano Domínguez⁹, José Luis Rodríguez Peralta¹⁰, Almudena Santón Roldán¹¹, José Palacios Calvo¹², Leia Garrote Gallego¹³, Francisco García Verdes¹⁴, Javier Gómez Román¹⁵

¹Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

²ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, SANTANDER, ESPAÑA

³Anatomía Patológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España,

⁴Anatomía Patológica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España,

⁵Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁶Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España

⁷Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona. España,

⁸Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona. España,

⁹Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

¹⁰Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España,

¹¹Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España,

¹²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España,

¹³Personalized Healthcare Partner. Roche Farma. Barcelona. España

¹⁴Personalized Healthcare Partner. Roche Farma. Barcelona. España

¹⁵Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

1 Introducción y Objetivos:

En el contexto de medicina de precisión, el cáncer de pulmón es un claro ejemplo de diagnóstico personalizado. La acelerada incorporación de fármacos dirigidos requiere una gran batería de estudios moleculares que, habitualmente, se complican por la escasez de muestra. En estas condiciones, la utilización de la secuenciación masiva (NGS) puede suponer una gran ventaja. El presente estudio compara el análisis de un panel de NGS realizado como "ring trial" en 6 hospitales diferentes.

2 Métodos:

Se han incluido 31 muestras, por duplicado, de adenocarcinoma de pulmón, con determinación previa en los genes de mayor relevancia clínica; EGFR, KRAS, ALK y ROS. Además, se incluyó un control comercial de DNA y RNA con alteraciones conocidas. Cada centro ha realizado la extracción de ácidos nucleicos según sus protocolos y se ha utilizado el kit Oncotarget Dx (marcado IVD para adecuarnos al reglamento 746/2017) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

3 Resultados:

La comparativa en la calidad y cantidad de ácidos nucleicos extraídos (310 muestras en total), reveló diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$), con dos centros por debajo del rendimiento medio.

En segundo lugar, obtuvimos un 80,6 % de muestras valorables, siendo el resto no valorables por insuficiente concentración de ADN (5,7%) o por no alcanzaron los criterios de calidad establecidos (13,7%). Respecto a las librerías de ARN el 85,8% se consideraron óptimas.

La concordancia, del genotipo de cada muestra entre los centros, rindió una sensibilidad de 87,5% y una especificidad del 99,2%.

4 Conclusiones:

La NGS ha mostrado una alta concordancia en la detección de mutaciones inter-centros y con las técnicas complementarias. Los resultados reflejan diferencias inter-centros asociadas principalmente a su "expertise" con esta tecnología, siendo los procedimientos pre-analíticos los puntos de mayor divergencia.

C0128 PERFIL TELOMÉRICO COMO MARCADOR DE RIESGO DE METÁSTASIS EN FEOCROMCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS (PPGL)

MARIA MONTEAGUDO FERNÁNDEZ¹, Paula Martínez², Ángel Mario Martínez-Montes³, Bruna Calsina⁴, Luis Javier Leandro⁵, Cristina Montero⁶, Raúl Torres⁷, Elena Rapizzi⁸, Martin Fassnacht⁹, Felix Beuschlein¹⁰, Marcus Quinkler¹¹, Alberto Cascón¹², María Antonia Blasco¹³, Mercedes Robledo¹⁴

¹CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS (CNIO), , MADRID, España

²Telomeres and telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain.

³Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain.

⁴Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain.

⁵Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain.

⁶Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain.

⁷Molecular Cytogenetics Unit, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain

⁸Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy

⁹Department of Internal Medicine I, Endocrine and Diabetes Unit, University Hospital Würzburg, University of Würzburg, Germany

¹⁰Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany

¹¹Endocrinology in Charlottenburg, Berlin, Germany

¹²Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain

¹³Telomeres and telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain

¹⁴Hereditary Endocrine Cancer Group, Human Cancer Genetics Program, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain

1 Introducción y Objetivos:

Los telómeros son complejos nucleoproteicos situados en los extremos de los cromosomas eucariotas necesarios para su integridad. En feocromocitomas y paragangliomas (PPGL), la desregulación de *TERT* o *ATRX*, implicados en el mantenimiento telomérico, están considerados como marcadores pronósticos. Sin embargo, la contribución de otros genes implicados en la maquinaria de preservación de los telómeros no ha sido investigada previamente. Nuestro objetivo fue caracterizar el patrón de expresión de 29 genes relacionados con el mantenimiento del telómero, para establecer su valor como factor pronóstico en pacientes con PPGL.

2 Métodos:

Para el estudio, recogimos 165 PPGL (97 no metastásicas / 63 metastásicas), caracterizados genéticamente, en los que se estudió la expresión de los genes de interés mediante NGS.

3 Resultados:

Tres de los 29 genes estudiados, *TERT*, *ATRX* y *NOP10*, mostraron una expresión diferencial entre casos metastásicos y no metastásicos, y su expresión alterada se asoció con un menor tiempo hasta progresión. Se detectaron eventos en los mecanismos canónicos que afectan a la re-expresión de *TERT* (mutaciones e hipermetilación del promotor, y ganancias del locus) y la pérdida de expresión de *ATRX* por mutaciones en 41 muestras. Por último, la sobreexpresión de *NOP10* se correlacionó con una mayor cantidad de proteína, detectada por inmunohistoquímica.

El efecto de estos eventos sobre la longitud telomérica fue estudiado mediante q-FISH en tumores y experimentos *in-vitro*. Nuestros resultados apoyan los datos previamente publicados para *TERT* y *ATRX*, y además arrojan luz sobre el efecto de *NOP10* en el telómero. Hemos observado que la sobreexpresión de *NOP10* participa en el alargamiento del telómero y a su vez aumenta la supervivencia celular en nuestro modelo celular.

4 Conclusiones:

En conclusión, la expresión alterada del telomeroma puede representar un nuevo biomarcador capaz de estratificar los pacientes con mayor riesgo para desarrollar metástasis.

C0137 LOS ESTUDIOS GENÓMICOS EXHAUSTIVOS EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA IDENTIFICAN TERAPIAS PERSONALIZADAS, BIOMARCADORES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y PREDISPOSICIONES HEREDITARIAS AL DESARROLLO DE CÁNCER

Guadalupe Álvarez Cifuentes¹, Esther López Martínez², María Fueyo Díaz³, Adrián Santiago⁴, Irene Martín López⁵, Raquel Soria Delgado⁶, Noelia S. Durán⁷, Rebeca Álvarez⁸, Claudia G. Lago⁹, Andrea Otero¹⁰, Marta Diñeiro¹¹, Raquel Capín¹², Lucía Méndez Blanco¹³, Juan Cadiñanos¹⁴, Rubén Cabanillas¹⁵

¹Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

²Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

³Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁴Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁵Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁶Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁷Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁸Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

⁹Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹⁰Área de Medicina de Precisión, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹¹Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹²Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹³Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹⁴Laboratorio de Medicina Molecular, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

¹⁵Área de Medicina de Precisión, Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias (IMOMA), Oviedo, España

1 Introducción y Objetivos:

Los estudios genómicos presentan múltiples aplicaciones en oncología: diagnóstico y selección de tratamientos, identificación de biomarcadores, detección de enfermedad residual y asesoramiento genético. La biopsia líquida es una herramienta prometedora en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, pero su aplicación se ha limitado principalmente a búsqueda de tratamientos en pacientes en estadios avanzados tratados con quimioterapia. Aunque más del 50% de los pacientes oncológicos requieren radioterapia, los estudios genómicos no se han integrado en Oncología Radioterápica como lo han hecho en Oncología Médica. Este trabajo evaluó la utilidad de los test genómicos exhaustivos en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia.

2 Métodos:

Mediante paneles NGS, se analizaron 50 biopsias tumorales, 46 muestras germinales y 46 biopsias líquidas de 46 pacientes con cáncer candidatos a radioterapia. 100 de las 224 alteraciones genéticas somáticas identificadas se estudiaron en 685 biopsias líquidas seriadas.

3 Resultados:

Los estudios sobre biopsia tumoral y líquida mostraron discrepancias, observándose mayor concordancia en estadios avanzados y entre biopsias temporalmente coincidentes. En el 82,6% de los pacientes, uno de los paneles identificó alteraciones no detectadas por el otro. Se identificaron alteraciones asociadas con terapias aprobadas en el tipo de tumor del paciente (19,6%), potenciales biomarcadores para seguimiento de la enfermedad (100%) y predisposiciones hereditarias al desarrollo de cáncer (6,5%). La integración de los distintos test permitió discernir entre alteraciones tumorales, germinales o derivadas de hematopoyesis clonal. En al menos un 30% de los casos, los resultados de las biopsias líquidas seriadas concordaron con el curso de la enfermedad.

4 Conclusiones:

Los diferentes estudios genómicos exhaustivos, incluyendo las biopsias líquidas, proporcionan información complementaria y relevante en pacientes tratados con radioterapia. Su aplicación en pacientes oligometastásicos o en estadios iniciales, pese a presentar limitaciones debido a la baja carga tumoral, supone importantes beneficios para mejorar su supervivencia en comparación con pacientes en estadios avanzados (con peor pronóstico).

C0163 ESTUDIO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO (VOUS) IDENTIFICADAS EN MUESTRAS TUMORALES DE SARCOMAS PEDIÁTRICOS.

Piedad Alba Pavón¹, Miriam Gutiérrez Jimeno², Teresa Imizcoz³, Olatz Villate⁴, Lide Alaña⁵, Susana García-Obregón⁶, Aizpea Echebarria Barona⁷, Paula González-Urdiales⁸, Ricardo López-Almaraz⁹, Jimena De Pedro¹⁰, Rosa Adán¹¹, Miguel García-Ariza¹², Itziar Astigarraga¹³, Ana Patiño-García¹⁴

¹Grupo de Oncología Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

²Departamento de Pediatría, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

³CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona, España

⁴Grupo de Oncología Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

⁵Grupo de Oncología Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

⁶Grupo de Oncología Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

⁷Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia, España

⁸Grupo de Oncología Pediátrica. Instituto Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España

⁹Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

¹⁰Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España

¹¹Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. España

¹²Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España

¹³Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. España

¹⁴Departamento de Pediatría, Clínica Universitaria de Navarra Pamplona, España

1 Introducción y Objetivos:

La supervivencia de los sarcomas pediátricos apenas ha aumentado en las últimas décadas. Sin embargo, la aplicación de los datos genómicos obtenidos mediante *Next-Generation Sequencing* (NGS) está mejorando el manejo clínico. En general, los sarcomas presentan baja carga mutacional y, en muchos casos, se identifican variantes de significado clínico incierto (VOUS). Objetivo: caracterizar las VOUS identificadas en sarcomas pediátricos con el fin de predecir la patogenicidad y seleccionar aquellas en las que realizar estudios funcionales.

2 Métodos:

Se analizaron 23 muestras de sarcomas utilizando el panel de NGS *Oncomine Childhood Cancer Research Assay* (Thermo-Fisher). Se analizaron las VOUS utilizando los datos recogidos en *Varsome* y 13 herramientas de predicción de patogenicidad. Se tuvo en cuenta la naturaleza de la variante, del gen, su clonalidad, profundidad y la presencia de otras alteraciones.

