

Análisis de **Exoma**

REPORTE TIPO

GC24_XXXXX

Análisis de Secuenciación de Exoma dirigido

Nombre Paciente	REPORTE TIPO	Código	GC24_XXXXX
Fecha de Nacimiento/Edad	XX años	Género	XXXXXX
Tipo de muestra	Sangre Periférica / Hisopado Bucal	Fecha	XX de XXX de X
Médico Solicitante	Dr. Xxxxx Xxxxx Xxxxx		
Solicitud del paciente	Variantes especificadas por el cliente		

Resumen de Resultados

Descripción del análisis	Genes analizados	Variantes totales	Variantes patogénicas
Variantes encontradas en el análisis de exoma	19,396	31352	2
Variantes de Genes seleccionados por el ACMG*	79	217	0
Variantes de Genes asociados al cuadro clínico	643	1458	1

*ACMG: American College of Medical Genetics

Genes de interés (Solicitud especializada de 643 genes)

De acuerdo con los lineamientos y parámetros recomendados por el colegio americano de médicos genetistas, las variantes presentes en los genes solicitados que cumplieron con los criterios de selección como variantes patogénicas se encuentran resaltadas de color rojo en la siguiente tabla:

GEN	UBICACIÓN	GEN	UBICACIÓN	GEN	UBICACIÓN
AAAS	12q13.13	ANG	14q11.2	ATCAY	19p13.3
AARS2	6p21.1	ANO10	3p21.33	ATG5	6q21
ABCA2	9q34.3	AP1S2	Xp22.2	ATL1	14q22.1
ABCB7	Xq13.3	AP4B1	1p13.2	ATM	11q22.3
ABCD1	Xq28	AP4E1	15q21.2	ATP13A2	1p36.13
ABHD12	20p11.21	AP4M1	7q22.1	ATP1A1	1p13.1
ACO2	22q13.2	AP4S1	14q12	ATP1A2	1q23.2
ACTL6B	7q22.1	AP5Z1	7p22.1	ATP1A3	19q13.2
ADA2	22q11.1	APOB	2p24.1	ATP2B3	Xq28
ADAR	1q21.3	APTX	9p21.1	ATP2B4	1q32.1
ADSL	22q13.1	ARG1	6q23.2	ATP7A	Xq21.1
AFG3L2	18p11.21	ARL13B	3q11.1	ATP7B	13q14.3
AGTPBP1	9q21.33	ARL3	10q24.32	ATP8A2	13q12.13
AHI1	6q23.3	ARL6IP1	16p12.3	ATPAF2	17p11.2
AIFM1	Xq26.1	ARMC9	2q37.1	ATRX	Xq21.1
AIMP1	4q24	ARSA	22q13.33	AUH	9q22.31
ALDH18A1	10q24.1	ARV1	1q42.2	B4GALNT1	12q13.3
ALDH5A1	6p22.3	ARX	Xp21.3	B9D1	17p11.2
ALG6	1p31.3	ASL	7q11.21	B9D2	19q13.2
ALS2	2q33.1	ASS1	9q34.11	BCKDHA	19q13.2
AMACR	5p13.2	ATAD3A	1p36.33	BCKDHB	6q14.1

GEN	UBICACIÓN
BCS1L	2q35
BEAN1	16q21
BICD2	9q22.31
BOLA3	2p13.1
BRAT1	7p22.3
BSCL2	11q12.3
BTD	3p25.1
C19orf12	19q12
CA8	8q12.1
CACNA1A	19p13.13
CACNA1G	17q21.33
CACNA2D2	3p21.31
CACNB4	2q23.3
CAMTA1	1p36.31
CAPN1	11q13.1
CASK	Xp11.4
CAV1	7q31.2
CC2D2A	4p15.32
CCDC88C	14q32.12
CCT5	5p15.2
CDK16	Xp11.3
CDKL5	Xp22.13
CEP104	1p36.32
CEP120	5q23.2
CEP290	12q21.32
CEP41	7q32.2
CHAMP1	13q34
CHCHD10	22q11.23
CHMP1A	16q24.3
CHMP2B	3p11.2
CHP1	15q15.1
CLCN2	3q27.1
CLN5	13q22.3
CLN6	15q23
CLN8	8p23.3
CLP1	11q12.1
CLPB	11q13.4
CLPP	19p13.3
COA5	2q11.2
COA8	14q32.33
COASY	17q21.2
COG1	17q25.1

GEN	UBICACIÓN
COG4	16q22.1
COG5	7q22.3
COG7	16p12.2
COG8	16q22.1
COL18A1	21q22.3
COQ2	4q21.23
COQ4	9q34.11
COQ6	14q24.3
COQ9	16q21
COX10	17p12
COX14	12q13.12
COX15	10q24.2
COX20	1q44
COX6A2	16p11.2
COX6B1	19q13.12
CP	3q25.1
CPS1	2q34
CPT1C	19q13.33
CRAT	9q34.11
CSPP1	8q13.1
CSTB	21q22.3
CTBP1	4p16.3
CTC1	17p13.1
CTDP1	18q23
CTNNA2	2p12
CTNNB1	3p22.1
CTSA	20q13.12
CTSD	11p15.5
CTSF	11q13.2
CUL4B	Xq24
CWF19L1	10q24.31
CYP27A1	2q35
CYP2U1	4q25
CYP7B1	8q12.3
DAB1	1p32.1
DARS1	2q21.3
DARS2	1q25.1
DBT	1p21.2
DCX	Xq23
DDHD1	14q22.1
DDHD2	8p11.23
DGAT2	11q13.5

