

PLATAFORMA DE GENÓMICA FUNCIONAL SANT JOAN DE DÉU
INFORME BIOLÓGICO – DTSILICO (Genómica Computacional)

DATOS DEL PACIENTE		DATOS DEL INFORME			
NOMBRE	[REDACTED]	FECHA RECEPCIÓN	10/2023	SOLICITANTE	[REDACTED]
SEXO	[REDACTED]	FECHA INFORME	11/2023	SERVICIO	Genética
F. NACIMIENTO	[REDACTED]	N.º SOLICITUD	[REDACTED]		
N.H.C	[REDACTED]	ESTUDIO SOLICITADO	DTSILICO		
CENTRO	Hospital Sant Joan de Déu	MOTIVO SOLICITUD	Sospecha de Incontinentia Pigmenti en paciente con variante de significado incierto		

INFORMACIÓN DEL CASO CLÍNICO

FENOTIPADO					
FUENTE DE DATOS	Hospital Sant Joan de Déu				
CLÍNICA DESTACADA	Sospecha de Incontinentia Pigmenti				
HALLAZGOS GENÉTICOS					
FECHA ANÁLISIS	Desconocido	METODOLOGÍA	Desconocido	VERSIÓN GENOMA	GRCh37
GEN	<i>IKBKG</i>	GENOTIPO	Heterocigoto		
TRÁNSCRITO	NM_001099857.5	HERENCIA	No Segregada		
DNA*	c.1117+5G>A				
PROTEÍNA*	p.?	OMIM Nº GEN	* 300248		
LOCALIZACIÓN	chrX-153792240-G-A				
CLASIFICACIÓN**	Variante de Significado Incierto	CRITERIOS ACMG**			
* 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	
SpliceAI	0.44 (moderado)	gnomAD (2.1)	No reportada
dbSNV ADA	1 [Patogénica]	CSVS	No reportada
MPA SCORE	6 [Impacto alto]	BASES DE DATOS DE VARIANTES Y LITERATURA CIENTÍFICA	
CADD (v1.7)	22	HGMD	N/A
		ClinVar	No reportada
		Mastermind PRO	No reportada

IMPACTO DE LA VARIANTE

Estudio in-silico del impacto de c.1117+5G>A del gen IKBKG revela que esta variante genera la pérdida del sitio donador de splicing (0.43) a 5pb 5' y una ganancia de un nuevo sitio donador (0.34) a 36pb 5' (Fig.1, predictor SpliceAI). Al generarse un nuevo sitio donador en mitad del exón 9 se pierde parte de este exón (31 nucleótidos). A nivel de la proteína, cambia la pauta de lectura de 47 aa y debido a un codón de parada prematuro se dejan de traducir 10 aa generándose una proteína de 409 aa sin el dominio C-terminal ZF (proteína WT 419 aa) (Fig.2).

Δ type	Δ score①	position②
Acceptor Loss	0.00	-66 bp
Donor Loss	0.43	-5 bp
Acceptor Gain	0.01	-36 bp
Donor Gain	0.34	-36 bp

Figura 1. Estudio de la región que contiene la variante con el predictor de sitio de splicing SpliceAI.

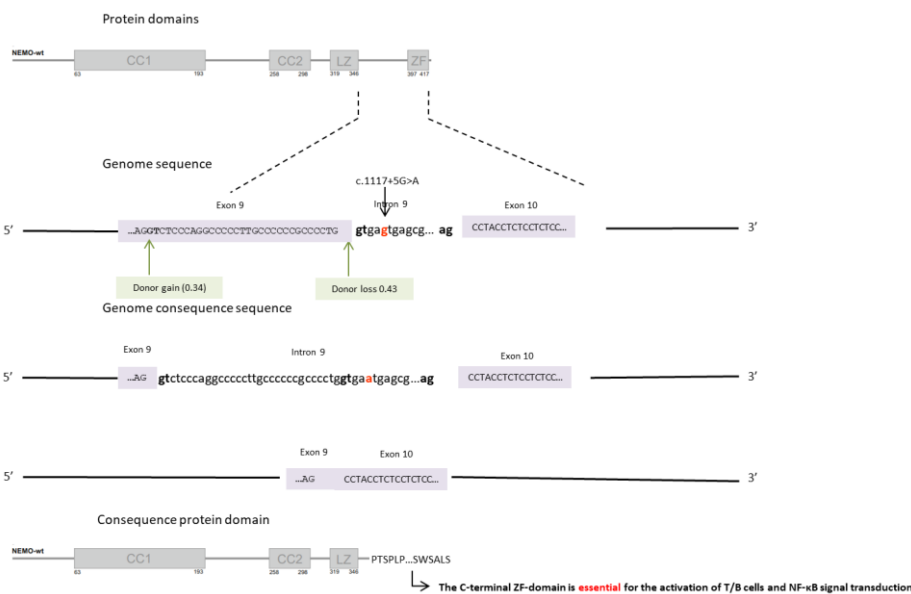


Figura 2. Representación de la consecuencia sobre el splicing debido a la variante c.1117+5G>A.

EVIDENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se ha reportado en la literatura la variante c.1117+5G>C, localizada en la misma posición que la variante de la paciente c.1117+5G>A, descrita como patogénica en un paciente con fenotipo de displasia ectodérmica con deficiencia autoinmune severa cuya madre, portadora de la variante, presenta un fenotipo de IP (doi: 10.1007/s10875-016-0309-y). Además, alterando el mismo donador de splicing que la variante de nuestra paciente, se ha reportado la variante IVS9 + 1G > A que causa la pérdida del dominio esencial C-terminal ZF en un paciente cuya madre es portadora de la variante y presenta IP (doi: 10.1007/s10875-019-00728-y).

RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE	SI <input type="checkbox"/>	NO <input checked="" type="checkbox"/>	CRITERIOS ACMG**	N/A
NUEVA CLASIFICACIÓN**	N/A			

CONCLUSIONES

El análisis in-silico con predictores de patogenicidad clasifica a c.1117+5G>A como patogénica. El estudio de la afectación del procesamiento del RNA revela defectos que generarían la expresión de una proteína truncada sin el dominio esencial C-terminal ZF. Se recomienda la confirmación experimental en sangre periférica de la paciente.

DRA. JANET HOENICKA

Directora Científica
Investigadora Senior IRSJD
Acreditada AEGH

DR. FRANCESC PALAU

Director Médico
Investigador Distinguido SJD
Médico Pediatra y Genetista Clínico