3 Resultados:

Se identificaron 35 VOUS en 11 oncogenes y 24 genes supresores tumorales. Once genes están asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y 6 codifican proteínas que son dianas terapéuticas. Quince VOUS están descritas en heterocigosis y una en hemicigosis en la base de datos *Genome-Aggregation-Database*. Ocho VOUS están descritas en *ClinVar*, clasificadas como VOUS.

Se seleccionaron los algoritmos de predicción de patogenicidad con mayor especificidad de predicción para variantes somáticas en cáncer. Estos algoritmos se basan en la conservación, homología, contexto genómico y estructura proteica. Se predijeron 17 variantes como probablemente patogénicas y 18 como probablemente benignas.

4 Conclusiones:

El estudio de las VOUS permite buscar eventos *drivers* en tumores en los que no se identifican variantes patogénicas, predecir la posible existencia de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer e identificar variantes en genes que codifiquen proteínas que sean dianas terapéuticas. Este análisis permite seleccionar las variantes predichas como patogénicas con el fin de realizar análisis funcionales que demuestren su implicación en el cáncer y aporten valor al tratamiento del paciente.

C0167 ANÁLISIS FUNCIONAL DEL SPLICING DE 24 VARIANTES EN LOS GENES BRCA1/2

MARTA SANTAMARIÑA PENA¹, Javier Galego-Carro², Ana Blanco³, Belinda Rodríguez⁴, Ana Crujeiras⁵, Angel Carracedo⁶, Ana Vega⁷

¹CIBERER-FPGMX, Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

²Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Santiago de Compostela, 15706, Spain;

³Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, 15706, Spain;

⁴Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain;

⁵Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain;

⁶Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, 15706, Spain;

⁷Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX), SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, 15706, Spain;

1 Introducción y Objetivos:

Variantes patogénicas en los genes *BRCA1/2* se asocian con predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario. Mientras que la clasificación de variantes truncantes suele ser sencilla, la contribución de otras variantes requiere estudios complejos, como los de *splicing*.

El objetivo fue estudiar 24 variantes en los genes *BRCA1/2* mediante análisis *in silico* y de *splicing*, así como su clasificación según las reglas ENIGMA.

2 Métodos:

Se incluyeron 24 variantes (13 *BRCA1* y 11 *BRCA2*) identificadas en pacientes con cáncer de mama/ovario, seleccionadas por predictores *in silico*: Grupo1: 4 variantes en sitios consenso de *splicing* (IVS±1/2), Grupo2: 8 variantes cercanas a sitios consenso (dos primeros nucleótidos del exón y tres últimos, IVS+6 y IVS-20), y Grupo3: otras 12 variantes (intrónicas, exónicas). El estudio funcional se realizó a partir de RNA de linfocitos de pacientes o minigenes híbridos. En ambos casos se realizó una RT-PCR con *primers* específicos para cada variante junto con muestras control. Los productos se visualizaron con electroforesis capilar (Agilent2100 Bioanalyzer) y se secuenciaron (Abi3730xl). En caso necesario, se aislaron y purificaron bandas aberrantes de geles de agarosa. El análisis semi-cuantitativo de los distintos transcritos se realizó mediante análisis de fragmentos (Abi3730xl). Las variantes se clasificaron siguiendo las reglas del Consorcio ENIGMA (vs_2017).

3 Resultados:

Todas las variantes del Grupo1 (*BRCA1*:c.135-2A>G, *BRCA1*:c.5074+1G>C, *BRCA1*:c.5332+2_5332+4del y *BRCA2*:c.6841+1G>C), 4/8 del Grupo2 (*BRCA2*:c.67+3A>G, *BRCA2*:c.68-7delT, *BRCA2*:c.425G>T, *BRCA2*:c.517-13_-9del) y ninguna variante del Grupo3, mostraron alteración del *splicing*. Las variantes *BRCA1*:c.135-2A>G, *BRCA1*:c.5074+1G>C, *BRCA1*:c.5332+2_5332+4del, *BRCA2*:c.6841+1G>C, *BRCA2*:c.67+3A>G, *BRCA2*:c.517-13_-9del se clasificaron como patogénicas; *BRCA2*:c.425G>T como de significado incierto y *BRCA2*:c.68-7delT como neutra.

4 Conclusiones:

El análisis de *splicing* de variantes en sitios consenso y cercanos a éstos de los genes *BRCA1/2* facilita la clasificación de las variantes identificadas y repercute en el adecuado manejo clínico de los pacientes y sus familias.

C0182 MEJORANDO EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON RETINOBLASTOMA MEDIANTE UN PANEL DE NGS

Gema Gómez-Mariano¹, **Esther Hernández**², **M^a Isabel Cubillo**³, **Lorena Lores**⁴, **Daniel Rivera**⁵, **Sara Monzón**⁶, **Sarai Varona**⁷, **Isabel Cuesta**⁸, **Constantino Sábado**⁹, **Ana Fenandez-Teijeiro**¹⁰, **Beatriz Martínez-Delgado**¹¹

¹Instituto de Salud Carlos III (IISER), Madrid, España

²Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

³Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

⁴Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

⁵Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

⁶Unidad de Bioinformática, ISCIII, Madrid, España

⁷Unidad de Bioinformática, ISCIII, Madrid, España

⁸Unidad de Bioinformática, ISCIII, Madrid, España

⁹Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

¹⁰Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

¹¹Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

El retinoblastoma es un tumor embrionario de retina diagnosticado en niños menores de 4 años que surge de la inactivación bialélica del gen *RB1*. Las técnicas convencionales (Secuenciación de Sanger y MLPA) permiten la detección del 46,6% de los casos con mutaciones en el gen *RB1*. Está descrito que entre un 10-15% de los retinoblastomas son mosaicos. Debido a la baja sensibilidad de estas técnicas no es posible su identificación. Nuestro objetivo fue estudiar pacientes con retinoblastoma esporádico mediante técnicas de NGS para la identificación de mosaicismo, así como de variantes en regiones intrónicas profundas y en el promotor de *RB1*.

2 Métodos:

Diseñamos un panel *custom RB1* (Roche-NimbleGen) con una cobertura de secuencia de 153,735 pb (85,8% del gen *RB1*) para el análisis mediante NGS de 35 pacientes con retinoblastoma esporádico (10 bilaterales y 25 unilaterales) sin mutación por técnicas convencionales.

3 Resultados:

El análisis genético con el panel *RB1* permitió detectar mutaciones en 5 pacientes bilaterales esporádicos (4 mosaicos en diferente grado (16,28%, 7,96%, 14,07% y 3%), 1 mutación intrónica profunda), y 5 variantes intrónicas profundas de significado incierto en 5 pacientes unilaterales esporádicos descritas anteriormente en pacientes con retinoblastoma (LVD-Lohmman). El panel de *RB1* ha permitido mejorar el diagnóstico de los pacientes bilaterales esporádicos pasando de un 88.7% de pacientes diagnosticados mediante técnicas convencionales a un 91.9%. Además, hemos detectado la mutación responsable del retinoblastoma en el 50% de los bilaterales esporádicos estudiados con el panel de *RB1* siendo un 40% mosaicos.

4 Conclusiones:

La identificación de mosaicismo supone una mejora significativa en el asesoramiento genético a las familias, ya que puede modificar el riesgo de transmisión a la descendencia y la aparición de otros tumores en la edad adulta. Además, ha sido posible la identificación de variantes intrónicas profundas en pacientes con retinoblastoma esporádico.

C0187 ANÁLISIS DE GENES DE REPARACIÓN DEL ADN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Javier Galego Carro¹, Marta Santamariña², Ana Crujeiras³, Miguel E. Aguado-Barrera⁴, Pablo Aja-Macaya⁵, Paloma Sosa-Fajardo⁶, Antonio Gómez-Caamaño⁷, Ana Vega⁸

¹Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), , Santiago de Compostela, España

²Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) & Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, 15706, Spain

³Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain

⁴Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain

⁵Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain

⁶Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) & Servicio de Oncología Radioterápica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, SERGAS Santiago de Compostela, 15706, Spain

⁷Servicio de Oncología Radioterápica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, SERGAS & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, 15706, Spain

⁸Fundación Pública Galega Medicina Xenómica (FPGMX) & Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) & Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Santiago de Compostela, 15706, Spain

1 Introducción y Objetivos:

Los genes de reparación del ADN tienen un papel decisivo en el mantenimiento de la estabilidad genómica. La presencia de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en estos genes se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata así como con la respuesta a determinados tratamientos. El objetivo de este análisis es determinar la frecuencia de dichas variantes en una cohorte de 94 pacientes de nuestra población.

2 Métodos:

Se incluyeron pacientes con sospecha de cáncer familiar (n = 22), pacientes de alto riesgo (n = 36) y pacientes metastásicos (n = 47). El análisis genético se realizó mediante técnicas de secuenciación masiva a partir de ADN de sangre periférica. Los genes analizados fueron: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *FANCA*, *GEN1*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*. Las variantes identificadas se clasificaron siguiendo las guías de la *American College of Medical Genetics* y guías de genes específicas.

3 Resultados:

La frecuencia de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en la cohorte de pacientes fue de 10,64% (10 de 94). Estas variantes se identificaron principalmente en *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM*. La frecuencia en pacientes con sospecha de cáncer familiar fue de 13,64% (3 de 22), en pacientes de alto riesgo 5,56% (2 de 36) y en pacientes metastásicos 10,64% (10 de 94). El 4,25% de los pacientes son candidatos a terapias con iPARPs.

4 Conclusiones:

Nuestros resultados indican que los genes en las vías de reparación del ADN son buenos candidatos a la predisposición al cáncer de próstata. La utilidad clínica de estos hallazgos, incluyendo las terapias dirigidas, será cada vez más importante a medida que se generalice el estudio genético.

C0198 REVISIÓN CLÍNICA DE FAMILIAS CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Belén Pastor¹, Lorena Moreno², Elia Grau³, Aurora Sánchez⁴, Miriam Potrony⁵, Josep Oriola⁶, María Isabel Álvarez-Mora⁷, Celia Bádenas⁸, Francesc Balaguer⁹

¹Servicio de gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

²Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

³Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁴Departamento de Bioquímica y Genética molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁵Departamento de Bioquímica y Genética molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁶Departamento de Bioquímica y Genética molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁷Departamento de Bioquímica y Genética molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁸Departamento de Bioquímica y Genética molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

El Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un síndrome de predisposición a cáncer poco frecuente que incrementa el riesgo a desarrollar múltiples neoplasias: carcinoma adrenocortical, cáncer de mama, tumores del sistema

nervioso central y sarcomas, entre otros. Actualmente, el diagnóstico se establece por identificación de alteraciones germinales con efecto patogénico en el gen TP53 o por criterios diagnósticos clásicos. Descrito inicialmente como un síndrome de alta penetrancia, estudios recientes sugieren que se ha sobreestimado al identificarse pacientes con variantes patogénicas en TP53 que no cumplen criterios clínicos. Es de vital importancia entender los factores modificadores de riesgo, la correlación genotipo-fenotipo y el efecto clínico del tipo de alteración para poder ofrecer un correcto seguimiento y asesoramiento genético. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y genéticas de familias con SLF y evaluar si cumplen criterios clínicos.