GEN	UBICACIÓN
DHX30	3p21.31
DKC1	Xq28
DLAT	11q23.1
DLD	7q31.1
DNAJC19	3q26.33
DNAJC3	13q32.1
DNAJC5	20q13.33
DNM1L	12p11.21
DNM2	19p13.2
DNMT1	19p13.2
DOCK3	3p21.2
DPM1	20q13.13
DPM2	9q34.11
DSTYK	1q32.1
DYNC1H1	14q32.31
EBF3	10q26.3
EEF2	19p13.3
EGR2	10q21.3
EIF2AK1	7p22.1
EIF2AK2	2p22.2
EIF2B1	12q24.31
EIF2B2	14q24.3
EIF2B3	1p34.1
EIF2B4	2p23.3
EIF2B5	3q27.1
ELOVL4	6q14.1
ELOVL5	6p12.1
ENTPD1	10q24.1
EPM2A	6q24.3
EPRS1	1q41
ERBB4	2q34
ERCC3	2q14.3
ERCC4	16p13.12
ERCC5	13q33.1
ERCC6	10q11.23
ERCC8	5q12.1
ERLIN1	10q24.31
ERLIN2	8p11.23
ETHE1	19q13.31
EXOSC3	9p13.2
EXOSC8	13q13.3
EXOSC9	4q27



GEN	UBICACIÓN
FA2H	16q23.1
FAM149B1	10q22.2
FARS2	6p25.1
FASTKD2	2q33.3
FAT1	4q35.2
FAT2	5q33.1
FBXL4	6q16.2
FGF12	3q29
FGF14	13q33.1
FIG4	6q21
FITM2	20q13.12
FKRP	19q13.32
FKTN	9q31.2
FLVCR1	1q32.3
FMR1	Xq27.3
FOLR1	11q13.4
FOXG1	14q12
FOXRED1	11q24.2
FRMD4A	10p13
FTL	19q13.33
FUS	16p11.2
FXN	9q21.11
GABRB3	15q12
GAD1	2q31.1
GALC	14q31.3
GALNT2	1q42.13
GAMT	19p13.3
GAN	16q23.2
GBA	1q22
GBA2	9p13.3
GBE1	3p12.2
GCDH	19p13.13
GCH1	14q22.2
GCLC	6p12.1
GDAP2	1p12
GEMIN4	17p13.3
GEMIN5	5q33.2
GFAP	17q21.31
GJA1	6q22.31
GJB1	Xq13.1
GJC2	1q42.13
GLB1	3p22.3

GEN	UBICACIÓN
GLS	2q32.2
GMPPB	3p21.31
GOSR2	17q21.32
GPAA1	8q24.3
GPI	19q13.11
GRIA2	4q32.1
GRIA4	11q22.3
GRID2	4q22.1
GRM1	6q24.3
GRN	17q21.31
GSS	20q11.22
GTPBP2	6p21.1
HACE1	6q16.3
HARS2	5q31.3
HCN1	5p12
HEPACAM	11q24.2
HERC1	15q22.31
HEXA	15q23
HEXB	5q13.3
HIBCH	2q32.2
HIKESHI	11q14.2
HIP1R	12q24.31
HLCS	21q22.13
HNRNPA1	12q13.13
HNRNPH2	Xq22.1
HPDL	1p34.1
HSD17B4	5q23.1
HSPD1	2q33.1
HTRA1	10q26.13
IBA57	1q42.13
IFIH1	2q24.2
IFT140	16p13.3
INPP5E	9q34.3
IQSEC1	3p25.1
IRF2BPL	14q24.3
ITM2B	13q14.2
ITPR1	3p26.1
JAM2	21q21.3
KCNA1	12p13.32
KCNA2	1p13.3
KCNC1	11p15.1
KCNC3	19q13.33

GEN	UBICACIÓN
KCND3	1p13.2
KCNJ10	1q23.2
KCNMA1	10q22.3
KCNQ2	20q13.33
KCTD7	7q11.21
KIAA0586	14q23.1
KIDINS220	2p25.1
KIF1A	2q37.3
KIF1B	1p36.22
KIF1C	17p13.2
KIF5A	12q13.3
KIF7	15q26.1
KLC2	11q13.2
KY	3q22.2
L1CAM	Xq28
L2HGDH	14q21.3
LAMA1	18p11.31
LARGE1	22q12.3
LIG4	13q33.3
LMNB1	5q23.2
LMNB2	19p13.3
LRP4	11p11.2
LRPPRC	2p21
LRSAM1	9q33.3
MAB21L1	13q13.3
MAG	19q13.12
MAN2B1	19p13.13
MAPK8IP3	16p13.3
MARS2	2q33.1
MAST1	19p13.13
MATR3	5q31.2
MATR3	5q31.2
MBD5	2q23.1
MCOLN1	19p13.2
MECP2	Xq28
MECR	1p35.3
MFSD8	4q28.2
MGAT2	14q21.3
MGME1	20p11.23
MKS1	17q22
MLC1	22q13.33
MMADHC	2q23.2



