

# Relevancia del estudio de la secuenciación de exoma completo (WES) en combinación con la indicación clínica para el diagnóstico de precisión en pacientes con enfermedades con un componente genético.

\*<sup>1</sup>VEGA HERNÁNDEZ MARÍA EUGENIA, <sup>1</sup>GÓMEZ BONIFAZ JEAN CARLOS, <sup>2</sup>ANGELES PÉREZ ISIDRO, <sup>2</sup>SÁNCHEZ ALFARO JUAN MANUEL, <sup>1</sup>MARTÍNEZ MANCILLA MANUEL \*<sup>1</sup>CITOLAB LABORATORIO CITOGÉNÉTICO, <sup>2</sup>ORTHIN REFERENCIA ESPECIALIZADA.

## Antecedentes

En los últimos 10 años el estudio de secuenciación del exoma completo (WES) se ha convertido en una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de pacientes con enfermedades raras, malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo que en conjunto representan entre el 3 a 8 % de la población abierta; estas enfermedades presentan un cuadro clínico complejo con un posible componente genético de difícil diagnóstico, a través del estudio WES se obtiene información relevante de variantes de genes relacionados con el fenotipo según la información clínica y los antecedentes familiares con la finalidad de llegar a un diagnóstico de precisión y asesoramiento genético(1).

## Objetivo

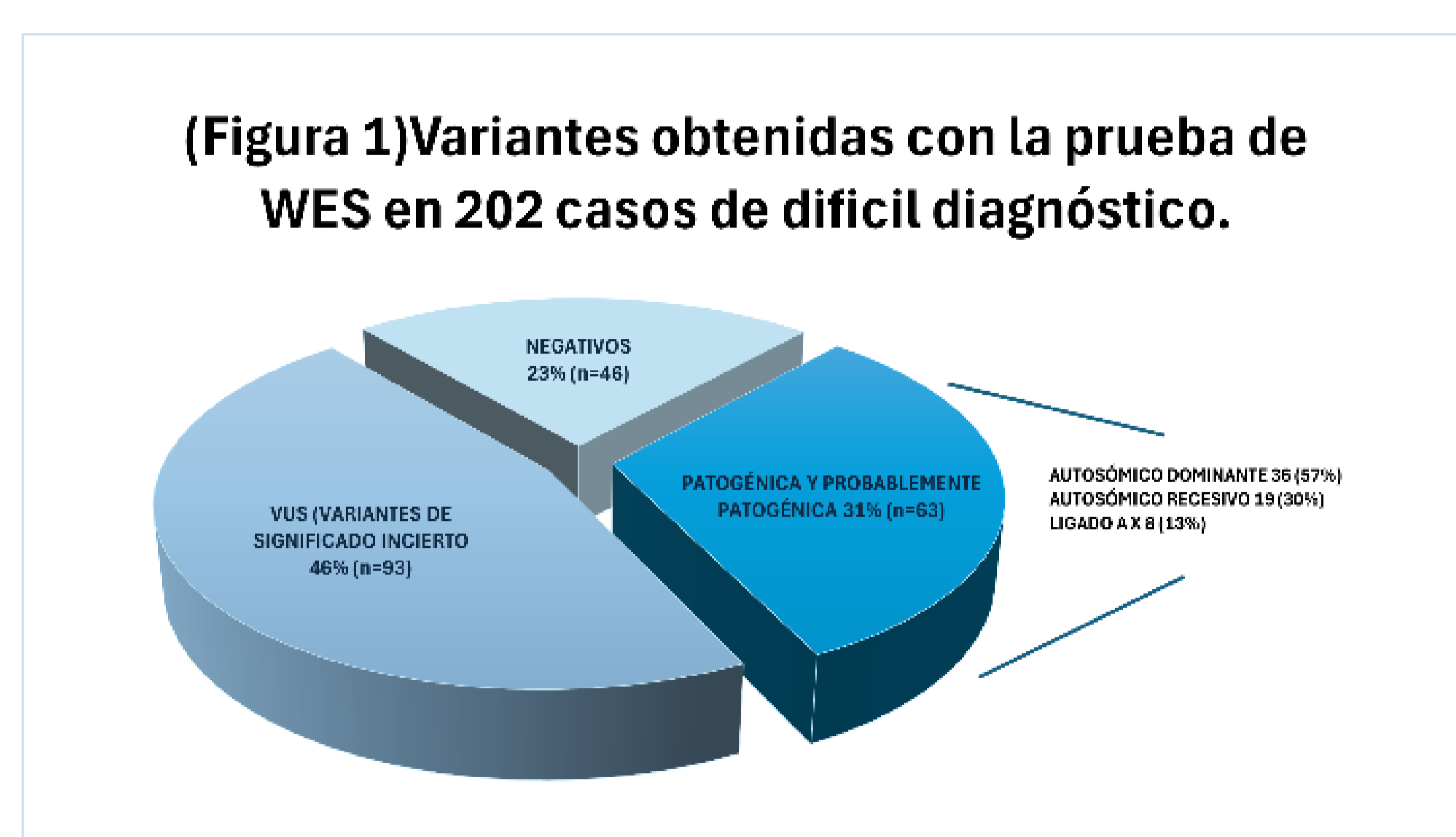
Identificar la relevancia del estudio de exoma completo en combinación con los datos clínicos para un diagnóstico genético de precisión.