2 Métodos:

Estudio retrospectivo observacional descriptivo de familias con diagnóstico genético de SLF entre 2014-2021 en un centro de tercer nivel. Describimos manifestaciones clínicas, tipo de variante identificada y si cumplen criterios clínicos.

3 Resultados:

Los resultados del estudio se muestran en la siguiente tabla:

Caso	Cáncer(es) probando, edad de diagnóstico	Criterios de estudio genético	Edad diagnóstica genética	Criterios clínicos de SFL actualmente	Variante patogénica	Efecto
1	Osteosarcoma, 9	SLF	9	Clásicos ¹	c.637C>T; p.Arg213Ter	PF
2	Estómago, 34	CGDH	35	-	c.6365_366delTG; p.Val122AspfsTer26	PF
3	Mama, 34	SCMOH	45	-	c.754_762delCTCACCAT; p.Leu252_Ile254delLTI	PF o DN
4	Mama, 32	SLF	33	Chompret ²	c.733G>A; p.Gly245Ser	PF o DN
5	Mama, 30 y 50 Sarcoma, 44 y 50	SLF	51	SLF-Like ³	Delección completa del gen en heterocigosis	PF
6	Mama, 47	SCMOH	49	-	c.472C>T; p.Arg158Cys	PF o DN

SCMOH: síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, SLF: síndrome de Li-Fraumeni, CGDH: cáncer gástrico difuso hereditario; DN: dominancia negativa, PF: pérdida de función.

1 Li-Fraumeni et al, 1988

2 Bougeard et al, 2015

3 Birch et al, 1994

4 Conclusiones:

Los portadores de variantes patogénicas en TP53 muestran una gran variabilidad fenotípica, en línea con la evidencia actual, y ponen de manifiesto la necesidad de replantear tanto los criterios de estudio como el seguimiento requerido en estas familias.

C0208 LONGITUD TELOMÉRICA EN LESIONES PRECURSORAS DE MELANOMA

Marta Gil-Barrachina¹, Bárbara Hernando², Cristian Valenzuela³, Víctor Alegre⁴, Gemma M. Pérez-Pastor⁵, Conrado Martínez-Cadenas⁶

¹Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

²Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

³Departamento de Dermatología, Hospital General de Valencia, Valencia, España.

⁴Departamento de Dermatología, Hospital General de Valencia, Valencia, España.

⁵Departamento de Dermatología, Hospital General de Valencia, Valencia, España.

⁶Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

1 Introducción y Objetivos:

La longitud de los telómeros se ve incrementada en las células tumorales gracias a la capacidad que éstas adquieren de activar la telomerasa. En el melanoma ocurre exactamente lo mismo. Entender los cambios teloméricos en estadios anteriores a la aparición de este cáncer cutáneo, así como en sus lesiones precursoras, los nevus, es esencial para comprender los mecanismos del desarrollo tumoral.

2 Métodos:

Se recogieron muestras parafinadas de 100 pacientes: 15 con melanoma cutáneo sobre nevus preexistente, y 85 con melanoma cutáneo 'de novo'. De cada bloque se obtuvo muestra de piel benigna, muestra de melanoma primario y, si procedía, muestra de nevus. De todos los participantes se recopilaron datos fenotípicos y características clínicas del tumor. Para estimar la longitud telomérica relativa de cada una de las muestras de ADN se realizó un estudio utilizando real-time PCR en la que se relaciona el número de copias repetidas de telómeros(T) según el gen de copia única 36B4(S), ratio (T/S).

3 Resultados:

Se observa un aumento significativo de la longitud telomérica en aquellas muestras procedentes de melanoma con respecto a su muestra sana o benigna (P -values <0.005). Este incremento también se da si comparamos piel sana con nevus (P -values <0.02). Sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en cuánto al tamaño de los telómeros cuando se compara melanoma vs nevus. Respecto a las características clínicas de cada tumor, se aprecia que los melanomas con mayor infiltrado linfocitario poseen telómeros más largos comparado con aquellos de infiltrado linfocitario heterogéneo (P -values <0.03) o con los de bajo infiltrado (P -values <0.04).

4 Conclusiones:

La longitud telomérica podría ayudar a entender la transformación de determinadas lesiones precursoras, en principio benignas, como son los nevus, hacia la malignización. Además, una vez desarrollado el melanoma, el efecto del infiltrado linfocitario, junto con la mayor longitud telomérica, puede ser clave en la evolución tumoral.

C0226 REPROGRAMACIÓN METABÓLICA EN EL GLIOBLASTOMA HUMANO: BIOMARCADORES Y MECANISMOS

Gema Hurtado Genovés¹, Javier Megías Vericat², Silvia Calabuig Fariñas³, Miguel Cerdá Nicolás⁴, Concha López-Ginés⁵, Daniel Monleón⁶, Teresa San-Miguel⁷

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Fundación INCLIVA, Valencia.

²Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España

³Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia

⁴Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia

⁵Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA Valencia,

⁶Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA Valencia,

⁷Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología Universitat de València. Grupo de Investigación en Tumores del Sistema Nervioso Central. Instituto de Investigación INCLIVA Valencia,

1 Introducción y Objetivos:

El glioblastoma IDH wild-type (GBM) es el tumor del sistema nervioso central más agresivo, con elevada capacidad de infiltración en el tejido adyacente y una corta supervivencia. La hipoxia, una transición tipo epitelial-mesenquimal (EMT-like) y la amplificación de *EGFR* (ampEGFR) son algunos de los mecanismos biológicos que se han vinculado con el comportamiento crítico de estos tumores. Investigar la relación existente en el GBM entre estos tres procesos es el objetivo principal del estudio.

2 Métodos:

En muestras en fresco de tumores procedentes de pacientes diagnosticados de GBM se estudió el perfil de expresión transcriptómico (Affymetrix) y de metabolitos (RMN). Sobre sus muestras tumorales incluidas en parafina se analizó la amplificación de *EGFR* (FISH). Se desarrolló un modelo bioestadístico predictivo de EMT-Hipoxia (alta o baja) de los tumores, que se trasladó a la cohorte de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Se establecieron asociaciones entre las características moleculares y las clínico-biológicas. Por último, se buscaron indicios mecanísticos de los hallazgos obtenidos, en células de GBM en cultivo (U-87) en condiciones de normoxia/hipoxia.

3 Resultados:

La expresión de S100A8 muestra valor pronóstico en la cohorte de validación asociándose con la supervivencia. La expresión de varios genes relacionados con EMT y/o hipoxia (*F13A1*, *VEGFA* y *ASCL1*) es diferente en función del nivel de EMT-Hipoxia tumoral de los pacientes y se asocia con la amplificación de *EGFR*.

4 Conclusiones:

El perfil transcriptómico de los sujetos permite predecir el grado de EMT-Hipoxia tumoral de los mismos. Además, se asocian por primer vez procesos similares a la EMT a nivel transcriptómico con la hipoxia y con la amplificación de *EGFR* en GBM; esto profundiza en el conocimiento de la red de señales en las que identificar dianas terapéuticas potenciales atendiendo a perfiles moleculares individualizadas de interés en futuras investigaciones.

Este trabajo se realiza al amparo de los proyectos PI14/01669, GV/2018/130, GV/2020/048

C0236 ANÁLISIS FUNCIONAL DE ACTIVIDAD QUINASA EN VARIANTES MISENSE RARAS EN CHEK2 IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Olivia Fuentes Ríos¹, Marta Santamariña², Ángel Vizoso³, Belinda Rodríguez⁴, Ana Crujeiras⁵, Ana Vega⁶

¹Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. ²Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Lab. de Genómica Funcional, Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica, Santi

²Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, España, ⁴Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Madrid, España.

³Universidad de A Coruña, A Coruña, España, ⁶Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas, A Coruña, España

⁴Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, España, ⁴Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Madrid, España.

⁵Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, España,

⁶Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, España, ⁴Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras, Madrid, España.

1 Introducción y Objetivos:

CHEK2 (Checkpoint kinase 2) es un gen supresor de tumores que codifica una serina/treonina quinasa. Esta proteína regula el ciclo celular y se activa en respuesta al daño del ADN. Chek2 activada fosforila otras proteínas, inhibe la fosfatasa CDC25C y evita que la célula entre en mitosis conduciendo a la detención del ciclo celular y apoptosis. Mutaciones germinales en *CHEK2* se han asociado a riesgo moderado de cáncer de mama. Sin embargo, el significado clínico de variantes *missense* raras permanece incierto.

Objetivo

Analizar mediante un ensayo de actividad quinasa el impacto funcional de diez variantes de *CHEK2*, identificadas durante el diagnóstico genético de mujeres con cáncer de mama.

2 Métodos:

Se analizaron las variantes E239K, E302K, M304V, T323P, S356L, I364T, S412R, R474H, T476M y D488E. Se utilizaron como controles a las variantes c.1100delC, R117G y a *chek2 wild-type*. Se transformaron *E. coli* BL21 con el vector pDest-566 *CHEK2 wild-type* y con cada una de las variantes. Se purificaron las proteínas expresadas y se midieron los niveles de actividad quinasa por inmunoblott no radioactivo usando anti-phospho-Cdc25C (Ser²¹⁶).

3 Resultados:

Las variantes M304V, T323P, R474H y T476M presentaron pérdida total de función. Por su parte S187F, S356L, S412R y E239K mostraron pérdida parcial de función, mientras que E302K, I364T y D488E no mostraron impacto funcional. Para las variantes E239K y R474H los resultados fueron concordantes a los reportados previamente por Kleiblova et al. (2019). En el caso de T476M, se han reportado resultados contradictorios (desde pérdida completa de función hasta no impacto funcional), nuestros resultados concuerdan con los reportados por Roeb et al. (2012) y Kleiblova et al. (2019).

4 Conclusiones:

El ensayo quinasa por inmunoblott se presenta como una técnica adecuada para conocer el impacto funcional de variantes *missense* raras de *CHEK2*, contribuyendo a su clasificación y al adecuado manejo clínico de pacientes y sus familias.

C0245 CARACTERIZACIÓN DE PERFILES DE INESTABILIDAD GENÓMICA EN CÁNCER DE OVARIO Y ENDOMETRIO.

Antonio Fernández Serra¹, Raquel López-Reig², Ignacio Romero³, Salvador Blanch⁴, Carmen Illueca Ballester⁵, Marta ramírez-Calvo⁶, Zaida García-Casado⁷, José Antonio López-Guerrero⁸

¹Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

²Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

³Servicio de Oncología Médica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

⁴Servicio de Oncología Médica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia España,

⁵Servicio de Anatomía Patológica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia España,

⁶Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia España,

⁷Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia España,

⁸Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia España,

1 Introducción y Objetivos:

El 50% de casos con Cáncer de Ovario Seroso de Alto Grado (COSAG) presenta inestabilidad genómica (IG), portando información predictiva de respuesta. Paralelamente, se describió un subgrupo de alta IG en Cáncer de Endometrio (CE-CNH), relacionado con mal pronóstico. El objetivo de este trabajo es la caracterización transcriptómica de la IG entre tumores.

