

Factores genómicos implicados en los trastornos del neurodesarrollo

Genomic factors involved in neurodevelopment disorders

Angélica María Forero Ladino ¹, Lina Johanna Moreno Giraldo ²

¹ Universidad Icesi, Cali, Colombia

² Universidad Santiago de Cali, Palmira, Colombia

³ Universidad Libre, Cali, Colombia

Correspondencia: Angélica María Forero Ladino. angelicaforero02@gmail.com

Recibido: 24 marzo 2021

Aceptado: 29 mayo 2021

Publicado: 30 junio 2021

Palabras clave: genética, biología computacional, trastorno del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, gen BCL1B, gen FANCI, gen GHR EX3

Keywords: genetic, Computational Biology, Neurodevelopmental Disorders, Intellectual Disability

Citación: Forero LAM, Moreno GLJ. Genomic factors involved in neurodevelopment disorders. *ijEPH*. 2021; 4(1): e-8638. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.8638.

Conflicto de interés: declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Nota: Este artículo cuenta con un resumen publicado en las memorias del XXIII Simposio de Investigaciones en Salud, universidad del Valle, Cali, Colombia. 2021.

Resumen

Introducción: Antecedentes: La discapacidad intelectual, hace parte de los trastornos del neurodesarrollo, afectando a la población entre 1-3%. Su etiología es multifactorial, siendo los factores genéticos, un aspecto importante en las alteraciones de las habilidades adaptativas e intelectuales, su presentación heterogénea hace más complicado el diagnóstico clínico y genético. Con la llegada de técnicas genómicas, se logró detectar y correlacionar posibles genes candidatos causantes de estas alteraciones, sin embargo, aún existen variantes genéticas difíciles de interpretar.

Métodos: Se implementó un enfoque fenotipo/genotipo con estudio bioinformático, a fin de poder realizar la reclasificación de significancia clínica de variantes de acuerdo con la recomendación del Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG) y determinar el verdadero impacto clínico de las variantes genómicas. Esto con el fin de establecer un diagnóstico precoz y oportuno, un tratamiento específico y dirigido, un adecuado seguimiento y pronóstico y finalmente un asesoramiento genético adecuado al paciente con su grupo familiar.

Resultados: La identificación temprana de variaciones genómicas, por medio de software y bases de datos, permite establecer un diagnóstico oportuno que conlleva a un tratamiento temprano, seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético.

Abstract

Introduction: Background: Intellectual disability is part of the neurodevelopmental disorders, affecting 1-3 % of the population. The etiology is multifactorial, being genetic factors an important aspect in the disturbance of adaptive and intellectual skills, their heterogeneous presentation makes clinical and genetic diagnosis more difficult. With the advent of genomic techniques, it has been possible to detect and correlate possible candidate genes that cause these alterations, however, there are genetic variants that are difficult to interpret.

Methods: Through this review it implemented a phenotype / genotype approach with a bioinformatic study, in order to be able to perform the reclassification of clinical significance of such variants according to the recommendation of the American College of Genetics and Genomics (ACMG) and to determine the true clinical of these genomic variants. This in order to establish an early and timely diagnosis, a specific and directed treatment, an adequate follow up and prognosis and finally to offer an appropriate genetic counseling to the patient and his family group.

Results: The early identification of genomic variations, through software and databases, allows establishing an opportune diagnosis that leads to early treatment, follow-up, prognosis and genetic counseling



**UNIVERSIDAD
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

Introducción

El cerebro humano es el sistema más complejo del organismo, compuesto por más de cien mil millones de neuronas, las cuales se encargan de procesar toda la información (1), durante la formación de este sistema, la maduración y desarrollo del sistema nervioso inicia desde el momento del desarrollo embrionario, durante este tiempo se integra el dominio motor, mental, sensorial y emocional que finalmente se reflejara como neurodesarrollo (2). Las alteraciones que ocurren durante este proceso tan ordenado y complejo pueden influenciar la interrupción y alteración del desarrollo cerebral, ocasionando los trastornos del neurodesarrollo, que podrían causar disfunción cognitiva, comunicativa, comportamental y motora (2).

