

## ENCUENTRO CIBIC 2017

### RESUMEN

#### Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas recesivas

Las **enfermedades metabólicas recesivas (EMR)** conforman un grupo de patologías hereditarias heterogéneas con un amplio espectro fenotípico. Las EMR se hallan asociadas, en su mayoría, a **mutaciones puntuales del ADN** localizadas en regiones codificantes de genes cuya función es esencial para la regulación y mantenimiento de procesos biológicos esenciales en el organismo.

Por definición, las EMR **se manifiestan sólo cuando se hallan presentes dos copias del gen mutado (homocigosis)** en la persona afectada. Los progenitores de un individuo afectado por una EMR serán portadores obligados de un alelo mutado y otro normal (heterocigosis), condición suficiente para no presentar clínica asociada a la EMR.

**Ejemplos de las EMR más prevalentes son** Fibrosis quística, Atrofia muscular espinal, Enfermedad de Wilson, Inmunodeficiencias severas, Síndrome nefrótico, Distrofias musculares, Síndrome de Lesch-Nyhan, Enfermedad de Krabbe, Síndrome de Joubert, Enfermedad de almacenamiento del glucógeno, Colestasis intrahepática, y Desórdenes congénitos de la glicosilación entre otras.

Debido a esta característica, este tipo de enfermedades suelen **“saltarse” generaciones**, pudiendo ser transmitidas de padres a hijos. La probabilidad de tener un hijo afectado por una EMR entre dos personas portadoras de una copia del gen mutado es del 25% por cada embarazo (portadores asintomáticos que no manifestarán la enfermedad, pero que pueden transmitirla a su proge). Las EMR conforman un grupo de patologías **responsables de aproximadamente el 20% de la tasa de mortalidad infantil** y aproximadamente el mismo porcentaje de hospitalizaciones en pacientes pediátricos.

Es fundamental para este tipo de patologías el **correcto diagnóstico molecular en el menor tiempo posible**, impactando esto directamente en la toma de decisiones por parte de los médicos especialistas y también en la disminución de costos de hospitalización sin un diagnóstico clínico asociado.

En muchas ocasiones, la chance de hallar mutaciones causales para el diagnóstico de una determinada EMR se halla asociada al **estudio de varios genes**, siendo frecuentemente, debido la naturaleza de la patología, prácticamente imposible definir el orden secuencial en que estos genes deberían ser investigados.

Lo anteriormente mencionado impacta en forma directa en: (i) el **tiempo que demora** la obtención de un correcto diagnóstico molecular siendo crítico el tiempo efectivo en el que un resultado es entregado al especialista solicitante, (ii) **costo-efectividad** de el/los análisis a realizar. Por ejemplo, **la secuenciación de un único gen mediante tecnologías de secuenciación tradicional (Sanger) puede llevar varias semanas de trabajo**. Si la patología sospechada se halla asociada a variantes moleculares que pueden encontrarse asociadas a diferentes genes, tanto el tiempo como los costos aumentan exponencialmente.

Estas desventajas asociadas a secuenciación tipo Sanger, se han podido subsanar con la **introducción de la tecnología de secuenciación masiva NGS** (también llamada de alto

rendimiento o de última generación) que permite **secuenciar en forma simultánea** un número elevado de muestras de pacientes, para **múltiples genes**, como también la realización de screening de variantes de número de copias (CNVs, por sus siglas en inglés).

El **panel de EMR con tecnología Illumina** permite el diagnóstico en una única prueba de más de 1000 EMR, integrando los procesos de preparación de muestras y enriquecimiento de regiones de interés diagnóstico y conformando una herramienta para el diagnóstico genómico altamente versátil.

**Referencias:**

- Bell CJ y cols. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med* 2011; 3:65.
- Meng L y cols. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. *JAMA Pediatr.* 2017
- Willig LK y cols. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med.* 2015;3:377-87.
- Saunders CJ y cols. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med.* 2012; 4:154ra135.
- Maddalena A y cols. Technical standards and guidelines: molecular genetic testing for ultra-rare disorders. *Genet Med* 2006; 8:735.