GEN	UBICACIÓN
MME	3q25.2
MORC2	22q12.2
MPDU1	17p13.1
MPV17	2p23.3
MPZ	1q23.3
MSTO1	1q22
MTFMT	15q22.31
MTPAP	10p11.23
MTTP	4q23
MVK	12q24.11
NALCN	13q33.1
NAT8L	4p16.3
NAXE	1q22
NDUFA1	Xq24
NDUFA10	2q37.3
NDUFA11	19p13.3
NDUFA12	12q22
NDUFA2	5q31.3
NDUFA6	22q13.2
NDUFA9	12p13.32
NDUFAF1	15q15.1
NDUFAF2	5q12.1
NDUFAF3	3p21.31
NDUFAF4	6q16.1
NDUFAF5	20p12.1
NDUFAF6	8q22.1
NDUFB3	2q33.1
NDUFS1	2q33.3
NDUFS2	1q23.3
NDUFS3	11p11.2
NDUFS4	5q11.2
NDUFS6	5p15.33
NDUFS7	19p13.3
NDUFS8	11q13.2
NDUFV1	11q13.2
NDUFV2	18p11.22
NEU1	6p21.33
NF2	22q12.2
NFASC	1q32.1
NHLRC1	6p22.3
NIPA1	15q11.2
NKX2-1	14q13.3

GEN	UBICACIÓN
NKX6-2	10q26.3
NOL3	16q22.1
NPC1	18q11.2
NPC2	14q24.3
NPHP1	2q13
NT5C2	10q24.33
NTNG2	9q34.13
NUBPL	14q12
NUP62	19q13.33
NUS1	6q22.1
OFD1	Xp22.2
OPA1	3q29
OPA3	19q13.32
OPHN1	Xq12
OPTN	10p13
OTC	Xp11.4
OTUD4	4q31.21
PANK2	20p13
PAX6	11p13
PAX9	14q13.3
PC	11q13.2
PCDH12	5q31.3
PCDH19	Xq22.1
PCLO	7q21.11
PCNA	20p12.3
PCYT2	17q25.3
PDE6D	2q37.1
PDHA1	Xp22.12
PDHB	3p14.3
PDHX	11p13
PDP1	8q22.1
PDSS1	10p12.1
PDSS2	6q21
PDYN	20p13
PET100	19p13.2
PEX1	7q21.2
PEX10	1p36.32
PEX11B	1q21.1
PEX12	17q12
PEX13	2p15
PEX14	1p36.22
PEX16	11p11.2

GEN	UBICACIÓN
PEX19	1q23.2
PEX2	8q21.13
PEX26	22q11.21
PEX3	6q24.2
PEX5	12p13.31
PEX6	6p21.1
PEX7	6q23.3
PFN1	17p13.2
PGK1	Xq21.1
PGM3	6q14.1
PHYH	10p13
PIBF1	13q21.33
PIEZO2	18p11.21
PIGG	4p16.3
PIK3R5	17p13.1
PLA2G6	22q13.1
PLD3	19q13.2
PLP1	Xq22.2
PMM2	16p13.2
PMP22	17p12
PMPCA	9q34.3
PMPCB	7q22.1
PNKD	2q35
PNKP	19q13.33
PNP	14q11.2
PNPLA6	19p13.2
POLG	15q26.1
POLR1A	2p11.2
POLR1C	6p21.1
POLR3A	10q22.3
POLR3B	12q23.3
POMGNT1	1p34.1
POMGNT2	3p22.1
POMT1	9q34.13
PPT1	1p34.2
PRDM8	4q21.21
PRF1	10q22.1
PRICKLE1	12q12
PRICKLE2	3p14.1
PRKCG	19q13.42
PRNP	20p13
PRPS1	Xq22.3



GEN	UBICACIÓN
PRRT2	16p11.2
PRX	19q13.2
PSAP	10q22.1
PSEN1	14q24.2
PTRH2	17q23.1
PTS	11q23.1
PUM1	1p35.2
PYCR2	1q42.12
QARS1	3p21.31
RAB11B	19p13.2
RARS1	5q34
RARS2	6q15
REEP1	2p11.2
REEP2	5q31.2
RELN	7q22.1
REPS1	6q24.1
RFC4	3q27.3
RFT1	3p21.1
RNASEH1	2p25.3
RNASEH2B	13q14.3
RNASET2	6q27
RNF168	3q29
RNF170	8p11.21
RNF216	7p22.1
ROGDI	16p13.3
RORA	15q22.2
RPGRIP1L	16q12.2
RPIA	2p11.2
RRM2B	8q22.3
RTN2	19q13.32
RTN4IP1	6q21
RUBCN	3q29
SACS	13q12.12
SAMD9L	7q21.2
SARS2	19q13.2
SCARB2	4q21.1
SCN1A	2q24.3
SCN2A	2q24.3
SCN8A	12q13.13
SCO1	17p13.1
SCYL1	11q13.1
SDHA	5p15.33