La discapacidad intelectual es un trastorno del neurodesarrollo, que impacta aproximadamente entre el 1 y 3% de la población, se caracteriza por la alteración del funcionamiento intelectual y adaptativo, conllevando a limitaciones (3,4). Respecto a la etiología de dichos trastornos, se ha asociado con alteraciones genéticas, ambientales, lesiones cerebrales traumáticas, deficiencias nutricionales, errores innatos del metabolismo, que en su mayoría no actúan solas, sino que podrían interactuar entre sí (5) y es posible también no tener una causa identificable (4). Con el avance de la ciencia ómicas, se ha logrado el descubrimiento y la secuenciación de genes como los causantes de los trastornos del neurodesarrollo (6). Debido a la heterogeneidad de los trastornos del desarrollo, que podría dificultar la etiología de estos, se han beneficiado de estudios genético que han logrado determinar el gen alterado, y junto con las manifestaciones clínicas, se logra esclarecer el causante (3). Dada esta situación, se denota la importancia de utilizar tecnología, como la bioinformática que permite la reclasificación de significancia de las variantes y poder establecer una correlación fenotipo/genotipo que permite tener un diagnóstico específico, enfocar el tratamiento, seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético.

La bioinformática es una disciplina que hace parte de la biología en la cual se utilizan herramientas tecnológicas que utiliza información para organizar, analizar y distribuir datos biológicos, usando ADN, ARN, secuencias de aminoácidos, proteínas, estructuras moleculares, interacciones génicas y vías metabólicas (7,8). El análisis de esta información puede generar datos de la actividad de los genes o mutaciones. Surgió a partir de las bases de datos obtenidas del Proyecto Genoma Humano (9) y por medio de la experimentación in silico, permite un mejor entendimiento de la relación entre la herencia y el riesgo de padecer una enfermedad, relacionar la influencia genética en la aparición y evolución de las enfermedades, además de ampliar pruebas diagnósticas y alternativas terapéuticas para esas condiciones. Esta información se analiza, mediante el uso de software de predicción de exones,

como : Exac, Provean, OMIM, Orphanet, SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant), Polyphen, Mutation Taster, UMD- Predictor, Exome Variant Server, LOVD e intrones como Human Splicing Finder, Human Genome Variation Society, Alamut® Visual 2.4 y GeneSplicer, donde es posible estudiar las variantes encontradas en las enfermedades, analizar la secuencia y la estructura de los genes previamente identificados, características funcionales de genes candidatos e implicados en enfermedades conocidas, la regulación génica, interacciones proteína-proteína; lo cual permitirá establecer un diagnóstico preciso para instaurar un tratamiento específico que permita aminorar las consecuencias de la enfermedad permitiendo establecer un pronóstico y seguimiento del paciente y brindar consejería genética familiar (7).

Reporte de caso clínico

Paciente masculino de 12 años, con retraso de neurodesarrollo identificado desde los 4 meses, discapacidad cognitiva asociada a rasgos dismórficos, disrafismo espinal L5, dolicocefalia y talla baja, con estudios metabólicos y moleculares cromosómicos normales.

El paciente fue producto de un segundo embarazo a término, sin consanguinidad entre los padres y antecedentes familiares: abuela y tío paterno con labio fisurado.

Nace con bajo peso para la edad gestacional, con dificultad respiratoria y requerimiento de oxígeno, sin intubación orotraqueal. A los 15 días de vida se trató con fototerapia durante un día por el nivel de hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, tuvo un diagnóstico de meningitis viral a los 8 meses. Fue remitido al área de genética clínica por una neurología pediátrica manifestada en un retraso de neurodesarrollo identificado desde los 4 meses, con discapacidad cognitiva asociada a rasgos dismórficos, disrafismo espinal L5, dolicocefalia y talla baja.

Cuenta con cariotipo normal, estudios metabólicos iniciales normales con posterior realización de secuenciación de exoma clínico (Tabla 1), con reporte: variante GEN BCL1B, heterocigoto, variante GEN FANCI, heterocigoto, variante GEN GHR EX3 Del, homocigoto, todas con reporte VUS de significado clínico incierto. Con base en estos resultados, se decidió solicitar un estudio bioinformático para poder reclasificar las variantes y establecer una correlación fenotipo/genotipo, definir el diagnóstico definitivo, el tratamiento, el seguimiento, el pronóstico y el asesoramiento genético del paciente.

