

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

DATOS DEL PACIENTE		DATOS DEL INFORME			
NOMBRE	██████████	FECHA RECEPCIÓN	11/2024	SOLICITANTE	██████████
SEXO	██████████	FECHA INFORME	04/2025	SERVICIO	Genética
F. NACIMIENTO	██████████	N.º SOLICITUD	██████████		
N.H.C	██████████	ESTUDIO SOLICITADO	DTRNA		
CENTRO	Hospital Sant Joan de Déu	MOTIVO SOLICITUD	Gen sin fenotipo OMIM: gen nuevo		

## INFORMACIÓN DEL CASO CLÍNICO

FENOTIPADO					
FUENTE DE DATOS	Centro emisor (██████████; Emiratos Árabes)				
CLÍNICA DESTACADA	Retraso en el desarrollo, hipotonía, malformaciones genitourinarias y rasgos faciales distintivos				
HALLAZGOS GENÉTICOS					
FECHA ANÁLISIS	Desconocido	METODOLOGÍA	Desconocido	VERSIÓN GENOMA	GRCh37
GEN	PROSER1	GENOTIPO	Homocigoto		
TRÁNSCRITO	NM_025138.5	HERENCIA	No Segregada		
DNA*	c.1833del				
PROTEÍNA*	p.Thr612Glnfs*22	OMIM Nº GEN	-		
LOCALIZACIÓN	chr13-39587555-TG-T				
CLASIFICACIÓN**	Patogénica	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	
Revel	N/A	gnomAD (2.1)	No reportada
MetaLR	N/A	CSVS	No reportada
AlphaMissense	N/A	BASES DE DATOS DE VARIANTES Y LITERATURA CIENTÍFICA	
MutationTaster	N/A	HGMD	Reportada (PMID: 35229282)
SIFT	N/A	ClinVar	Reportada (Variation ID: 3064271)
CADD (v1.7)	26.4 [patogénica]	Mastermind PRO	Reportada
SpliceAI	N/A		

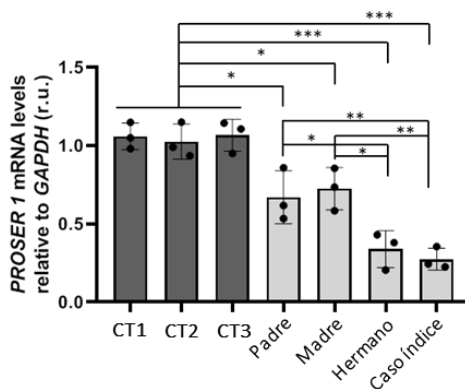
## IMPACTO DE LA VARIANTE

El gen *PROSER1* codifica una proteína conservada que contiene regiones ricas en prolina y serina, desempeñando un papel esencial y potencialmente general en la regulación génica. A pesar de su posible relevancia funcional, actualmente no se encuentra asociado a un fenotipo descrito en OMIM.

El caso índice pertenece a una familia con un alto grado de consanguinidad, en la que los padres, portadores de la variante en heterocigosis, no presentan manifestaciones clínicas. Sin embargo, los individuos con la variante en homocigosis (caso índice, hermano y otros miembros de la familia) presentan afectación clínica.

Esta familia ha sido descrita en la publicación de Salah A. et al. (Clinical Genetics, 2022; 101:565-570), donde se resalta la predicción de pérdida de función (loss-of-function) debido a un cambio de marco de lectura (frame-shift), así como la co-segregación del fenotipo y de las variantes en el extenso árbol genealógico analizado. Además, se destaca el papel esencial de *PROSER1* en la regulación génica y la relación de genes funcionalmente similares con trastornos del neurodesarrollo. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la pérdida de función de *PROSER1* podría estar asociada con un síndrome clínico previamente no descrito. Adicionalmente, en modelo murino se ha demostrado que la pérdida de *PROSER1* aumenta la letalidad antes del destete y está asociada con discapacidades del desarrollo y anomalías craneofaciales (Genes Dev. 2024 Nov-Dec;38(21-24):952-964). Estos hallazgos demostrarían el impacto deletéreo de las variantes genéticas de pérdida de función en *PROSER1*.

Para evaluar el impacto funcional de p.Thr612Glnfs\*22, se obtuvieron fibroblastos de punch de piel de los padres y los dos pacientes. Se realizó un análisis cuantitativo de *PROSER1* con RT-qPCR en el RNA extraído de los fibroblastos del caso índice, su hermano (ambos portadores de la variante en homocigosis), sus progenitores (portadores en heterocigosis), y de tres controles sanos disponibles en el laboratorio. Los resultados mostraron una reducción significativa en la expresión de *PROSER1* en los progenitores heterocigotos y en los pacientes homocigotos para la variante p.Thr612Glnfs\*22 en comparación con los controles. Además, también se detectaron diferencias significativas entre los padres heterocigotos y los pacientes homocigotos que presentaron niveles de expresión significativamente menores en comparación con sus progenitores (Figura 1). Estos resultados muestran que la variante en *PROSER1* afecta su expresión en fibroblastos.



**Figura 1. Niveles de expresión de *PROSER1* en el caso índice, sus progenitores y su hermano.** Análisis de expresión de *PROSER1*, normalizada con *GAPDH*, en tres controles sanos, el padre, la madre, el caso índice y su hermano. Análisis estadístico: One-way ANOVA seguido de la prueba de Tukey-Kramer (\* $P > 0.05$ ; \*\* $P > 0.01$ ; \*\*\* $P > 0.001$ ). Abreviaturas: CT, control.

### RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE

SI NO 

### NUEVA CLASIFICACIÓN\*\*

Elija un elemento

### CRITERIOS ACMG\*\*

## CONCLUSIONES

Los estudios experimentales en fibroblastos del paciente muestran que la variante *PROSER1*:p.Thr612Glnfs\*22 en homocigosis reduce significativamente los niveles de expresión del gen. Dado que la variante co-segrega con el fenotipo clínico (Clinical Genetics, 2022) y que en modelo murino afecta el desarrollo (Genes Dev. 2024 Nov-Dec) se propone como causa de la patología en los pacientes. Actualmente el gen *PROSER1* no tiene fenotipo descrito en OMIM. Se recomienda la búsqueda de otros pacientes con variantes en *PROSER1* que apoyaran que este gen se relaciona con el fenotipo descrito en el paciente.

### DRA. JANET HOENICKA

Directora Científica  
Investigadora Senior IRSJD  
Acreditada AEGH

### DR. FRANCESC PALAU

Director Médico  
Investigador Distinguido SJD  
Médico Pediatra y Genetista Clínico

## REFERENCIAS