GEN	UBICACIÓN
SDHAF1	19q13.12
SDHD	11q23.1
SEPSECS	4p15.2
SERAC1	6q25.3
SETX	9q34.13
SGCE	7q21.3
SH3TC2	5q32
SHMT2	12q13.3
SIGMAR1	9p13.3
SIL1	5q31.2
SLC13A3	20q13.12
SLC13A5	17p13.1
SLC16A2	Xq13.2
SLC17A5	6q13
SLC19A2	1q24.2
SLC19A3	2q36.3
SLC1A3	5p13.2
SLC1A4	2p14
SLC20A2	8p11.21
SLC25A15	13q14.11
SLC25A46	5q22.1
SLC2A1	1p34.2
SLC30A9	4p13
SLC33A1	3q25.31
SLC39A4	8q24.3
SLC44A1	9q31.1
SLC46A1	17q11.2
SLC52A2	8q24.3
SLC52A3	20p13
SLC5A6	2p23.3
SLC6A1	3p25.3
SLC6A19	5p15.33
SLC9A1	1p36.11
SLC9A6	Xq26.3
SNAP25	20p12.2
SNX14	6q14.3
SOD1	21q22.11
SOX10	22q13.1
SPART	13q13.3
SPAST	2p22.3
SPG11	15q21.1
SPG21	15q22.31

GEN	UBICACIÓN
SPG7	16q24.3
SPR	2p13.2
SPTAN1	9q34.11
SPTBN2	11q13.2
SQSTM1	5q35.3
STUB1	16p13.3
STXBP1	9q34.11
SUCLG1	2p11.2
SUFU	10q24.32
SUMF1	3p26.1
SUOX	12q13.2
SURF1	9q34.2
SYNE1	6q25.2
SYT14	1q32.2
TACO1	17q23.3
TANC2	17q23.2
TARDBP	1p36.22
TBC1D23	3q12.1
TBC1D24	16p13.3
TBCE	1q42.3
TBCE	1q42.3
TBK1	12q14.2
TCF20	22q13.2
TCF4	18q21.2
TCN2	22q12.2
TCTN1	12q24.11
TCTN2	12q24.31
TCTN3	10q24.1
TDP1	14q32.11
TDP2	6p22.3
TECPR2	14q32.31
TELO2	16p13.3
TFG	3q12.2
TGM6	20p13
TH	11p15.5
THG1L	5q33.3
TINF2	14q12
TMEM106B	7p21.3
TMEM107	17p13.1
TMEM138	11q12.2
TMEM216	11q12.2
TMEM231	16q23.1



GEN	UBICACIÓN
TMEM237	2q33.1
TMEM240	1p36.33
TMEM63A	1q42.12
TMEM67	8q22.1
TMEM70	8q21.11
TOE1	1p34.1
TOP3A	17p11.2
TPK1	7q35
TPP1	11p15.4
TRAPPC11	4q35.1
TRAPPC6B	14q21.1
TRIM32	9q33.1
TRNT1	3p26.2
TRPC3	4q27
TSEN15	1q25.3
TSEN2	3p25.2
TSEN34	19q13.42
TSEN54	17q25.1
TSFM	12q14.1
TTBK2	15q15.2
TTC19	17p12
TTC21B	2q24.3
TTC8	14q31.3
TTPA	8q12.3
TTR	18q12.1
TUBA1A	12q13.12

GEN	UBICACIÓN
TUBA4A	2q35
TUBA8	22q11.21
TUBB	6p21.33
TUBB2A	6p25.2
TUBB2B	6p25.2
TUBB3	16q24.3
TUBB4A	19p13.3
TWNK	10q24.31
TXN2	22q12.3
TYMP	22q13.33
TYROBP	19q13.12
UBA5	3q22.1
UBAP1	9p13.3
UBE3A	15q11.2
UBQLN2	Xp11.21
UBR4	1p36.13
UBTF	17q21.31
UCHL1	4p13
UNC80	2q34
UQCRB	8q22.1
UQCRO	5q31.1
UROC1	3q21.3
VAMP1	12p13.31
VAPB	20q13.32
VARS2	6p21.33
VCP	9p13.3

GEN	UBICACIÓN
VLDLR	9p24.2
VPS11	11q23.3
VPS13D	1p36.22
VPS37A	8p22
VPS53	17p13.3
VRK1	14q32.2
VWA3B	2q11.2
WARS2	1p12
WDR26	1q42.12
WDR45B	17q25.3
WDR62	19q13.12
WDR73	15q25.2
WDR81	17p13.3
WFS1	4p16.1
WVOX	16q23.1
XPA	9q22.33
XRCC1	19q13.31
XRCC4	5q14.2
YME1L1	10p12.1
ZFYVE26	14q24.1
ZIC1	3q24
ZIC4	3q24
ZNF423	16q12.1
ZSWIM6	5q12.1

