

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

DATOS DEL PACIENTE		DATOS DEL INFORME			
NOMBRE	[REDACTED]	FECHA RECEPCIÓN	02/2024	SOLICITANTE	[REDACTED]
SEXO	[REDACTED]	FECHA INFORME	10/2024	SERVICIO	Genética
F. NACIMIENTO	[REDACTED]	N.º SOLICITUD	[REDACTED]		
N.H.C	[REDACTED]	ESTUDIO SOLICITADO	DTSILICO		
CENTRO	Hospital Sant Joan de Déu	MOTIVO SOLICITUD	Consulta de posible alteración de región reguladora del gen <i>CNOT2</i>		

## INFORMACIÓN DEL CASO CLÍNICO

FENOTIPADO					
FUENTE DE DATOS	Informe de array CGH. Servicio de Medicina y Genética Molecular. HSJD.				
CLÍNICA DESTACADA	Neonato con CIR. Retraso de desarrollo y del crecimiento. Dismorfias variables. Anomalías en los pies. Cardiopatía.				
HALLAZGOS GENÉTICOS					
FECHA ANÁLISIS NGS	Desconocido	METODOLOGÍA	aCGH	VERSIÓN GENOMA	GRCh37
GEN	Microdelección afectando 29 genes	GENOTIPO	Heterocigoto		
TRÁNSCRITO	-	HERENCIA	De novo		
DNA*	12q15(68185230_70516032)x1	OMIM Nº GEN	* 604909		
PROTEÍNA*	p.?	CRITERIOS ACMG**	-		
LOCALIZACIÓN	12q15(68185230 :70516032)				
CLASIFICACIÓN**	Patogénica				

\* 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:

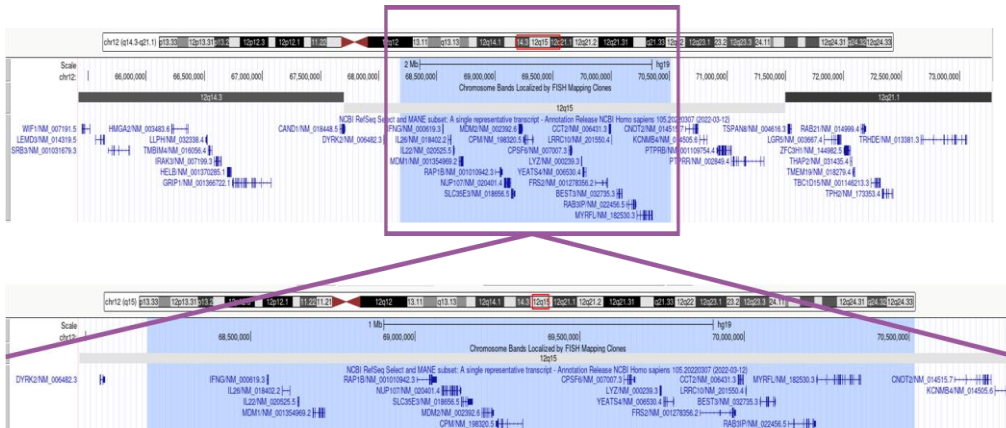
## ESTUDIO IN-SILICO

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	No reportada
SIFT	N/A	ClinVar	No reportada
CADD (versión)	N/A	Mastermind PRO	No reportada
SpliceAI	N/A	DECIPHER	No reportada

IMPACTO DE LA VARIANTE

La delección [GRCh37] 12q15(68185230\_70516032)x1 abarca 2330 Kb del brazo q del cromosoma 12, englobando a 29 genes y regiones (18 genes codificantes de proteínas)<sup>10</sup> (Figura 1).

Cinco de estos genes tienen asociaciones en OMIM: *LYZ* (lisozima)<sup>11,12</sup>: asociado a amiloidosis sistémica hereditaria tipo 5 (AD)<sup>13</sup>, *RAP1B* (miembro de la familia de oncogenes RAS)<sup>14,15</sup>: asociado a Trombocitopenia 11 con múltiples anomalías congénitas y facies dismórficas (AD)<sup>16</sup>, *NUP107* (Nucleoporina 107)<sup>17,18</sup>: asociado a disgenesia ovárica 6 (AR)<sup>19</sup>, síndrome de Galloway-Mowat 7 (AR)<sup>20</sup> y al síndrome nefrótico tipo 11 (AR)<sup>21</sup>, *MDM2* (MDM2 Proto-Oncogen)<sup>22,23</sup>: asociado a síndrome de Lessel-Kubisch (AR)<sup>24</sup> y a susceptibilidad a la formación acelerada de tumores (AD)<sup>25</sup> e *IFGN* (Interferon Gamma)<sup>26,27</sup>: asociado a diferentes patologías relacionadas con el sistema inmunitario<sup>28,29,30,31,32,33</sup>. Hemos observado que algunas de estas patologías comparten rasgos clínicos compatibles con los del paciente.



El gen candidato propuesto por el médico en esta región es *CNOT2*<sup>43</sup>, que codifica una subunidad del complejo CCR4-NOT, un regulador clave en la expresión génica a nivel postranscripcional<sup>44</sup>. En OMIM, el gen *CNOT2* está asociado a Trastorno del desarrollo intelectual con habla nasal, rasgos faciales dismórficos y anomalías esqueléticas variables (618608)<sup>45</sup>.