2 Métodos:

Se realizó el análisis transcriptómico de 33 muestras FFPE (14 COSAG y 19 CE-CNH). Se interrogaron 2549 genes implicados en oncología usando el kit de HTG-OBP. Los análisis de expresión diferencial (DE), Gene Set Enrichment

Analysis(GSEA) y la visualización se realizaron mediante los paquetes de DESeq2, gage y pathway respectivamente en R v4.0.1.

3 Resultados:

Existen 1122 genes diferencialmente expresados(DE) entre tumores, destacando: *ILK*(FC=410), *IL22RA1*(FC=55.2) e *IL13RA2* (FC=33.2). En el GSEA la vía de señalización: *Bile secretion*(hsa04976) resultó sobrerregulada y TGF-BETA(hsa04350), Adherens junction(hsa04520) y GAP junction(hsa04540) infra-reguladas en COSAG($p < 0.05$). El análisis transcriptómico reveló un clúster mixto formado por 5 muestras CE-CNH (histología endometroide, estadio 1, e Intervalo Libre de progresión medio de 31.79 meses) y 4 muestras COSAG (75% BRCA wt, 25% de recaídas y 75% con un porcentaje de genoma alterado superior a la mediana). Aparecieron 798 genes DE comparando el resto frente al cluster mixto, destacando: *SLC2A2*(FC=10.2), *TBL1Y*(FC=8.9) y *ER-171*(FC=8.9). Entre las vías de señalización sobrerreguladas en este grupo mixto tenemos: Ubiquitin mediated proteolysis(hsa04120), mTOR signaling pathway(hsa04150), Apoptosis(hsa04210), WNT signaling pathway(hsa04310), adherens junction(hsa04520) y B-cell receptor(hsa04662), e infra-reguladas: Steroid hormones biosynthesis(hsa00140), Arachidonic acid metabolism(hsa00590), Linoleic acid metabolism(hsa00591), Retinol metabolism(hsa00830), Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450(hsa00980) y JAK-STAT signaling pathway(hsa04630).

4 Conclusiones:

En este trabajo se describe y caracteriza un grupo compuesto por COSAG y CE de alta inestabilidad genómica con un perfil transcriptómico diferencial, lo que podría arrojar luz al origen del fenómeno de IG en tumores ginecológicos.

C0289 NUEVA MUTACIÓN CAUSANTE DEL SÍNDROME DICER1 EN UNA PACIENTE JOVEN CON RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO, BOCIO MULTINODULAR Y PROBLEMAS OCULARES.

*Emma Borràs Angosto*¹, *Imma Hernan Sendra*², *M^a José Gamundi Rodríguez*³, *Begoña Mañé Valverde*⁴, *Fco. Javier Castro Crespo*⁵, *Gemma Llorc Pursals*⁶, *Carmen Yagüe Muñoz*⁷, *Miguel Carballo Villarino*⁸

¹Unitat de Genètica Molecular. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

²Unitat de Genètica Molecular. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

³Unitat de Genètica Molecular. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

⁴Unitat de Genètica Molecular. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

⁵Servei d'Anatomia Patològica. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

⁶Unitat de Consell Genètic. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

⁷Unitat de Consell Genètic. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

⁸Unitat de Genètica Molecular. Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa (Barcelona), España

1 Introducción y Objetivos:

El gen *DICER1* codifica la endoribonucleasa DICER1, responsable de producir los miRNA. Mutaciones germinales causan el síndrome de DICER1, una condición autosómica dominante que predispone a un amplio espectro de tumores en niños o jóvenes. Se describe el caso de una joven con fenotipo atípico y su estudio familiar.

2 Métodos:

Una mujer de 27 años presentó rhabdomyosarcoma embrionario uterino, bocio multinodular, drusas maculares y antecedentes por rama materna (bocio multinodular, glaucoma y tumor cerebral) compatibles con la síndrome DICER1. A partir de ADN de sangre, se preparó una librería NGS mediante captura por hibridación (Onco-GeneSGKit.v3), se secuenció en HiSeq (Illumina) y se analizó con la plataforma GeneSystems. Además, se obtuvo ADN del tumor uterino y se analizaron por secuenciación las mutaciones somáticas *hotspot* en los exones 24-25. Se realizó estudio de portadores en la madre (hipotiroidismo primario, bocio multinodular y glaucoma) y hermana (bocio multinodular) de la paciente.

3 Resultados:

La paciente presentó, en heterocigosis, la mutación patogénica c.2205_2221del p.(Ser735ArgfsTer20) en el exón 14 de *DICER1*, al igual que su madre y hermana. Se identificó además la mutación inactivadora del alelo salvaje en el tumor al detectarse la variante c.5125G>A p.(Asp1709Asn) en heterocigosis en el exón 24. Mientras que la mutación germinal es truncante e impide la actividad RNasa III, la detectada en el tumor es una conocida mutación somática *hotspot* que altera el dominio catalítico RNasa IIIb y tiene un papel oncogénico.

4 Conclusiones:

El rhabdomyosarcoma embrionario de cuello uterino u ovario es un criterio mayor para realizar el estudio germinal de *DICER1*. Un correcto diagnóstico molecular es de gran valor pronóstico y permite realizar un buen asesoramiento genético. La detección de portadores es fundamental para ofrecerles un seguimiento adecuado y la posibilidad de realizar estudios genéticos prenatales.

C0293 DISTRIBUCIÓN INTRACELULAR DE POMGNT1 Y POMGNT2, DOS PROTEÍNAS ASOCIADAS A DISTROGLICANOPATÍAS CON UN POSIBLE PAPEL EN TUMORIGÉNESIS, EN LÍNEAS CELULARES DE GLIOBLASTOMAS HUMANOS

Cristina Quereda¹, María Fuentes Baile², Miguel Saceda³, Mercedes Palmero⁴, José Martín Nieto⁵

¹Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante, España.

²Unidad de Investigación, Hospital General Universitario de Elche, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Elche, Alicante.

³Unidad de Investigación, Hospital General Universitario de Elche, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Elche, Alicante.

⁴Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante.

⁵Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante, España.

1 Introducción y Objetivos:

Los genes *POMGNT1* y *POMGNT2*, que codifican las enzimas denominadas proteína beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasas 1 y 2, están asociados a una serie de distrofias neuromusculares congénitas denominadas distroglicanopatías (DGPs). La pérdida de función o expresión de estas proteínas provoca la pérdida de O-manosilglicosilación del alfa-distroglicano (alfa-DG), con una función crucial en el anclaje de células nerviosas y musculares a la matriz extracelular y la sinaptogénesis. Niveles elevados de *POMGNT1* se han relacionado con malignidad, mal pronóstico y resistencia a quimioterapia en glioblastomas humanos. En este trabajo hemos abordado el patrón de expresión de dichas proteínas en líneas celulares derivadas de distintos pacientes con glioblastoma multiforme (GBM).

2 Métodos:

Células en cultivo de distintas líneas humanas de GBM se inmunotñeron con anticuerpos primarios específicos contra *POMGNT1* y *POMGNT2*. Se llevaron asimismo a cabo dobles inmunotinciones de *POMGNT1* y 2 con una amplia serie de marcadores de orgánulos citoplásmicos (retículo endoplásmico, complejo de Golgi) y de distintos compartimentos y cuerpos nucleares. Las muestras se visualizaron mediante microscopía confocal de fluorescencia.

3 Resultados:

En todas las líneas celulares *POMGNT1* se inmunolocalizaba en el Golgi, mientras que *POMGNT2* se encontraba presente tanto en el retículo endoplásmico como en el Golgi. Ambas proteínas se concentraban además en el núcleo, encontrándose asociadas a eucromatina y heterocromatina, así como a distintas estructuras nucleoplásmicas: madurosomas y cuerpos nucleares de Cajal y PML.

4 Conclusiones:

Las proteínas asociadas a DGPs POMGNT1 y 2 desempeñan un papel relevante en la O-glicosilación del alfa-DG en líneas celulares de GBM, llevado a cabo en el complejo de Golgi y/o en el retículo endoplásmico. Adicionalmente, nuestros resultados sugieren que ambas proteínas podrían desempeñar una función moduladora de la expresión génica a nivel epigenético y de procesamiento del mRNA, posiblemente implicada en la tumorigénesis en gliomas humanos.

Financiación: FECYT (PR230) y Universidad de Alicante (VIGROB20-237, UADIF20-84 y UAUSTI20-14)

C0312 DETERMINACIÓN DE LA METILACIÓN DEL GEN MGMT EN BIOPSIA LÍQUIDA MEDIANTE EL EMPLEO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES

Rocio Rosas Alonso¹, Julián Colmenarejo-Fernandez², Olga Pernia³, Carlos Rodríguez-Antolín⁴, Isabel Esteban⁵, Itsaso Losantos-García⁶, Gema Moreno-Bueno⁷, Virginia Martínez-Marín⁸, Javier de Castro⁹, Inmaculada Ibanez de Caceres¹⁰

¹Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

²Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

³Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

⁴Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital la Paz

⁶Unidad de Bioestadística. IdiPaz

⁷MD Anderson Cancer Center, Madrid

⁸Servicio de Oncología Médica. Hospital La Paz

⁹Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

¹⁰Laboratorio de Epigenética del Cáncer (INGEMM)

1 Introducción y Objetivos:

El glioblastoma es un tumor devastador del sistema nervioso central que se caracteriza por su mal pronóstico. El único biomarcador disponible para predecir la respuesta al tratamiento es la metilación del gen *MGMT*. Hasta la fecha, todos los intentos en monitorizar los pacientes con glioblastoma a través de la detección de *MGMT* en ADN libre circulante han fallado, lo que hace que las vesículas extracelulares se conviertan en elementos claves que podrían abrir nuevas posibilidades de biopsia líquida para estos pacientes.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue la detección de la metilación del biomarcador *MGMT* mediante el empleo de ADN procedente de vesículas extracelulares.

2 Métodos:

El aislamiento de las vesículas extracelulares se realizó por ultracentrifugación. A continuación se aisló el ADN procedente de las vesículas empleando el método clásico de fenol-cloroformo. El ADN obtenido fue modificado por bisulfito y se determinó la metilación del promotor del gen *MGMT* mediante una PCR cuantitativa de metilación específica previamente desarrollada por nuestro grupo.

3 Resultados:

En este trabajo demostramos que el empleo de ADN procedente de vesículas extracelulares es válido para la detección de la metilación de *MGMT* en biopsia líquida alcanzando una sensibilidad del 85,7%, obteniendo el mejor resultado logrado hasta la fecha para la detección de este biomarcador en biopsia líquida.