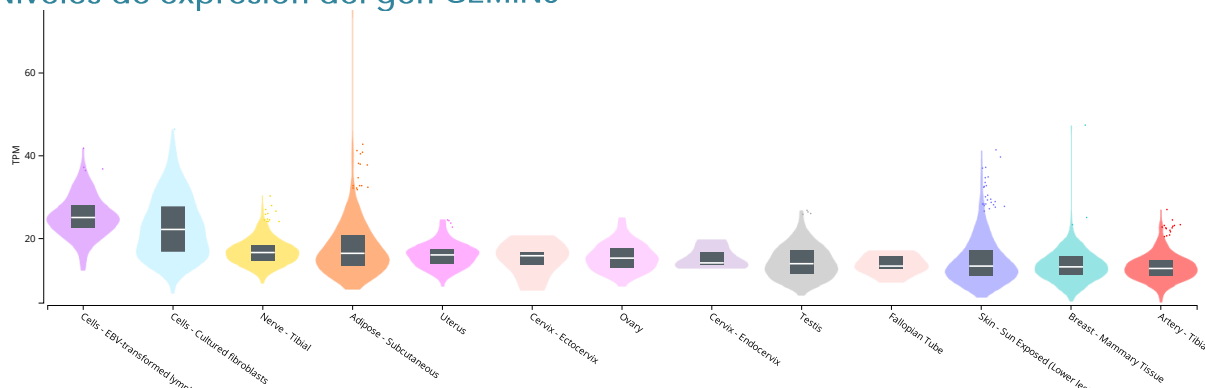


Resultados

Se identificó **1** Variante relacionada al cuadro clínico en los genes de interés

Gen	Descripción
GEMIN5	El gen GEMIN5 proporciona las instrucciones para producir una proteína con repeticiones WD, la cual es un componente del complejo de supervivencia de neuronas motoras. Este complejo juega un rol muy importante en el procesamiento del mRNA a través del ensamblaje de las ribonucleoproteínas pequeñas nucleares. La proteína producida por el gen GEMIN5 forma el componente es el componente del complejo SMN que se une a las ribonucleoproteínas pequeñas nucleares
Coordenadas de la variante	NM_015465.5:c.3046C>T Cambio de Aminoácido NP_056280.2:p.Arg1016Cys
Posición rsID	5:154,899,279 rs61749643
Frecuencias alélicas	Proyecto 1000 genomas: 0.0028 gnomAD: 0.004605
Valor de PolyPhen	probably_damaging
Valor de SIFT	tolerated
Significancia clínica	uncertain_significance
Cigoidad	Variación HETEROCIGOTA de un solo nucleótido (SNV) C->T
Consecuencia del cambio de aminoácido	La variante rs61749643 ha sido descrita recientemente como una variante de características patogénicas (2022) y ha sido asociada a pacientes con síntomas de alteraciones neurológicas. Alteraciones bialélicas del gen GEMIN5, que incluyen a la variante rs61749643 , han estado relacionados a un espectro clínico que incluye desde retraso del desarrollo global con inicio temprano a síndromes de ataxia con atrofia cerebelar de inicio tardío. Los estudios sugieren que esta variante provoca cambios en los procesos de dimerización de esta proteína.
Bibliografía	Francisco-Velilla R, et al. doi: 10.1002/ana.24284

Niveles de expresión del gen GEMIN5



TPM: Transcritos por millón de lecturas mapeadas (Transcript Per Million mapped reads). **Mayores niveles de expresión en linfocitos, fibroblastos y nervio tibial.**

Genes seleccionados por el ACMG

De acuerdo con los lineamientos y parámetros recomendados por el colegio americano de médicos genetistas, las variantes presentes que cumplieron con los criterios de selección como variantes patogénicas se encuentran resaltadas de color rojo en la siguiente tabla:

CONDICIÓN CLÍNICA	GEN	CONDICIÓN CLÍNICA	GEN
Amiloidosis ATTR hereditaria	TTR	Miocardopatía hipertrófica	TNNT2
Cáncer hereditario de ovario y mama	BRCA1		TPM1
	BRCA2		BAG3
	PALB2	Miopatía miofibrilar	DES
Cáncer medular de tiroides familiar	RET		FLNC
Complejo de esclerosis tuberosa	TSC1	Neurofibromatosis Tipo 2	NF2
	TSC2	Poliposis adenomatosa familiar	APC
Deficiencia de biotinidasa	BTD	Poliposis autosómica recesiva.	MUTYH
Déficit de ornitina transcarbamilasa	OTC	Retinoblastoma	RB1
Diabetes del adulto joven	HNF1A	Retinopatía relacionada a RPE65	RPE65
Enfermedad de Pompe	GAA	Síndrome de Ehlers-Danlos	COL3A1
Enfermedad de Wilson	ATP7B	Síndrome de hamartoma tumoral	PTEN
Hemocromatosis hereditaria	HFE		MLH1
Hipercolesterolemia Familiar	APOB		MLH2
	LDLR	Síndrome de Lynch	MLH6
	PCSK9		MSH2
Hipertermia maligna	CACNA1S		MSH6
	RYR1		PMS2
Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho	DSC2		ACTA2
	DSG2		FBN1
	DSP	Síndrome de Marfan	MYH11
	PKP2	Síndrome de Loeyz-Dietz	SMAD3
	TMEM43	Aneurisma y disección aórtica familiar	TGFBR1
			TGFBR2
Miocardopatía dilatada	BAG3	Síndrome de neoplasia endocrina múltiple	MEN1
	DES		RET
	FLNC		MAX
	RBM20	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	SDHAF2
	TNNC1		SDHB
Miocardopatía hipertrófica	TTN		SDHC
	ACTC1		SDHD
	GLA	Síndrome de Peutz-Jeghers	TMEM127
	LMNA		STK11
	MYBPC3	Síndrome de poliposis juvenil	BMPR1A
	MYH7		SMAD4
	MYL2	Síndrome de QT Largo	TRDN
	MYL3	Síndrome de Romano-Ward	KCNH2
PRKAG2		KCNQ1	
TNNI3			



CONDICIÓN CLÍNICA	GEN
Síndrome de Brugada	SCN5A
Síndrome Li-Fraumeni	TP53
Síndrome Peutz-Jeghers	STK11
Síndrome Von Hippel-Lindau	VHL

CONDICIÓN CLÍNICA	GEN
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	CASQ2 RYR2 TRDN
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	ACVRL1 ENG
Tumor de Wilms relacionado con el WT1	WT1

Todos los genes seleccionados, excepto GLA y MUTYH presentan un patrón de herencia autosómico dominante ó semidominante. *Patrón de herencia Ligado a X **Patrón de herencia autosómica recesivo.

