

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

| DATOS DEL PACIENTE | | DATOS DEL INFORME | | | |
|--------------------|---------------------------|--------------------|--|-------------|------------|
| NOMBRE | ██████████ | FECHA RECEPCIÓN | 05/2024 | SOLICITANTE | ██████████ |
| SEXO | ██████████ | FECHA INFORME | 20/01/2025 | SERVICIO | Genética |
| F. NACIMIENTO | ██████████ | N.º SOLICITUD | ██████████ | | |
| N.H.C | ██████████ | ESTUDIO SOLICITADO | DTRNA | | |
| CENTRO | Hospital Sant Joan de Déu | MOTIVO SOLICITUD | Variante de significado clínico incierto | | |

INFORMACIÓN DEL CASO CLÍNICO

| | | | | | |
|---|--|------------------|--|----------------|--------|
| FENOTIPADO | | | | | |
| FUENTE DE DATOS | Hospital Sant Joan de Déu | | | | |
| CLÍNICA DESTACADA | Displasia retiniana, microcefalia y algunos rasgos dismórficos como: pabellones auriculares con un antihélix pequeño, labio superior fino y filtrum aplanado. El desarrollo motor es aparentemente normal. | | | | |
| HALLAZGOS GENÉTICOS | | | | | |
| FECHA ANÁLISIS | Desconocido | METODOLOGÍA | Desconocido | VERSIÓN GENOMA | GRCh37 |
| GEN | KIF11 | GENOTIPO | Heterocigoto | | |
| TRÁNSCRITO | NM_004523 | HERENCIA | De novo | | |
| DNA* | c.2771-3A>G | OMIM Nº GEN | * 148760 (herencia Autosómica Dominante) | | |
| PROTEÍNA* | p.? | CRITERIOS ACMG** | PM2, PP3 | | |
| LOCALIZACIÓN | chr10-94409589-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: 16/01/2025 | | | | | |

ESTUDIO *IN-SILICO*

| | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--|--------------|
| PREDICTORES DE PATOGENICIDAD | | FRECUENCIA ALÉLICA REPORTADA | |
| SpliceAI | strong (0.99) | gnomAD (2.1) | No reportada |
| dbscSNV Ada | Deleterious (low) (0.67) | CSVS | No reportada |
| CADD (v1.7) | 21.8 | BASES DE DATOS DE VARIANTES Y LITERATURA CIENTÍFICA | |
| | | HGMD | N/A |
| | | ClinVar | No reportada |
| | | Mastermind PRO | No reportada |

IMPACTO DE LA VARIANTE

El estudio in-silico predijo que la variante c.2771-3A>G alteraba el sitio de splicing del gen *KIF11* añadiéndose 2 nucleótidos del intrón 19 a la pauta de lectura. A nivel de proteína, se modifican 16 aminoácidos y se incorpora un codón de parada prematuro, generándose una proteína de 933 aminoácidos (1056 aminoácidos proteína wild-type).

En el estudio experimental, cualificamos el cambio mediante RT-PCR y secuenciación Sanger de muestras de RNA extraídas de sangre periférica. La Figura muestra (A) el amplicón del paciente (PT) y control pediátrico (CT) que fue similar en tamaño, mientras que (B) la secuenciación demuestra la inserción de 2 nucleótidos del intrón 19 en la muestra del paciente. Este resultado implica la pérdida de la pauta de lectura del gen.

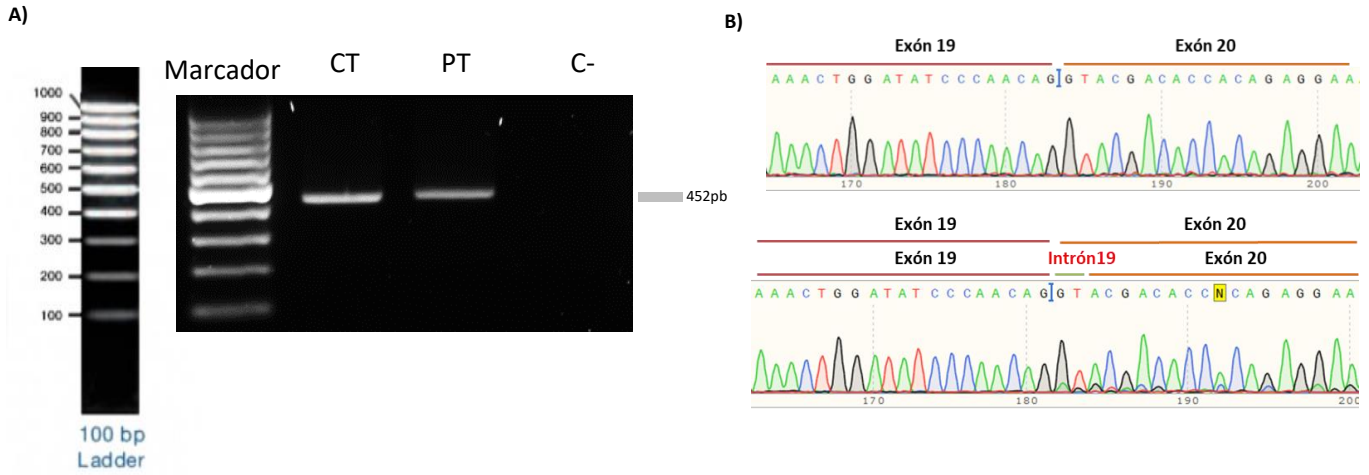


Figura 1. A. Gel de agarosa del amplicón de 452 pb obtenido por RT-PCR. La muestra del PT parece menos intensa. B. Secuencias de nucleótidos, en la muestra del PT se observa una expresión mayoritaria de transcrito *wild-type* y c.2771-3A>G que causa la retención de 2 nucleótidos del intrón 19 y alterándose la pauta de lectura.

RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE

SI NO

NUEVA CLASIFICACIÓN**

Probablemente Patogénica

CRITERIOS ACMG**

PM2_Supporting, PP3, PS3

CONCLUSIONES

Mediante RT-PCR y secuenciación Sanger, se ha determinado que la variante c.2771-3A>G en el gen *KIF11* altera el sitio de splicing canónico del alelo mutado. El paciente expresa un transcrito con una inserción out-of-frame que corresponde a un péptido de tamaño menor en caso de ser traducido, lo que llevaría a la haploinsuficiencia de la expresión de este gen.

DRA. JANET HOENICKA

Directora Científica
Investigadora Senior IRSJD
Acreditada AEGH

DR. FRANCESC PALAU

Director Médico
Investigador Distinguido SJD
Médico Pediatra y Genetista Clínico

REFERENCIAS