4 Conclusiones:

La infradetección molecular no solo da como resultado la pérdida de oportunidades de tratamiento sino también el uso inadecuado de terapias que probablemente no sean efectivas. Los resultados obtenidos en este trabajo suponen una importante contribución al campo de la biopsia líquida basada en vesículas extracelulares, demostrando que reflejan la heterogeneidad de todo el tejido tumoral y presentándose como una herramienta prometedora para la detección de biomarcadores ya que proporciona información predictiva relevante para el manejo y la evolución de los pacientes con glioblastoma.

C0317 IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS IMPLICADAS EN EL RIESGO A DESARROLLAR MELANOMA EN INDIVIDUOS SIN VARIANTES EN EL GEN MC1R.

Neus Calbet-Llopart¹, Marc Combalia², Anil Kiroglu³, Miriam Potrony⁴, Gemma Tell-Martí⁵, Andrea Combalia⁶, Albert Bruges⁷, Sebastian Podlipnik⁸, Cristina Carrera⁹, Susana Puig¹⁰, Josep Malvehy¹¹, **Joan Anton Puig Butille**¹²

¹Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España.

²Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

³Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

⁴Servicio Bioquímica y Genética Molecular, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

⁵Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

⁶Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

⁷Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

⁸Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS Barcelona, España,

⁹Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

¹⁰Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

¹¹Servicio de Dermatología, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

¹²CORE Biología Molecular, Unidad de Melanoma, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España

1 Introducción y Objetivos:

Variantes comunes en el gen *MC1R*, implicado en la pigmentación humana, confieren un riesgo medio a desarrollar melanoma y son responsables de un elevado número de casos con melanoma esporádico. Actualmente, los factores genéticos implicados en el riesgo a desarrollar melanoma en individuos sin variantes en el gen *MC1R* son poco conocidos. En este estudio se analizó el papel de variantes genéticas comunes candidatas en el riesgo a melanoma en pacientes *MC1R* wild-type (WT).

2 Métodos:

Genotipado de 256 variantes comunes candidatas implicadas en la biología del melanocito (set M), en vías pro-inflamatorias (Set I) o en vías hormonales (set H) en 497 pacientes con melanoma esporádico y 256 individuos control *MC1R* WT mediante la tecnología OpenArray. Las variantes asociadas a desarrollar melanoma identificadas en el análisis caso-control se analizaron posteriormente mediante estrategias de reducción de la dimensionalidad multifactorial (Multifactor Dimensionality Reduction) para identificar combinaciones genéticas dentro de cada subgrupo de genes asociadas a desarrollar melanoma.

3 Resultados:

Se identificaron 17 variantes asociadas al riesgo a melanoma esporádico. El mejor predictor de riesgo a melanoma en el set M fue la combinación de las variantes rs3181100 (*CD28*), rs2228570 (*VDR*), rs751173 y rs2218220 (cerca de *MTAP*) (bACC=58%, $P=0.01$); y en el set I fue la combinación de las variantes rs11805303 (*IL23R*), rs9858542 (*BSN*), rs1385736 (cerca de *VEGFC*), y rs13073817 (intergénica) (bACC=57%, $P=0.02$).

4 Conclusiones:

Se han identificado combinaciones genéticas de variantes comunes relacionadas con la biología de los melanocitos o las vías pro-inflamatorias asociadas a la susceptibilidad a melanoma esporádico en individuos sin variantes genéticas en el gen *MC1R*.

C0323 LIGAMIENTO NOVEL Y ATÍPICO DEL GEN RAD51D A CÁNCER DE COLON

Enrique Nogueira¹, Enrique Nogueira², Elena Pérez Arellano³, **Beatriz del Olmo**⁴, Ana Virseda⁵, Pedro Salinas⁶, Carmen Garma⁷

¹Eurofins Megalab, , Madrid, España

²Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario, Madrid

³Serv. Digestivo Hospital La Zarzuela, Madrid

⁴Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab Madrid

⁵Serv Ginecología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁶Serv Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁷Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

RAD51D (*RAD51* *paralog D*) es un gen del *locus* 17q12 involucrado en la reparación de roturas del DNA por *recombinación homóloga* (RH), ligado según herencia autosómica dominante a predisposición a cáncer, especialmente a *cáncer de ovario* (con un riesgo acumulado hasta del ~14%, frente al 1-2% de la población general) y *cáncer de mama* (del ~20%), también posiblemente a *cáncer de próstata*.

2 Métodos:

Caso: Mujer de 46 años paciente de *cáncer de colon* (*adenocarcinoma de sigma* con metástasis hepáticas), con antecedentes familiares de *cáncer de mama* en una tía materna (a los 45 años) y de *cáncer gástrico* en la abuela materna (58 años).

Procedimientos: Estudio de DNA genómico de células sanguíneas, basado en NGS, de mutaciones *puntuales* y de *delecciones* y *duplicaciones* exónicas en destacados genes de *cáncer de colon* así como de *cáncer de mama*, examinados con el uso del equipo NextSeq 500 (Illumina) y de *librerías genómicas* preparadas con sondas de IDT (procedimiento *PanCancer 2020/21* de Eurofins Megalab).

3 Resultados:

La paciente es portadora heterocigota de la mutación c.94_95del (V32FfsX38) del exón 2 (en la secuencia NM_002878.4) de *RAD51D*. Es una inequívoca mutación *patogénica*, como otras variantes de *haploinsuficiencia* de *RAD51D*, descrita previamente en contados casos de cáncer familiar de mama y ovario. Pero no ha sido observada, como tampoco otras mutaciones *patogénicas* de *RAD51D*, en pacientes de cáncer de colon.

4 Conclusiones:

La mutación c.94_95del de *RAD51D* constituye un hallazgo relevante por sugerente, de un ligamiento novel, aunque infrecuente, a *cáncer de colon*, nunca antes descrito en portadores de mutaciones en *RAD51D* ni en los otros genes del *complejo* BCDX2 (de *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* y *XRCC2*) asociado al *pathway* *BRCA1-BRCA2* de RH. Reflejaría la rara o excepcional asociación de mutaciones monoalélicas en algunos de los genes de la *anemia de Fanconi* también implicados en reparación de DNA por RH.

C0324 EFECTO DE POLIMORFISMOS SOBRE LA EXPRESIÓN DE TYR Y TYRP1 Y EL DESARROLLO DE MELANOMA MALIGNO

Juan Miguel Guerrero González¹, **Esperanza de Santiago Rodríguez**², Clara Alcántara Domínguez³, Guillermo González González⁴, Juan Antonio Marchal⁵, María Jesús Álvarez Cubero⁶, Luis Javier Martínez González⁷

¹GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica), Granada, España

²GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica), Granada, España

³GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica), Granada, España

⁴GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica), Granada, España

⁵Departamento de Anatomía Humana y Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria IBS GRANADA, Universidad de Granada. Unidad de Excelencia "Modelling Nature", Universidad de Granada. Granada. España.

⁶GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica). Inst. de Investigación Biosanitaria IBS GRANADA, Universidad de Gr, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular III. Universidad de Gr. Granada. España

⁷GENyO (Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica), Granada España,

1 Introducción y Objetivos:

El melanoma maligno (MM) es un tipo de cáncer de piel causado por una desregulación en la producción de melanina, pigmento que da color a la piel, y es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel, a pesar de representar menos del 5% del total de afecciones cutáneas.

El presente trabajo se centra en el estudio de dos SNPs y su efecto sobre los niveles de expresión de *TYR* (*tyrosinase*) y *TYRP1* (*tyrosinase related protein-1*), enzimas implicadas en la formación de melanina a partir de L-tirosina en el melanosoma, orgánulo presente en los melanocitos. Los rs1126809 (*TYR*) y rs2733832 (*TYRP1*) han sido relacionados previamente con diferencias de pigmentación en poblaciones europeas y la aparición de MM.

2 Métodos:

Para ello, se recogió tejido cutáneo (eponiquio) de 34 controles (sin antecedentes familiares de MM), tras el genotipado de las variantes señaladas, se realizó un análisis de expresión de los genes de interés en el tejido mediante qPCR, y se calcularon los índices de supervivencia en pacientes según sus niveles de expresión de estos genes usando los datos de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA).

3 Resultados:

Los resultados obtenidos mostraron una relación significativa entre la presencia del alelo de riesgo en rs1126809_A y mayores niveles de expresión de *TYR*, según un modelo genético codominante ($p=0.0133$). En el caso del polimorfismo rs2733832, localizado en *TYRP1*, la asociación es menos clara (alelo de riesgo: T, $p=0.7363$), aunque se observa la misma tendencia.

4 Conclusiones:

Los cambios en los niveles de expresión de *TYR* y *TYRP1* han sido propuestos anteriormente como indicadores de un aumento en el potencial invasivo, y para clasificar la progresión de la metástasis en MM. Este estudio refuerza la idea de la existencia de una asociación directa entre la presencia de polimorfismos concretos y la expresión de estos genes y su implicación en MM.

C0325 MUTACIÓN NOVEL MISSENSE N166S DE CHEK2 ASOCIADA A ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

Enrique Nogueira¹, **Enrique Nogueira**^{1,2}, **Beatriz del Olmo**³, **Pedro Salinas**⁴, **Concepción Fernández-Chacón**⁵, **Juan J. Tafalla**⁶, **Concepción Lobo**⁷, **Ana Virseda**⁸, **Génesis Vízquez**⁹, **Carmen Garma**¹⁰

¹Eurofins Megalab, Madrid, España

²Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario, Madrid

³Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

⁴Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁵Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁶Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁷Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

⁸Serv. Ginecología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁹Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

¹⁰Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario Madrid

1 Introducción y Objetivos:

CHEK2 es un gen *supresor tumoral* ligado de modo dominante a predisposición a cáncer hereditario, del espectro del *síndrome de Li-Fraumeni*, sobre todo a *cáncer de mama, colon y próstata*, con un significativo aumento de riesgo de cáncer de mama en la mujer, estimado hasta del 37%. Es debido a mutaciones de diferentes tipos, muy especialmente a variantes de *haploinsuficiencia*.

2 Métodos:

Caso: Hermanas de 40 y 47 años, naturales del País Vasco, ambas diagnosticadas de *cáncer de mama* con afectación *multicéntrica* de la mama derecha por *carcinomas infiltrantes*. Antecedente de cáncer también en la mama derecha en la tercera hermana a los 48 años.

Procedimientos: Estudio de DNA genómico de células sanguíneas, basado en NGS, de mutaciones *puntuales* y *delecciones / duplicaciones* exónicas en la práctica totalidad de genes de susceptibilidad a cáncer de mama, examinados con uso del equipo NextSeq 500 (Illumina) y de *librerías genómicas* preparadas con *sondas* de IDT para 146 genes de *cáncer hereditario* (procedimiento *PanCancer 2020/21* de Eurofins Megalab).

3 Resultados:

En las dos hermanas fue identificada la mutación N166S (debida a la transición c.497A>G del exón 4, en NM_007194.3) del gen *CHEK2*, presente en *heterocigosis*. La variante, no descrita antes en pacientes de cáncer ni en individuos sanos, fue hallada posteriormente en la tercera hermana también paciente de cáncer de mama.