Variantes potencialmente patogénicas de los genes seleccionados por la ACMG

No se identificaron variantes patogénicas en los genes seleccionados por la ACMG.

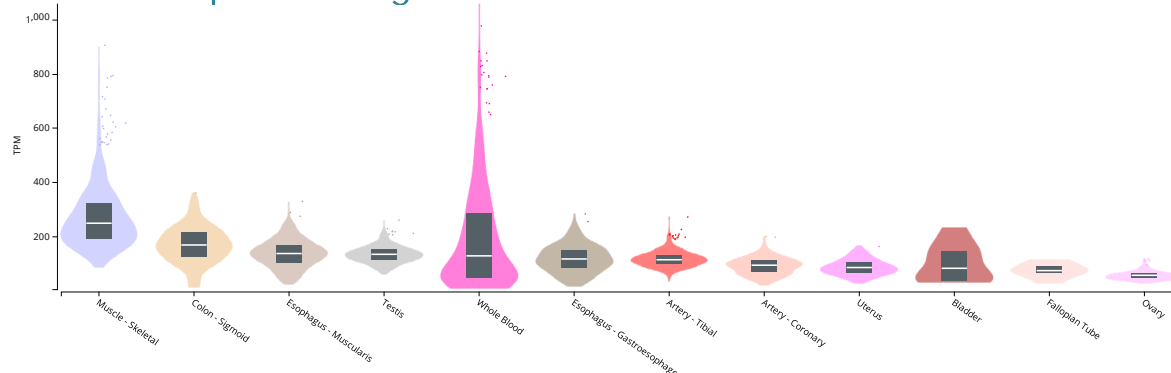


Genes de variantes potencialmente patogénicas de hallazgo incidental

Se aplican lineamientos y parámetros que permiten el descubrimiento incidental de variantes en regiones distintas a las solicitadas. En este caso, se identificó 1 variante patogénica de hallazgo incidental.

Gen	Descripción
GYG1	El gen GYG1 proporciona las instrucciones para producir una proteína que es miembro de la familia de las glucogeninas. Las glucogeninas son glucosiltransferasas que catalizan la formación de un polímero corto de glucosa. Esta reacción es seguida por elongación y ramificación, catalizado por una glucógeno sintasa y enzimas ramificadoras. Este gen es expresado en músculos y otros tejidos.
Coordenadas de la variante	NM_004130.4:c.304G>C Cambio de Aminoácido NP_004121.2:p.Asp102His
Posición rsID	3:148,996,462 rs143137713
Frecuencias alélicas	Proyecto 1000 genomas: 0.0004 gnomAD: 0.001023
Valor de PolyPhen	deleterious
Valor de SIFT	tolerated
Significancia clínica	pathogenic
Cigosidad	Variación HETEROCIGOTA de un solo nucleótido (SNV) G->C
Consecuencia del cambio de aminoácido	La variante rs143137713 está asociada con deficiencia de glucogenina 1. Se han descrito pacientes con una miopatía de progreso lento, también asociado a almacenamiento de poliglucosano. Los estudios <i>in vitro</i> también señalan que la enzima producida con esta modificación es completamente inactiva
Bibliografía	Malfatti E, et al. doi: 10.26508/lsa.202201403.

Niveles de expresión del gen GYG1



TPM: Transcritos por millón de lecturas mapeadas (Transcript Per Million mapped reads). **Mayores niveles de expresión en musculo esquelético, colon y esófago.**

Descripción de los resultados

Gen	Descripción
GEN	Se reporta el símbolo del gen de acuerdo a HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) , junto con una descripción general de la función
Coordenadas de la variante	Se reportan las coordenadas de acuerdo a HGVS nomenclature Version 20.05 . Las variantes se reportan respecto al transcrito sugerido por el proyecto MANE (The Matched Annotation from the NCBI and EMBL-EBI)
Cambio de Aminoácido	Se reportan el cambio de aminoácido de acuerdo a HGVS nomenclature Version 20.05 .
Posición	Se reporta la posición genómica respecto a GRCh38
rsID	Se reporta el rsID (dbSNP Reference SNP number) (dbSNP version 154)
Frecuencias alélicas	Se reportan las frecuencias alélicas de acuerdo a 1000genomes version phase3 Se reportan las frecuencias alélicas de acuerdo a gnomADe versión 2.1.1
Valor de PolyPhen	Se reportan los valores de predicción de acuerdo a polyphen version 2.2.2
Valor SIFT	Se reportan los valores de predicción de acuerdo a sift version 5.2.2
Significancia Clínica	Se reporta la clasificación de la variante de acuerdo a los lineamientos sugeridos en: ACMG Standards and Guidelines (2015)
Cigosidad	Se reporta la Cigosidad detectada de acuerdo a Haplotype Caller Gatk 4.3
Consecuencia del cambio de aminoácido	Se reportan los hallazgos para la variante en la literatura de acuerdo a LitVar2
Niveles de expresión	Se presenta un gráfico con los niveles de expresión del gen de acuerdo a GTEx Analysis Release V8

Metodología empleada

Preparación de la muestra

Para la construcción de la biblioteca, el ADN se extrae de la muestra. Después de realizar el control de calidad (QC), las muestras calificadas proceden a la construcción de la biblioteca.

