

PLATAFORMA DE GENÓMICA FUNCIONAL SANT JOAN DE DÉU
INFORME BIOLÓGICO – DTFIBR

DATOS DEL PACIENTE		DATOS DEL INFORME			
NOMBRE	[REDACTED]	FECHA RECEPCIÓN	11/2021	SOLICITANTE	[REDACTED]
SEXO	[REDACTED]	FECHA INFORME	01/2022	SERVICIO	Genética
F. NACIMIENTO	[REDACTED]	N.º SOLICITUD	[REDACTED]		
N.H.C	[REDACTED]	ESTUDIO SOLICITADO	DTFIBR		
CENTRO	Hospital Sant Joan de Déu				
		MOTIVO SOLICITUD	Variante VUS identificada en WES		

INFORMACIÓN DEL CASO CLÍNICO

FENOTIPADO					
FUENTE DE DATOS	Servicio de Genética HSJD				
CLÍNICA DESTACADA	Sin información				
HALLAZGOS GENÉTICOS					
FECHA ANÁLISIS	Desconocido	METODOLOGÍA	WES	VERSIÓN GENOMA	GRCh37
GEN	AIFM1	GENOTIPO	Hemicigoto		
TRÁNSCRITO	NM_004208.4	HERENCIA	Materna		
cDNA*	c.169T>C	OMIM Nº GEN	* 300169		
PROTEÍNA*	p.(Ser57Pro)	CRITERIOS ACMG**	N/A		
LOCALIZACIÓN	chrX-129290515-A-G				
CLASIFICACIÓN**	Variante de Significado Incierto				

* Nomenclatura HGVS para la descripción de variantes de secuencias de ADN, ARN y proteínas
** Clasificación según las guías de la ACMG/AMP y las SVI de ClinGen. Plataforma usada: Franklin. Fecha de consulta:

ESTUDIO *IN-SILICO*

PREDICTORES DE PATOGENICIDAD		FRECUENCIA ALÉLICA REPORTADA	
Revel	Benign (Moderate) (0.1)	gnomAD (2.1)	No reportada
MetaLR	Benign (0.12)	CSVS	No reportada
AlphaMissense	Benign (Moderate) (0.086)	BASES DE DATOS DE VARIANTES Y LITERATURA CIENTÍFICA	
MutationTaster	Deleterious (1)	HGMD	No reportada
SIFT	Uncertain (0.019)	ClinVar	No reportada
CADD (v1.7)	19.6	Mastermind PRO	No reportada
Phyre ²	Leve alteración en estructura secundaria		

ESTUDIOS FUNCIONALES (DTFIBR)

Estrategia utilizada comparación de fibroblastos del paciente vs fibroblastos controles.

IMPACTO DE LA VARIANTE

- Localización subcelular de proteínas relacionadas: se observa una afectación morfológica (acumulación de agregados) de la proteína Citocromo c en el paciente en comparación al control.
- Otros hallazgos: disminución significativa de los núcleos no condensados, un aumento significativo del desplazamiento de AIFM1 hacia el núcleo y una mayor sensibilidad después del tratamiento con estaurosporina (inductor apoptótico) en el paciente en comparación a los controles.

Figura 1.

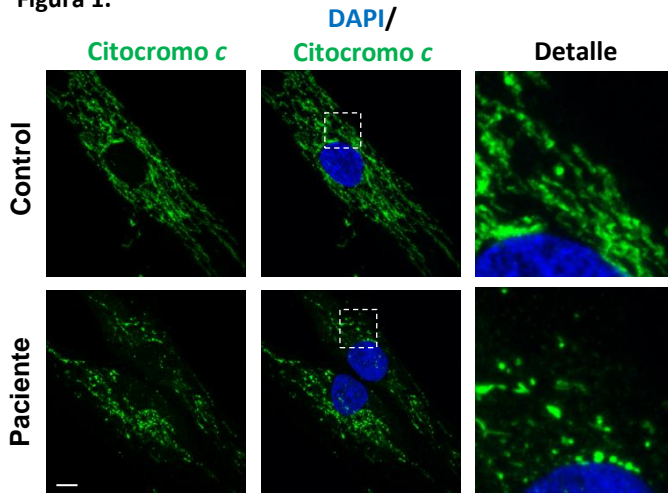


Figura 1. Localización subcelular del Citocromo c en fibroblastos del paciente y control. DAPI (núcleo, azul), citocromo c (verde). Escala 10 µm.

Figura 2.

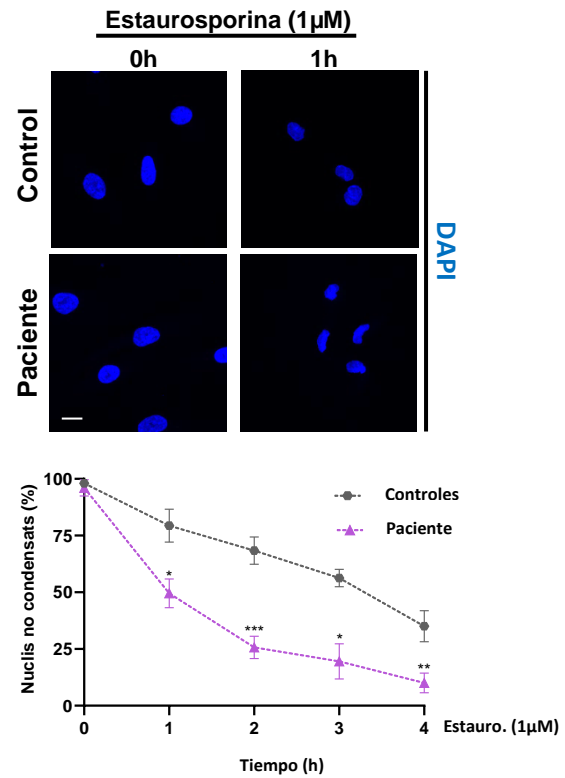


Figura 2. Aumento de sensibilidad de los fibroblastos del paciente a la estaurosporina (inductor apoptótico). DAPI (núcleo, azul). Escala 10 µm.

RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE

SI

NO

NUEVA CLASIFICACIÓN**

Probablemente Patogénica

CRITERIOS ACMG**

PM2_Supporting, PS3, PP4, BP4

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que la variante p.Ser57Pro del gen *AIFM1* altera de forma significativa la función biológica de la proteína AIFM1

DRA. JANET HOENICKA

Directora Científica
Investigadora Senior IRSJD
Acreditada AEGH

DR. FRANCESC PALAU

Director Médico
Investigador Distinguido SJD
Médico Pediatra y Genetista Clínico

Anexo

METODOLOGÍA

Los estudios funcionales *in vitro* se han realizado con los fibroblastos del paciente comparados con dos controles sanos. Se han realizado ensayos de inmunofluorescencia para estudiar la localización subcelular y morfología de la proteína citocromo c. El estudio de morfología nuclear después del tratamiento de estaurosporina (inductor de apoptosis) se ha realizado mediante marcaje nuclear con DAPI (estaurosporina a 1 μ M durante 0-4 horas) y se ha observado en el microscopio confocal (Leica TCS SP8 X) y el ensayo de viabilidad a estaurosporina se ha realizado siguiendo el protocolo del kit CellTiter 96[®] AQueous One (Promega).