En este estudio se reportaron variantes evaluadas según su patogenicidad y causalidad. Mediante el análisis bioinformático utilizando bases de datos y softwares de predicción de exones e intrones, se encontraron variantes patogénicas en los genes BCL11B, FANCI y una significancia incierta en el gen GHR. La variante p.Ala633Gfs*90 en el gen BCL11B no ha sido reportada

Tabla 1. Resultado de secuenciación exoma clínico

Gen	Cambio de aminoácido	Cambio Proteico	Cigosis
BCL11B	c.1898delC	p.Ala633Gfs*90	Heterocigoto
FANCI	c.3493delG	p.Asp1165Thrfs*34	Heterocigoto
GHR	NM_000163.4	Ex3Del	Homocigoto

- × ■ Fanconi anaemia nuclear complex
- × ■ growth hormone receptor signaling pathway
- × ■ cellular response to peptide hormone stimulus
- × ■ positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein
- × ■ regulation of tyrosine phosphorylation of Stat5 protein
- × ■ response to estradiol
- × ■ creatine metabolic process

Figura 1. Análisis de interacción génica

en la literatura. Esta variante no está reportada en bases de datos poblacionales, ni en 1,000 genomas o Exac. De acuerdo con los estándares y las guías del ACMG ha sido clasificada como variante probablemente patogénica.

Análisis de interacción génica

Utilizando la base de datos del sistema de predicción de interacciones funcionales de genes obtenidos GeneMANIA, se evaluaron las redes de expresión de interacciones físicas, co- expresión, predicción, rutas, co-localización, interacciones genéticas y dominios proteicos. Se encontró una asociación-interacción entre los complejos asociados a anemia de Fanconi, señales asociadas con crecimiento hormonal, respuesta celular a estímulos, regulación de proteínas y procesos metabólicos (Figuras 1 y 2).

Aspectos éticos

Para el desarrollo de este reporte de caso, se realizó consentimiento

informado firmado por la acudiente del paciente y con la autorización por parte del grupo de investigación de pediatría, GRINPED.

Discusión

En la actualidad contamos con tecnología innovadora como la secuenciación de nueva generación o Next Generation Sequencing (NGS), cuya función es secuenciar segmentos de ADN de manera más eficiente y con mayor número. Su uso se aplica para la detección de inserciones, deleciones y tipos de variantes (10).

En el estudio realizado en nuestro paciente se encontró que la variante patogénica en el gen BCL11B se ha asociado el trastorno del desarrollo intelectual con retraso del habla, facies dismórficas y anomalías de las células T (IDDSFTA): un trastorno del desarrollo autosómico dominante que comienza en los primeros meses de vida y se caracteriza por un desarrollo psicomotor retrasado con discapacidad intelectual y retraso del habla. Las características adicionales incluyen autismo, trastorno por déficit de atención con

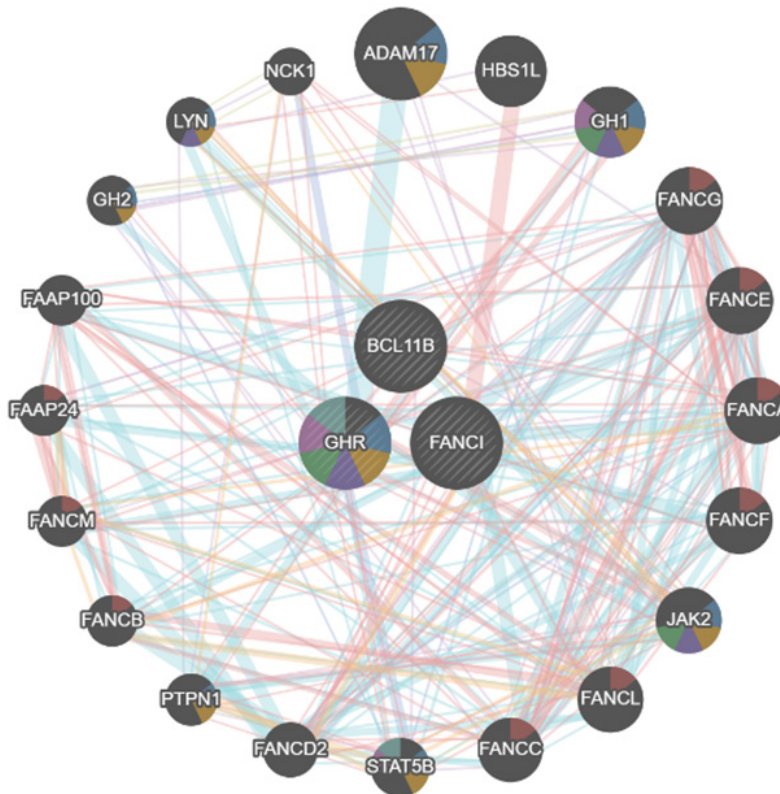


Figura 2. Análisis de interacción génica

hiperactividad, ansiedad y otras anomalías de comportamiento. Otra variante encontrada fue en el gen FANCI, con mutaciones patogénicas que causan anemia de Fanconi, trastorno caracterizado por disminución en la función de la médula ósea, mayor riesgo de cáncer y anomalías congénitas. La última variante encontrada fue en el gen GHR, este participa en la producción del receptor de la hormona de crecimiento (GH); se han encontrado mutaciones en este gen, que causan el síndrome de Laron, cuadro clínico con estatura baja, obesidad, rasgos dismórficos, a pesar de producir GH, los receptores están defectuosos e impiden que las células respondan a la hormonal; si bien, nuestro paciente presenta talla baja, se requieren más estudios para determinar su significación clínica asociada al fenotipo.