Construcción de bibliotecas

La biblioteca se prepara por fragmentación aleatoria de la muestra de ADN o ADNc, seguida de ligadura del adaptador en los extremos 5' y 3'. El proceso de etiquetado de los genes se realiza en un solo paso aumentando la eficiencia en el proceso de preparación de la biblioteca. Los fragmentos ligados al adaptador se amplifican por PCR y se purifican.

Secuenciación

Para la generación de agrupaciones de los genes, la biblioteca se carga en una celda de flujo donde los fragmentos se capturan con un conjunto de oligonucleótidos complementarios a los adaptadores de la biblioteca unidos a una superficie. Cada fragmento se amplifica en distintos grupos clonales a través de la amplificación. Cuando se completa la generación de las agrupaciones, las plantillas están listas para la secuenciación. La tecnología SBS de Illumina utiliza un método patentado basado en terminador reversible que detecta bases individuales a medida que se incorporan los nucleótidos a la cadena de ADN. Los dNTPs vinculados al terminador son perseverantes durante cada ciclo de secuencia, la competencia natural minimiza sesgo de incorporación y reduce en gran medida las tasas de error sin procesar en comparación con otras tecnologías.



Datos crudos

Los datos de secuenciación se convierten en datos sin procesar para el análisis.

Generación de datos crudos

El secuenciador Illumina genera imágenes en crudo que utilizan el software de control de secuenciación para el control del sistema y las llamadas de base a través de un software de análisis primario integrado llamado RTA (Tiempo Real Análisis). El binario se convierte en FASTQ utilizando el paquete bcl2fastq de Illumina.

Análisis de variantes genéticas:

Se empleó el protocolo de buenas prácticas del Broad Institute para la determinación de variantes de línea germinal. En este protocolo se incluyó un filtro de calidad rutinario, mapeo de lecturas guiado por referencia (para este análisis fue usado el genoma referencia GRCh38), software de procesamiento de alineamientos, eliminación de tendencias ocasionadas por variantes de inserción o delección de nucleótidos (Indel) en los mapeos, reducción del sesgo en la asignación de calidades (que reportan los instrumentos NGS), genotipificaciones conjuntas, y finalmente diversos pasos estadísticos para la identificación de variantes genuinas. Con las variantes encontradas, se realizó la anotación de contexto genético. Para el caso de variantes no sinónimas se acopló información depositada en la base de datos dbNSFP, y para las variantes novedosas se realizaron predicciones funcionales usando el programa VEP. Finalmente, la anotación funcional de las variantes se complementó con la información de la base de datos ClinVar, MedGen, OMIM y GWAS. Las variantes con una frecuencia alélica menor de menos del 5% en la base de datos gnomAD y asociadas con alguna condición en ClinVar son evaluadas. La investigación de las variantes relevantes se enfoca en las regiones exónicas y regiones flanqueantes de +/-10 nucleótidos intrónicos en genes con una relación al fenotipo referido basada en información de OMIM y en literatura obtenida a través de LitVar2. LitVar2 es un servicio web de minado de texto y técnicas de aprendizaje automatizado (machine learning) que normaliza diferentes tipos de nomenclatura para una variante, para que todos los artículos relacionados en PubMed y PubMed Central puedan ser evaluados. Todas las variantes relacionadas al fenotipo del paciente son reportadas. Las variantes SNP e INDELS están soportadas por al menos una profundidad de 10x. Las variantes en el número de copias son analizadas bajo solicitud y se realizan a través de un flujo de trabajo que incluye la detección a través de CNVkit y clasificación a través de ClassifyCNV. La detección de CNV se basa en la profundidad de secuenciación esperada y esta última es obtenida a través de una colección de muestras procesadas bajo el mismo protocolo. Se reportan aquellas variantes que de acuerdo al programa Classify CNV contengan genes asociados a condiciones patogénicas.

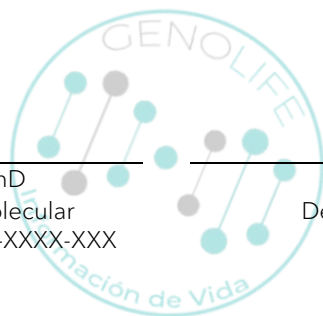
Clasificación de patogenicidad de variantes

La clasificación de patogenicidad de variantes se da de acuerdo a los lineamientos establecidos por el **American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)**. Las variantes son categorizadas en cinco categorías (pathogenic, likely pathogenic, VUS, likely benign, and benign)

LIMITACIONES: Los resultados genéticos se interpretan en el contexto de los hallazgos clínicos proporcionados, antecedentes familiares y otros datos de laboratorio. Solo se informan variantes en genes potencialmente relacionados con la condición médica solicitada. Puede haber una interpretación errónea de los resultados si los datos genéticos proporcionados o la información del paciente son inexactos o están incompletos. Si los resultados genéticos obtenidos no son compatibles con los hallazgos clínicos, se deben considerar pruebas adicionales.