4 Conclusiones:

La variante novel *missense* N166S de *CHEK2* es considerada, de acuerdo a los criterios del ACMG y a la segregación familiar, una mutación *patogénica* dotada de notable riesgo oncogénico (compatible con un RR >4). Su identificación justificaría proponer *vigilancia* para *diagnóstico precoz de cáncer* con exploraciones periódicas, sobre todo de *mama* en mujeres (anualmente a partir de los 25 años; con consideración de mastectomía preventiva), *colon* (cada ~3 años, desde los 40 años) y *próstata* (anualmente desde los ~45 años, antes si antecedentes familiares tempranos).

C0326 LA SIGNIFICATIVA CONTRIBUCIÓN DE LOS GENES FANCA A PREDISPOSICIÓN A CÁNCER FAMILIAR ACONSEJA SU CONSIDERACIÓN PRIORITARIA EN LOS ESTUDIOS GENÓMICOS DE CÁNCER

Beatriz del Olmo¹, Carmen Garma², Pedro Salinas³, Concepción Fernández-Chacón⁴, Juan J. Tafalla⁵, Concepción Lobo⁶, Alfonso Pulido⁷, Oscar Torres⁸, Génesis Vizuet⁹, Enrique Nogueira¹⁰

¹Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

²Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario, Madrid

³Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁴Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁵Serv. Oncología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁶Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

⁷Serv. Ginecología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁸Serv. Ginecología Hospital La Zarzuela, Madrid

⁹Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab, Madrid

¹⁰Lab. Diag. Mol. Eurofins Megalab & Serv. Genética Hospital La Zarzuela, San Rafael y N.S. del Rosario, Madrid

1 Introducción y Objetivos:

Algunos de los 20 genes *FANCA* ligados según herencia *autosómica recesiva* a la *anemia de Fanconi* (FA), muy especialmente *BRCA1/FANCS* y *BRCA2/FANCD1*, han sido descritos con asociación *autosómica dominante*, en portadores *monoalélicos* de ciertas mutaciones (sin otras manifestaciones de la FA), a predisposición a cáncer familiar, especialmente de mama y ovario. Son por ello pertinentes los estudios de re-evaluación de la asociación de los genes *FANCA* a cáncer familiar.

2 Métodos:

Estudio de ocurrencia de mutaciones en genes *FANCA* con propuesta asociación a cáncer familiar en 1160 pacientes o personas asintomáticas con antecedentes familiares de cáncer, evaluados en los últimos tres años en el *Lab. Diag. Molecular* de Eurofins Megalab. Procedimientos: Revisión de estudios de cáncer familiar basados en NGS de una mayoría de genes de cáncer hereditario: >160 y >140 genes incluidos respectivamente en los paneles *PanCancer 2018/19* y *2020/21* de Eurofins Megalab.

3 Resultados:

En 62/1160 (5.3%) estudios genómicos de cáncer familiar han sido identificadas mutaciones de interés (*patogénicas* / potencialmente relevantes [VUS *posibles patogénicas*]), en 11 genes *FANC* (excluidos *BRCA1* y *BRCA2*): *FANCA* (6/6), *FANCM* (5/10), *PALB2/FANCN* (5/7), *BRIP1/FANCI* (3/7), *FANCD2* (2/1), *PHF9/FANCL* (2/0), *SLX4/FANCP* (1/3), *FANCE* (1/0), *XRCC9/FANCG* (1/0), *RAD51C/FANCO* (0/1) & *XRCC2/FANCU* (0/1), en su mayoría asociadas a cáncer de mama (en 69.4% de los casos) y ovario (8.1%), a una edad media de 49.6 años, con una significativa ocurrencia de cáncer en familiares (en 80.6% casos).

4 Conclusiones:

La ocurrencia nada desdeñable de mutaciones de interés en genes *FANC* es compatible con su carácter de *genes supresores tumorales*, cuya importancia podría reflejar la de su variada implicación funcional en el complejo o *pathway FA/BRCA* (*Fanconi anemia/breast cáncer*) de reparación de DNA. Estaría sin duda justificada la consideración destacada de esos genes, y en lo posible de todos los genes *FANC*, en los paneles para el estudio genómico de cáncer familiar.

C0347 ESTRATEGIA DE PRIORIZACIÓN DE VARIANTES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS GENES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

Mariona Terradas¹, Isabel Quintana², Noemí González-Abuín³, Pilar Mur⁴, Matilde Navarro⁵, Joan Brunet⁶, Gabriel Capellá⁷, Laura Valle⁸

¹Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL. Barcelona, ES

²Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL. Barcelona, ES

³Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL. Barcelona, ES

⁴Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERONC. Barcelona, ES

⁵Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERONC. Barcelona, ES

⁶Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBGi, CIBERONC. Barcelona, ES

⁷Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERONC. Barcelona, ES

⁸Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL, CIBERONC. Barcelona, ES

1 Introducción y Objetivos:

La incorporación de nuevas técnicas que permiten la secuenciación de exomas o genomas completos supuso un revulsivo para los estudios enfocados a identificar nuevos genes de cáncer hereditario. Sin embargo, son pocos los nuevos genes identificados. La experiencia adquirida nos muestra que uno de los problemas principales es la correcta selección de variantes candidatas, y por ello, proponemos una estrategia, aplicada a genes de cáncer colorrectal (CCR), que facilite esta selección.

2 Métodos:

Realizamos secuenciación de exomas de 25 pacientes con CCR no polipósico pertenecientes a 16 familias. Seleccionamos las variantes con una frecuencia alélica en población (gnomAD) <0,1%. Del genoma humano, identificamos 2957 genes implicados en: i) cáncer hereditario; ii) vías de señalización en las que participan los genes de CCR hereditario conocidos; iii) reparación del ADN; iv) genes en los que se han identificado alelos de bajo riesgo de CCR; y v) genes relevantes en la carcinogénesis colorrectal. En los pacientes estudiados seleccionamos las variantes predichas patogénicas en estos genes. La priorización posterior se realizó en base a la cosegregación con la enfermedad, resultados de un análisis de carga en casos (aprox. 1000 pacientes de CCR familiar y/o de aparición temprana) vs. controles (gnomAD europeos no finlandeses), el papel del gen como *driver* (IntOGen), su expresión en mucosa normal de colon (GTEx), y su implicación en otros síndromes (OMIM).

3 Resultados:

El proceso de selección de variantes nos ha permitido seleccionar 24 genes candidatos. Actualmente estamos realizando un análisis de carga en otra serie de pacientes con CCR, y diseñando las estrategias para realizar estudios funcionales para demostrar el efecto de las variantes identificadas.

4 Conclusiones:

La estrategia de priorización de variantes propuesta ha facilitado la identificación de variantes en genes relevantes, siendo particularmente útil en familias con datos de secuenciación pertenecientes a un único paciente.

C0351 EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO GENÉTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN LÍNEA GERMINAL

M^a Dolores Miramar Gallart¹, Ana Rodríguez Valle², Angel Borque-Fernando³, Raquel Espílez Ortíz⁴, David Corbatón Gomollón⁵, Ricardo González Tarancón⁶, José Cuenca Alcocel⁷, Agustina Méndez Villamón⁸, Silvia Izquierdo Alvarez⁹, Pilar Eguizabal Junquer¹⁰, Blanca Ferrer Giménez¹¹, María Jesús Gil Sanz¹², Luis Rello Varas¹³

¹Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

²Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

³Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁴Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁵Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁶Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁷Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁸Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

⁹Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

¹⁰Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

¹¹Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

¹²Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

¹³Sección Genética. Servicio Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza España

1 Introducción y Objetivos:

El estudio genético del cáncer de próstata (CaP) está presente en las guías actuales de práctica clínica. Es necesario para la toma de decisiones y para la valoración de opciones terapéuticas. Los pacientes con CaP metastásico resistente a castración (CPRCm) portadores de variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que han progresado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal, pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de PARP. Pacientes portadores de mutaciones en genes MMR pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de PD-1. La realización de estudio familiar en los casos positivos permite ofrecer recomendaciones adecuadas para el seguimiento y un diagnóstico precoz. El objetivo del estudio es la evaluación de resultados en la implementación de un protocolo asistencial para el asesoramiento genético en CaP.

2 Métodos:

Se analizaron 175 casos probando que cumplieron los criterios: CaP≤55 años y/o Gleason≥4; CPRCm u hormonosen sensible metastásico; CaP con variante patogénica identificada en tumor; CaP candidato a vigilancia activa y CaP con antecedentes familiares de CaP, cáncer de ovario, cáncer de mama<50 años/2 familiares o cáncer de páncreas y 9 casos familiares. Estudio genético mediante panel/exoma de los genes *FANCA*, *PMS1*, *GEN1*, *PALB2*, *STK11*, *HOXB13*, *TP53*, *NBN*, *APC*, *PMS2*, *ATM*, *BARD1*, *FANCM*, *MUTYH*, *PTEN*, *EPCAM*, *RAD51D*, *BRCA2*, *RAD51C*, *CDH1*, *CHEK2*, *MSH6*, *BRCA1*, *MSH2*, *FAM175A*, *BRIP1*, *ATR*, *MLH1* y *MRE11*.

3 Resultados:

Se han identificado 11 variantes patogénicas, que corresponden al 6.28% de los casos probando analizados, de ellos un 54.54% CPRCm. Las variantes identificadas son: c.4677delT (p.Phe1559fs), c.771_775delTCAAA (p.Ans257LysfsTer17) y c.4936_4939delGAAA (p.Glu1646GlnfsTer23) en *BRCA2*; c.507delT (p.Phe169Leufs*2) y c.461delA (p.Asn154Thrfs*7) en *CHEK2*; c.251G>A (p.Gly84Glu) en *HOXB13*; c.211G>C (p.Gly71Arg) en *MSH2* y c.536A>G (p.Tyr179Cys) (2) y c.1187G>A (p.Gly396Asp) (2) en *MUTYH*.

4 Conclusiones:

El rendimiento diagnóstico para variantes patogénicas es 6.28%, similar al descrito en la literatura, superior en casos CPRCm, con importantes implicaciones en medicina personalizada.

C0357 EVALUACIÓN DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES CON ALTA SENSIBILIDAD EN BIOPSIAS ENDOMETRIALES COMO HERRAMIENTA PARA LA PERSONALIZACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER EN MUJERES CON SÍNDROME DE LYNCH

Júlia Canet-Hermida*¹, Fátima Marín*², Eduard Dorca*³, Núria Dueñas⁴, Laura Costas⁵, Mònica Salinas⁶, Àngela Velasco⁷, Sonia Paytubj⁸, Jordi Ponce⁹, Laura Cárdenas¹⁰, August Vidal¹¹, Eugeni López-Bonet¹², Gabriel Capellà¹³, Joan Brunet**¹⁴, Xavier Matias-Guiu**¹⁵, **Marta Pineda**¹⁶**

¹Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC.

²Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

⁴Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC

⁵Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

⁶Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC

⁷Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona.

⁸Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

¹⁰Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona.

¹¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¹²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Josep Trueta, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona

¹³Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC

¹⁴Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona.