El uso de herramientas genómicas de última tecnología, se han convertido en una estrategia importante en la identificación y detección de enfermedades complejas en donde la heterogeneidad fenotípica y genética, no son detectadas con estudios convencionales (11). El uso de la bioinformática clínica, como disciplina científica, que apoya a la investigación, encaminada a distinguir variantes génicas que pueden ser descubiertas desde los estudios del material genético completo de una persona (genoma) y que introducen en los nuevos retos que se deben asumir para aplicar la genómica personalizada en el desarrollo de la medicina (12). La bioinformática cuenta con programas y bases de datos, que emplean algoritmos para obtener el efecto de dicha variante y su posible impacto, por lo cual como en el caso de nuestro caso clínico, se utilizaron diferentes bases de datos y software, con lo cual se puede establecer la relación fenotipo-genotipo (13,14).

Conclusión

La identificación de genes causantes de discapacidad cognitiva y trastornos del desarrollo ha aumentado en los últimos años, debido al desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías y la ayuda de múltiples bases de datos de variantes genómicas y software de predicción y modelamiento de proteínas. Uno de los principales retos de la medicina desde la secuenciación del genoma humano, ha sido identificar a escala genómica la variación génica que puede estar asociada con enfermedades entre ellas, los trastornos del neurodesarrollo. La genómica personalizada construye los principios para la integración de la genética dentro de la práctica médica, a fin de establecer un diagnóstico precoz y oportuno, con tratamiento específico y dirigido, seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético adecuado al paciente con su grupo familiar (15).

Referencias

1. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010; 20(4): 327–48. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4
2. Cardoso AR, Lopes-Marques M, Silva RM, Serrano C, Amorim A, Prata MJ, et al. Essential genetic findings in neurodevelopmental disorders. *Hum Genomics.* 2019; 13(1): 31. DOI: 10.1186/s40246-019-0216-4
3. Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: Advancing technology and gene editing. *F1000Research.* 2020; 9:F1000 Faculty Rev-22. doi: 10.12688/f1000research.16315.1.

4. Purugganan O. Intellectual disabilities. *Pediatr Rev.* 2018; 39(6): 299–309. DOI: 10.1542/pir.2016-0116
5. Murat K, Thomas C, Camilo R, Massimiliano A, Jacob E, et al. Species-conserved SYNGAP1 phenotypes associated with neurodevelopmental disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2018; 91(1): 140–50. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.008
6. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding - genetic basis of intellectual disability. *F1000Research.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-599. DOI: 10.12688/f1000research.7134.1
7. Cañedo AR, Arencibia JR. Bioinformática: En busca de los secretos moleculares de la vida. *ACIMED.* 2004; 12(6).
8. Aguilar JL. La bioinformática como convergencia de la biotecnología y la informática. *Boletín Perspect.* 2003; 30:1–25.
9. National Human Genome Research Institute. Breve historia del proyecto del genoma humano; 2016. Available from: <https://www.genome.gov/breve-historia-del-proyecto-del-genoma-humano>
10. Green ED, Guyer MS; National Human Genome Research Institute. Charting a course for genomic medicine from base pair to bedside. *Nature.* 2011; 470(7333): 204–13. doi: 10.1038/nature09764.
11. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Médica.* 2020; 61(2): 49–63. Doi: 10.11144/javeriana.umed61-2.sngs.
12. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet.* 2015; 47(7): 717–26. DOI: 10.1038/ng.3304
13. Sue R, Nazneen A, Sherri B, David B, Soma D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
14. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *npj Genomic Medicine.* 2018; 3: 16. Doi: 10.1038/s41525-018-0053-8
15. Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, Schofield D, Alam K, Shrestha R, et al. Diagnostic impact and cost-effectiveness of whole-exome sequencing for ambulant children with suspected monogenic conditions. *JAMA Pediatrics.* 2017; 171: 855–62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1755.

©Universidad Libre 2021. Licence Creative Commons CCBY-NC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