Se excluyen los genes con problemas de mapeo en el ensamblaje del genoma GRCh38, los genes asociados a enfermedades que no codifican proteínas y aproximadamente 0,2 Mb de regiones genómicas que son difíciles de secuenciar con la tecnología de enriquecimiento actual y sin evidencia de relevancia para los trastornos monogénicos de este análisis. Los eventos genéticos más complejos, como inversiones, translocaciones y expansiones repetidas, no se analizan en esta prueba. Además, debido a las limitaciones tecnológicas, es posible que ciertas regiones no estén bien cubiertas o que no estén cubiertas en absoluto. En estas regiones y otras que abarcan secuencias repetitivas, de alta homología (como la homología de pseudogenes) y ricas en GC, pueden pasarse por alto. Se espera que las llamadas de cobertura

extremadamente baja (llamadas homo/hemicigotas o heterocigotas con menos de tres o cuatro lecturas, respectivamente) sean artefactos según nuestras extensas validaciones y, en consecuencia, no se consideran durante el análisis. Las CNV heterocigotas que abarcan menos de tres exones no se pueden detectar de manera confiable, por lo tanto, se excluyen de los análisis de rutina y solo se inspeccionarán e informarán por indicación médica o técnica. La sensibilidad de detección de CNV disminuye para regiones repetitivas y homólogas, como los pseudogenes. Es posible que no se detecten variantes mitocondriales con niveles de heteroplasmia por debajo del 15 %. Las variantes intrónicas que están más allá de los 10 nucleótidos de los límites exón-intrón no se consideran para el análisis de corte y empalme aberrante.



Dra. Yenelli Cedano Thomas, PhD
Análisis Genéticos y Diagnóstico Molecular
Cédula Profesional: XXXX / SSP-DGPRS-XXXX-XXX

M.C. Carlos I. Vencedor Meraz
Departamento de Genética Clínica
Cédula Profesional: XXXXXXXX



Para validar este estudio, escanea el código QR
o bien haz clic en él.



Bibliografía relacionada a variantes

- **GEMIN5**

- Francisco-Velilla R, Embarc-Buh A, Del Caño-Ochoa F, Abellan S, Vilar M, Alvarez S, Fernandez-Jaen A, Kour S, Rajan DS, Pandey UB, Ramón-Maiques S, Martinez-Salas E. Functional and structural deficiencies of Gemin5 variants associated with neurological disorders. *Life Sci Alliance*. 2022 Apr 7;5(7):e202201403. doi: 10.26508/lsa.202201403. PMID: 35393353; PMCID: PMC8989681.
- Rajan DS, Kour S, Fortuna TR, Cousin MA, Barnett SS, Niu Z, Babovic-Vuksanovic D, Klee EW, Kirmse B, Innes M, Rydning SL, Selmer KK, Vigeland MD, Erichsen AK, Nemeth AH, Millan F, DeVile C, Fawcett K, Legendre A, Sims D, Schnekenberg RP, Burglen L, Mercier S, Bakhtiari S, Francisco-Velilla R, Embarc-Buh A, Martinez-Salas E, Wigby K, Lenberg J, Friedman JR, Kruer MC, Pandey UB. Autosomal Recessive Cerebellar Atrophy and Spastic Ataxia in Patients With Pathogenic Biallelic Variants in GEMIN5. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Feb 28;10:783762. doi: 10.3389/fcell.2022.783762. PMID: 35295849; PMCID: PMC8918504.
- Francisco-Velilla R, Embarc-Buh A, Abellan S, Del Caño-Ochoa F, Ramón-Maiques S, Martinez-Salas E. Phosphorylation of T897 in the dimerization domain of Gemin5 modulates protein interactions and translation regulation. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Nov 11;20:6182-6191. doi: 10.1016/j.csbj.2022.11.018. PMID: 36420152; PMCID: PMC9676205.

- **GYG1**

- Malfatti E, Nilsson J, Hedberg-Oldfors C, Hernandez-Lain A, Michel F, Dominguez-Gonzalez C, Viennet G, Akman HO, Kornblum C, Van den Bergh P, Romero NB, Engel AG, DiMauro S, Oldfors A. A new muscle glycogen storage disease associated with glycogenin-1 deficiency. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):891-8. doi: 10.1002/ana.24284. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25272951; PMCID: PMC4348070.
- Hedberg-Oldfors C, De Ridder W, Kalev O, Böck K, Visuttijai K, Caravias G, Töpf A, Straub V, Baets J, Oldfors A. Functional characterization of GYG1 variants in two patients with myopathy and glycogenin-1 deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2019 Dec;29(12):951-960. doi: 10.1016/j.nmd.2019.10.002. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31791869.
- Lefeuvre C, Schaeffer S, Carlier RY, Fournier M, Chapon F, Biancalana V, Nicolas G, Malfatti E, Laforêt P. Glycogenin-1 deficiency mimicking limb-girdle muscular dystrophy. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 May 24;24:100597. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100597. PMID: 32477874; PMCID: PMC7251390.