¹⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¹⁶Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. CIBERONC

1 Introducción y Objetivos:

Las mujeres con síndrome de Lynch (SL) presentan un riesgo elevado de padecer cáncer endometrial (CE) y ovario (CO). Las cirugías reductoras de riesgo son eficaces para reducir su impacto, mientras que la eficacia del seguimiento para prevenir el cáncer ginecológico es limitada. Urge la necesidad de disponer de herramientas que permitan una evaluación del riesgo más personalizada, que empoderen a las mujeres en su decisión sobre el momento de realizar una cirugía profiláctica. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad clínica de la detección de inestabilidad de microsatélites con alta sensibilidad (hs-MSI) en biopsias endometriales para la individualización de la vigilancia ginecológica en SL.

2 Métodos:

Se recolectaron prospectivamente aspirados endometriales de 93 mujeres con SL (4 CE, 1 CO, 3 hiperplasia compleja, 62 endometrio normal, 23 no valorables), reclutadas en el estudio caso-control Screenwide (2017-2021).

Se realizó análisis mediante hs-MSI e inmunohistoquímica de proteínas MMR en muestras de una serie de 29 mujeres con SL y 56 controles (30 lesiones benignas y 26 CE esporádico).

3 Resultados:

Se detectaron niveles altos de hs-MSI en aspirados de 2/2 pacientes con SL y CE, así como en 16 pacientes con CE-MSI+ esporádico, siendo negativos en aspirados de controles sanos y CE-MSI-. En pacientes con SL también se detectó hs-MSI+ en 2/2 hiperplasias complejas y en 6/25 aspirados histológicamente normales, en las que los niveles de hs-MSI correlacionaba con la densidad de glándulas MMR-deficientes. En dos de las muestras se observó una frecuencia elevada de MS inestables y mutaciones hotspot, sugiriendo progresión clonal temprana en endometrio aparentemente normal.

4 Conclusiones:

El análisis hs-MSI en aspirados puede ayudar en la detección de lesiones endometriales malignas y premalignas en mujeres con SL. La recogida prospectiva de muestras ayudará a dilucidar el papel de las lesiones MMR-deficientes en tejido normal como predictor de riesgo.

Oncohematología

C0039 TRANSLOCACIÓN SALTARINA DEL CROMOSOMA 9P EN UN PACIENTE CON POLICITEMIA VERA.

María Noelia Seco Moro¹, Aranzazu Diaz de Bustamante², **Maria Teresa Darnaude Ortíz**³, Marcela Vazquez Rodriguez⁴, Jorge Sánchez Calero⁴

¹HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES, , MÓSTOLES, ESPAÑA

²GENÉTICA, HOSPITAL DE MÓSTOLES, MADRID, ESPAÑA

³GENÉTICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES, MADRID, ESPAÑA

⁴HEMATOLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES, MADRID, ESPAÑA

1 Introducción y Objetivos:

Las translocaciones saltarinas (JT) son alteraciones citogenéticas poco frecuentes asociadas a mal pronóstico y riesgo de progresión de neoplasias hematológicas.

2 Métodos:

Revisión de la literatura y descripción de un caso de síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc) con alteraciones cariotípicas complejas.

3 Resultados:

Varón de 67 años, diagnosticado de policitemia vera en 2006. El cariotipo en medula ósea (MO) presentó fórmula 46,XY,14p+,inv(9), sin translocación BCR/ABL y mismo cariotipo en sangre periférica (SP). El estudio molecular mostró mutación JAK2V617F heterocigota.

Inicialmente mantuvo tratamiento con sangrías y antiagregación. En 2011, comenzó con trombocitosis y esplenomegalia, por lo que inició terapia con anagrelide, sustituida en 2013, por hidroxycarbamida tras infarto agudo de miocardio. En 2021, se observó en frotis de SP anisopoiquilocitosis con aumento significativo de dacriocitos. Se repitió estudio de MO donde se observó cariotipo con inversión del 9 y aparición de JT. El brazo corto invertido del cromosoma 9 apareció translocado a los cromosomas 14, 21, 15, 22 y 13. La región 9p que contiene el gen JAK2, estaba por lo tanto amplificada.

4 Conclusiones:

Las inversiones se originan por ruptura en dos puntos, posterior inversión y reinsertión del fragmento en el mismo cromosoma. La inversión del 9 se considera un polimorfismo y es una de las más comunes.

Las JT se originan en puntos de ruptura en secuencias repetitivas, y se fusionan en zonas homólogas en uno o más cromosomas, el mecanismo exacto aún es desconocido. Se han descrito casos de JT del cromosoma 1 de neoplasias hematológicas con mal pronóstico. Hasta la fecha no se conocían JT asociadas al cromosoma 9.

Varios estudios relacionan elevadas cargas alélicas de JAK2 con aumento de hematopoyesis y progresión a mielofibrosis.

Por lo tanto, el aumento de la carga alélica y la JT se relacionan con alto riesgo de progresión.

C0143 PREDISPOSICIÓN GERMINAL EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES: ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES MOLECULARES E HISTORIA CLÍNICA

Marta Santiago Balsera¹, Alessandro Liquori², José Vicente Gil², Gayane Avetisyan², Claudia Guzmán², Ángel Zúñiga¹, Esperanza Such³, José Cervera¹

¹Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

²Grupo de Investigación de Hematología, IISLAFE, Valencia, España

³Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia, España

1 Introducción y Objetivos:

El 5-10% de pacientes con cánceres hematológicos presentan variantes germinales patogénicas causales de su enfermedad. Nuestro objetivo fue conocer la incidencia de alteraciones germinales en nuestra área.

2 Métodos:

Se estudió una cohorte consecutiva de 87 pacientes (16-80 años): 54 leucemia mieloide aguda (LMA), 31 síndrome mielodisplásico (SMD), 2 insuficiencia medular. El DNA de las muestras germinales procedía de cultivo de fibroblastos cutáneos (n=57), linfocitos CD3+ (n=27) y sangre periférica en remisión (n=1). En 2 pacientes adicionales, la muestra presentaba enfermedad activa. El análisis genético se hizo mediante secuenciación masiva dirigida con un panel de diseño propio (*SureSelect QXT*, Agilent) que incluía 176 genes relacionados con NMHs. A todos los pacientes se les realizó una entrevista clínica orientada a trastornos hereditarios.

3 Resultados:

En el 79% de los pacientes, se encontraron variantes con potencial relevancia clínica: 128 de significado clínico incierto y 21 (probablemente) patogénicas. La media de variantes por paciente fue 2,1 (0-8). Las variantes (probablemente) patogénicas se encontraron en heterocigosis en 20 (23%) pacientes. En 10 de éstos (6 con LMA y 4 con SMD, con una mediana de edad de 54 años), los genes afectados se habían asociado previamente a NMHs con un patrón de herencia autosómico dominante, constituyendo muy probablemente la causa molecular de la enfermedad. De ellos, un paciente (10%) tenía <40 años al diagnóstico. Dos pacientes (20%) tenían, al menos, un familiar de 1º/2º grado <50 años con cáncer sólido. Cuatro pacientes (40%) presentaban, al menos, un familiar de 1º/ 2º grado con una neoplasia hematológica. Cinco de los pacientes (50%) presentaban antecedentes personales de cáncer distintos a su SMD/LMA.

4 Conclusiones:

En esta serie, el 23% de los pacientes presentaron variantes de origen germinal potencialmente patogénicas. En 11% (n=10), se pudo confirmar el carácter causal. El 40% de ellos carecían de indicios de sospecha clínica previa de NMH.

C0211 COMPARACIÓN DE TRES PANELES DE NGS DE APLICACIÓN EN ONCOHEMATOLOGÍA PARA DESCARTAR VARIANTES SOMATICAS Y/O GERMINALES

Claudia Guzmán Giménez¹, Marta Santiago Balsera², Gayane Avetisyan³, Alessandro Liquori⁴, José Vicente Gil⁵, Elvira Mora⁶, Javier de la Rubia⁷, Guillermo Sanz⁸, José Cervera⁹, Esperanza Such¹⁰

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, , Valencia, España. Contribuyen por igual

²Servicio de Hematología y Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. Contribuyen por igual

³Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

⁴Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

⁵Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe

⁹Servicio de Hematología, Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia,

¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

1 Introducción y Objetivos:

Los análisis de secuenciación masiva (NGS) son parte del diagnóstico integrado de rutina de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). Actualmente, debido al auge de la identificación de neoplasias mieloides

hereditarias (NMH), hay paneles que incluyen genes de predisposición germinal. El objetivo de este estudio fue comparar 3 paneles de NGS para valorar la concordancia de variantes.

2 Métodos:

Se analizaron 16 pacientes con SMD <60 años. La muestra somática (médula ósea) se analizó mediante dos paneles: Myeloid Solution (MYS) y Extended Myeloid Solution (ExtMYS). La muestra germinal (cultivo de fibroblastos cutáneos) se analizó mediante el panel custom SureSelect. Todas las variantes encontradas se categorizaron según el "American College of Medical Genetics and Genomics".

3 Resultados:

Se detectaron 47 variantes en el panel ExtMYS y 35 en el MYS. La concordancia entre las variantes encontradas en los genes que comparten ambos paneles fue del 100%. Además, el ExtMYS permitió detectar 2 variantes patogénicas y 3 probablemente patogénicas no incluidas en el MYS.

Tras comparar los resultados obtenidos en el panel ExtMYS con los obtenidos en los genes comunes al panel SureSelect, se observó una concordancia del 100%. Además, esta comparación permitió confirmar que la variante patogénica detectada en el panel SureSelect tenía una relación directa con la causa del SMD.

4 Conclusiones:

El panel ExtMYS detecta un alto número de variantes significativas en el diagnóstico de los pacientes con SMD. Además de identificar todas las variantes halladas en el panel MYS, permite identificar nuevas mutaciones al contener un mayor número de genes. Adicionalmente, al presentar genes de predisposición germinal, puede contribuir a un primer screening de NMH, que habría que confirmar posteriormente en una muestra germinal.

C0242 ARQUITECTURA CLONAL DE 29 LEUCEMIAS MIELOIDE AGUDA SECUNDARIAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Mireia Atance Pasarisas¹, Sara Perlado¹, Carmen Carralero¹, Carlos Soto¹, M^a Jose Corti¹, Carlos Blas¹, Juan Manuel Alonso¹, Raquel Mata¹, Tamara Castaño¹, Juana Serrano¹, M^a Ángeles Pérez², Teresa Arquero¹, Jose Luis López¹, Alberto Velasco², Daniel Naya³, Rafael Martos⁴, Pilar Llamas¹, Rocío Salgado¹

¹Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

²Hospital Universitario Rey Juan Carlos

³Hospital Universitario Infanta Elena

⁴Hospital Universitario de Villalba

1 Introducción y Objetivos:

El estudio de la evolución clonal ha permitido la detección de clones causantes de la progresión y resistencia a tratamiento, así como mutaciones diana para terapias dirigidas. El objetivo del estudio fue determinar la arquitectura clonal de pacientes de leucemia mieloide aguda secundaria (LMAsec) a un síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y conocer su implicación clínico-biológica.