El final de la deleción [GRCh37] 12q15(68185230\_70516032)x1 del paciente está a 120Kb del exón 1 del gen *CNOT2*. A pesar de que no parece afectar al promotor más inmediato del gen, no se pueden descartar posibles efectos posicionales que actúen sobre elementos reguladores (*enhancers* o *silencers*) más alejados o que produzcan cambios en el entorno de cromatina local, provocando una expresión alterada del gen (Figura 3).

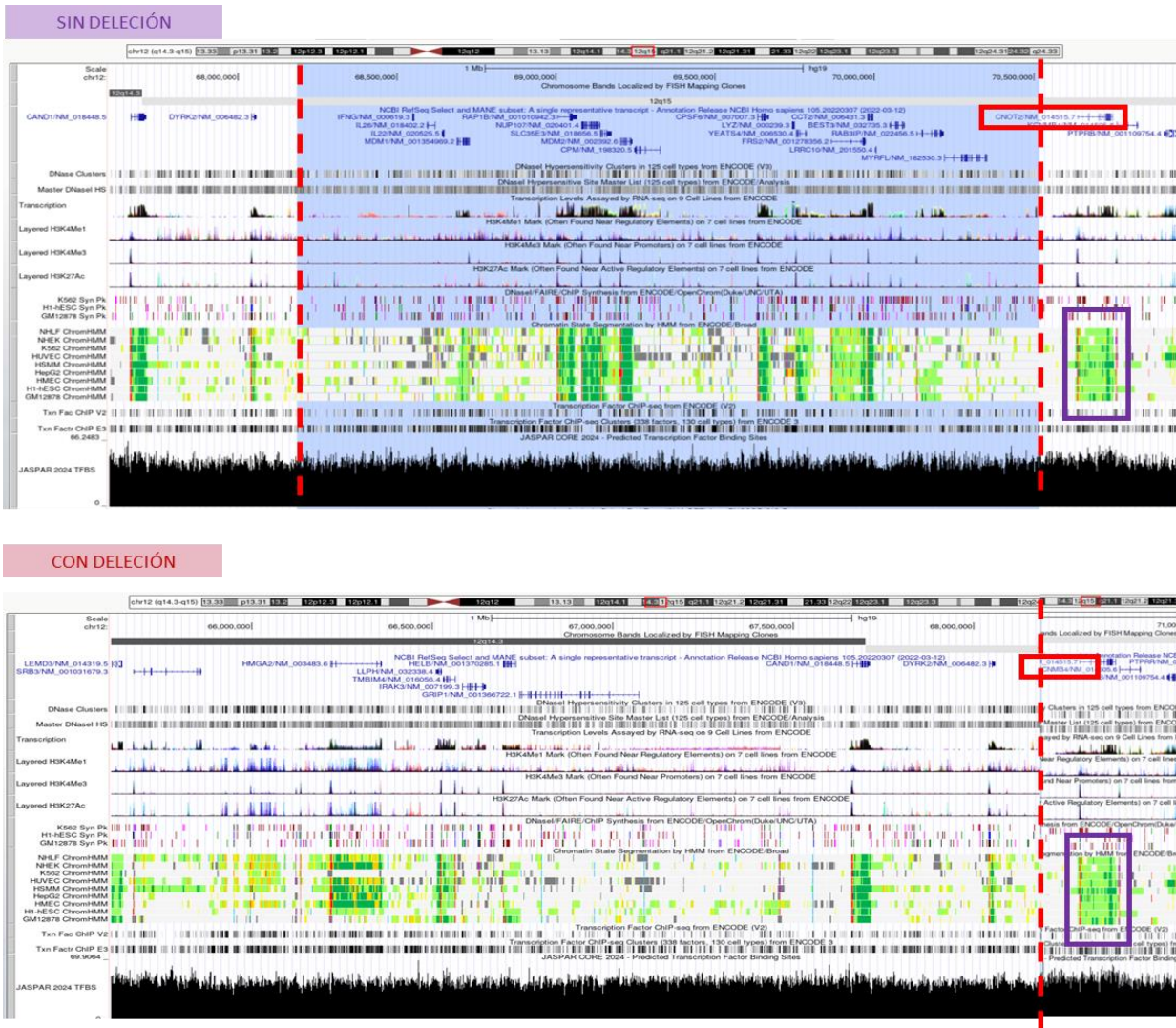


Figura 3: Elementos reguladores ubicados en la región delecionada según ENCODE Genome Browser <https://genome.ucsc.edu/> (arriba en azul) y la modificación del locus con la deleción y pérdida de regiones reguladoras.

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

## CONCLUSIONES

El estudio in-silico de las consecuencias de [GRCh37] 12q15(68185230\_70516032)x1, muestra la pérdida de regiones reguladoras que podrían afectar la expresión del gen *CNOT2*. Dada la correlación genotipo/fenotipo se recomienda la cuantificación de la expresión de *CNOT2* en sangre periférica del paciente, extraída en tubos TEMPUS.

### **DRA. JANET HOENICKA**

Directora Científica  
Investigadora Senior IRSJD  
Acreditada AEGH

### **DR. FRANCESC PALAU**

Director Médico  
Investigador Distinguido SJD  
Médico Pediatra y Genetista Clínico

## REFERENCIAS