## Materiales y Métodos

El estudio incluyó 202 pacientes de un Hospital de Tercer Nivel previamente valorados por médicos certificados especialistas en genética clínica a quienes se le solicitó el estudio WES. El grupo de pacientes correspondió a población mestiza conformada por 47% femeninos y 53% masculinos con un rango de edad de 1 a 61 años. La distribución de los pacientes se realizó bajo los criterios de estratificación de la Human Phenotype Ontology (HPO), y se agruparon en las siguientes categorías: enfermedades raras, malformaciones congénitas y dismorfias, trastornos del neurodesarrollo y otros(2). Se obtuvo ADN genómico de sangre periférica en EDTA (Qiagen - QIAamp DNA Blood Kit). La detección de variantes genéticas se realizó por secuenciación masiva NGS de cobertura homogénea y completa de los exones de más de 19,300 genes con la plataforma Illumina NovaSeq 600 Systems & Dragen Metagenomics Analysis Software. Posteriormente, se seleccionaron grupos de genes para el análisis relacionado con la indicación clínica utilizando los criterios de American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP), que las clasifica en variantes patogénicas, probablemente patogénicas y variantes de significado incierto (VUS)(3).

## Resultados

En los resultados obtenidos por el estudio WES de los 202 pacientes se observó 31% (n=63) de variantes patogénicas y probablemente patogénicas, 46%(n=93) de variantes de significado clínico incierto VUS y 23%(n=46) de negativos (figura 1), con mutaciones genéticas puntuales como desplazamiento del marco de lectura, mutaciones puntuales y mutaciones sin sentido. Dentro de las variantes patogénicas y probablemente patogénicas los patrones de herencia observados fueron autosómica dominante del 58%(n=34) de estos, 26 casos fueron de novo, autosómica recesiva del 29% (n=17) y ligada a X del 13% (n=8).(Figura 1).



**(Tabla1)Diagnóstico clínico de envío en 202 casos a los que se les realizó WES contrastado con las variantes detectadas.**

Datos clínicos	Patogénica y probablemente patogénicas.	VUS (Variantes de significado incierto)	Negativo	Total de casos
Enfermedades raras.	43 (42.57%) *	38 (37.62%)*	20 (19.8%)	101 (50%)
Malformaciones congénitas y dismorfias.	12 (31.57%)	15 (39.47%)	11 (28.94%)	38 (19%)
Trastornos del neurodesarrollo.	3 (8.33%)	31 (86.11%)*	2 (5.55%)	36 (18%)
Otros.	5 (18.51%)	9 (33.33%)	13 (48.14%)	27 (13%)

Además, se observó en los casos con enfermedades raras que un 43% (n=43) son portadores de variantes patogénicas y probablemente patogénicas, en las malformaciones congénitas y dismorfias se encontraron un 39% (n=15) variantes de significado incierto VUS y en los casos de trastornos de neurodesarrollo son portadores de VUS en un 86% (n=31).(Tabla1).

## Conclusiones

- En este estudio utilizando la prueba WES la detección de las variantes patogénicas y probablemente patogénicas fue significativamente alta (31%), similar a lo reportado en otros estudios, lo que apoya su utilidad en el diagnóstico genético de patologías complejas.
- El alto porcentaje de VUS encontrado en los casos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (variantes potencialmente patogénicas) por lo tanto, el rápido entendimiento de los exomas y el enriquecimiento de las bases de datos permitirán describir nuevas variantes patogénicas.
- Ante un paciente que presenta un cuadro clínico complejo de difícil diagnóstico se recomienda utilizar la prueba de WES.

## Referencias

- 1\_ Ballesta-Martínez MJ, et al. Validation of clinical exome sequencing in the diagnostic procedure of patients with intellectual disability in clinical practice. Orph J Rare Disea 2023; 18:1-10.
- 2\_ Kohler S, et al. The human phenotype ontology in 2017. Nucleic Acid Res 2017; 43:D865-D876.
- 3\_ Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17:405-424.