2 Métodos:

Se han estudiado 65 muestras de médula ósea de 29 pacientes a lo largo de su evolución a LMAsec (n=23 SMD, n=5 LMMC, n=1 SMD/NMP). Se han analizado 39 genes mieloides mediante un panel customizado de secuenciación masiva (*ThermoFisher, Life Technologies*) en 21 muestras (11 pacientes) y en otras 46 muestras (23 pacientes) con un panel comercial de 30 genes (*Myeloid Sophia, Sophia Genetics*). Se recogieron todos los datos clínico-biológicos.

3 Resultados:

Al menos se detectó, en un 93,1% de los pacientes, una mutación en la primera muestra (3 mutaciones de media; 0-7). La adquisición de mutaciones se produjo en un 75,9% de los casos, siendo mayoritarias las que afectaron a los genes de la vía RAS (50%) junto con *IDH1/2* y *RUNX1* (ambos 18,2%). En total, el 72,4% de pacientes presentaron estas mutaciones, al diagnóstico o en la transformación leucémica. De los 22 pacientes fallecidos (75,9%), 20

adquirieron mutaciones en la transformación leucémica y tan sólo 6 pacientes *exitus* (26,1%) no presentaron alteraciones en los genes *RAS* o *IDH1/2*. La asociación con el resto de variables clínico-biológicas se encuentran en análisis.

4 Conclusiones:

La adquisición de mutaciones durante la progresión es un evento frecuente. Los genes más mutados en la transformación, tanto en pacientes tratados como en no tratados, fueron los genes *RAS* e *IDH1/2*. Tal y como se describe en la literatura, la presencia de estas mutaciones se asocia a clones más agresivos y a un mayor riesgo de transformación a LMA. Su temprana detección podría permitir una terapia dirigida con inhibidores de MEK y/o *IDH1/2*.

C0273 SINDROME DE MIRAGE: CONTRIBUYENDO A LA DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO-GENOTIPO ASOCIADO A LAS VARIANTES PATOGENICAS EN *SAMD9* CON DOS NUEVOS PACIENTES

Anna Baquero Vaquer¹, Dan Diego Álvarez¹, Uxía Saraiva Esperón Moldes¹, Alfonso Andújar¹, Yolanda Moreno Sáez¹, Oscar Rodríguez², Núria Serrano Rodríguez², Virginia Moreno Moral², Antonio Martínez Peinado², Gustavo Adolfo Giraldo Ospina³, Carolina Baquero³, Carolina Jaramillo⁴, Leonel Andrés González⁴, Harvy Mauricio Velasco Parra⁴, Christian Martín Moya Aguilera¹

¹Sistemas Genómicos, Paterna, España

²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

³Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁴Ayudas diagnósticas SURA, Medellín, Colombia

1 Introducción y Objetivos:

El síndrome de MIRAGE (infecciones recurrentes, retraso del crecimiento, hipoplasia adrenal, anomalías genitales, enteropatía y evolución a mielodisplasia) es un trastorno multisistémico severo, poco frecuente (prevalencia <1/1.000.000) y de reciente descripción. Está causado por la presencia de variantes de ganancia de función en el gen *SAMD9*, la mayoría de ellas *de novo*. Asociadas a estas alteraciones en *SAMD9*, se han descrito diferentes mecanismos de rescate/compensatorios a nivel post-cigótico como la aparición de variantes de pérdida de función en configuración *cis*, la disomía uniparental del chr7 no portador de la variante y/o la pérdida del chr7 portador de la variante patogénica. Nuestro estudio pretende contribuir a la descripción de los aspectos clínicos y moleculares clave asociados al síndrome de MIRAGE.

2 Métodos:

En este trabajo se describen dos nuevos pacientes, un feto de 20 semanas (*SAMD9-01*) y un lactante de 6 meses (*SAMD9-02*), con fenotipos de retraso del crecimiento intrauterino, hipoplasia adrenal, y trastorno de diferenciación sexual. Se realizó el análisis de exoma a partir de ADN de líquido amniótico/sangre periférica, utilizando la captura Agilent SureSelect V6 y el secuenciador Illumina HiSeq.

3 Resultados:

En el análisis de exoma se identificaron las variantes p.Gly1559Arg (*SAMD9-01*) y p.Glu646del (*SAMD9-02*), ambas *de novo*, en el gen *SAMD9*, que fueron clasificadas como variantes *probablemente patogénicas*. En el paciente *SAMD9-02*, con cariotipo 46,XY al nacimiento, la variante p.Glu646del fue detectada en mosaico (fracción alélica ~29%), junto a una monosomía completa del cromosoma 7 también en mosaico (~70-80%), consecuencia, presumiblemente, de los mecanismos de rescate descritos en esta patología.

4 Conclusiones:

La descripción de nuevos casos de síndrome de MIRAGE, como los aquí reportados, permite conocer y ampliar los fenotipos asociados a las diferentes edades, así como establecer su evolución a síndrome mielodisplásico somático asociado a monosomía 7 postnatal. Su diagnóstico temprano permite definir el pronóstico y las posibilidades de tratamiento hematológico personalizado.

C0276 IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES EN LÍNEA GERMINAL IMPLICADAS EN SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MEDIANTE EL EMPLEO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO

Cristina Andrés Zayas¹, Julia Suárez-González², Gabriela Rodríguez-Macías³, Nieves Dorado³, Santiago Osorio³, Patricia Font López³, Patricia García Ramírez⁴, Diego Carbonell Muñoz³, María Chicano-Lavilla³, Paula Muñiz Sevilla³, Mariana Bastos-Oreiro³, Mi Kwon³, José Luis Díez Martín³, Ismael Buño Borde³, Carolina Martínez-Laperche³

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

²Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

³Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

1 Introducción y Objetivos:

Las nuevas técnicas de NGS han permitido detectar diferentes alteraciones moleculares en línea germinal asociadas con el desarrollo de neoplasias hematológicas. El **objetivo** de este estudio es identificar variantes constitucionales a través de secuenciación de exoma completo en pacientes con fuertes antecedentes familiares y/o personales onco-hematológicos.

2 Métodos:

Se incluyeron 10 casos índices. Se procedió a la preparación de librerías con el Twist Human Core Exome Kit + Twist Human RefSeq Panel. La secuenciación se llevó a cabo por secuenciación masiva (NextSeq; Illumina).

Se utilizó la plataforma SOPHiA DDM™ y el grado de patogenicidad de cada variante se estableció en base al *score* del *American College of Medical Genomics* (ACMG) 2015. Se confirmaron las variantes sugestivas mediante secuenciación Sanger y los pacientes con análisis genético negativo se amplió al estudio de CNV mediante la técnica de SNP array (CytoSNP-12v2.1 array; Illumina)

3 Resultados:

Cohorte 1: Dentro de los 6 casos analizados en dúo, 2 no presentaron ninguna variante patogénica (VP) o probablemente patogénica (VPP) en ninguno de los genes analizados. De las 4 familias restantes se encontraron VP o VPP en genes implicados en el desarrollo de cáncer: *NFATC2* (c.1101-1G>A), *TC2N* (c.949C>T), *CHEK2* (c.478A>G) and *RAD54L* (c.863del).

Cohorte 2: Dentro de los 4 casos índice en los que no se contaba con muestra pareada de ningún familiar afecto, hubo dos pacientes en los que no se detectaron VP o VPP en ningún gen que pudiera explicar el fenotipo. Los 2 pacientes restantes presentaban VP o VPP en genes relacionados con predisposición a cáncer: *GATA1* (c.-19-679_221-48delinsTC), *MSH4* (c.56C>A).

No se detectó ninguna alteración cromosómica en línea germinal en ninguno de los pacientes estudiados por la técnica de SNP array.

4 Conclusiones:

El empleo de técnicas de WES permite identificar nuevas variantes en genes conocidos así como proponer nuevos genes candidatos que nos permita ampliar el conocimiento sobre los síndromes de predisposición al desarrollo de NH.

Familias con resultados negativos en el análisis de WES pero clara agregación familiar, serían candidatos a ampliar el estudio a WGS.

C0284 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS CON PREDISPOSICIÓN GERMINAL (NHPG): PROPUESTA DE CRITERIOS CLÍNICOS Y ESTUDIO GENÉTICO

Silvia Iglesias Casals¹, Espe Tuset Andujar², Sara González Romero³, Dani Azuara García³, Lurdes Zamora Plana⁴, Lurdes Planas-Cerezales⁵, Blanca Xicoy Cirici⁶, M^{re} Carme Talarn Forcadell⁷, Montserrat Arnan Sargerman³, Alexandre Teulé Vega¹, Ares Solanes Cabus¹, Angela Velasco González¹, Adela Cisneros Sala⁵, Conxi Lazaro García³, Joan Brunet Vidal¹

¹Unidad de Consejo Genético, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat

²Laboratorio de Citológica i Citometria Hematològica . Laboratori Clínic Territorial de Girona, Hospital Universitario Dr. J. Trueta, Girona

³Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat

⁴Servicio de Laboratorio de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

⁵Servicio de Genética clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

⁶Servicio de Hematología Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

⁷Servicio de Hematología Clínica, Hospital Joan XXIII, Tarragona

1 Introducción y Objetivos:

Las neoplasias mieloides han sido consideradas clásicamente enfermedades esporádicas y asociadas a síndromes pediátricos bien definidos. Sin embargo, el desarrollo de pruebas basadas en NGS ha permitido identificar un notable número de genes en línea germinal relacionados con estas enfermedades, poniendo en evidencia la existencia de nuevos síndromes de susceptibilidad hereditaria en la edad adulta.

La identificación de los individuos y familias con sospecha de neoplasias hematológicas de predisposición germinal (NHPG) es compleja debido a su heterogeneidad genética, alta incidencia de casos de *novo*, penetrancia incompleta, expresividad variable y posible solapamiento entre variantes somáticas y germinales.

Centrándonos en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda, se establecieron los siguientes objetivos:

- Consensuar y establecer los criterios clínicos de sospecha de NHPG.
- Proponer un panel de genes customizado para el estudio en adultos.
- Definir el procedimiento/circuito entre los Servicios Hematología Clínica, Unidades de Consejo Genético (UCG) y laboratorios de referencia.

2 Métodos:

Creación en 2019 de un grupo multidisciplinar de expertos el cual, mediante reuniones presenciales y virtuales, ha revisado la bibliografía publicada y trabajado los objetivos planteados.

3 Resultados:

Se ha elaborado una propuesta de criterios clínicos en base a los criterios propuestos por la OMS en 2017 y la guía nórdica publicada en 2019 y se ha diseñado un panel específico con 63 genes, consensuando tipo de muestra, obtención y correcto procesamiento de la misma.

Además, se ha creado un consentimiento informado específico, el cual ha sido aceptado por el Comité ético del centro, y diseñado el circuito de derivación de los pacientes a las UCG para recibir un correcto asesoramiento genético.

4 Conclusiones:

La identificación de individuos con predisposición a NHPG permitirá ampliar el conocimiento sobre las NHPG, valorar con más precisión los donantes de pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos e identificar individuos sanos portadores de alteraciones deletéreas y candidatos a seguimiento clínico exhaustivo.