

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario de Genética

“Alteraciones Genómicas”

Dra Norma Lorca Pino
Alumna Programa Especialización Medicina Materno Fetal.

Dr. Daniel Martin, Dra. Catherine Diaz

VARIACIONES GENÉTICAS



MUTACIÓN

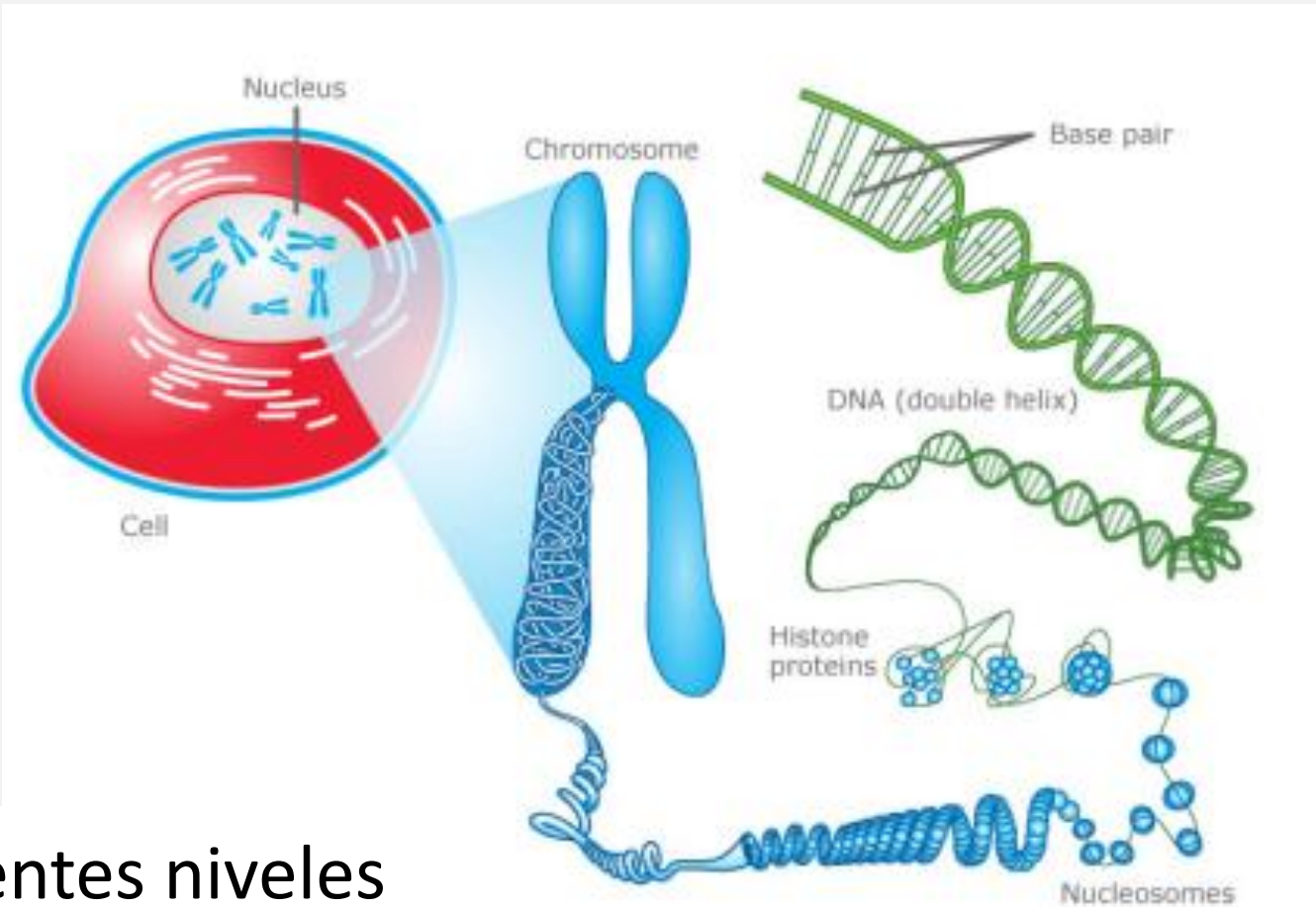
Cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos o estructura.

POLIMORFISMO

Cualquier cambio en la secuencia o estructura de los nucleótidos y que esté presente en más 1% de la población general.

VARIANTE ALÉLICA O VARIANTE

ALTERACIONES GENÓMICAS



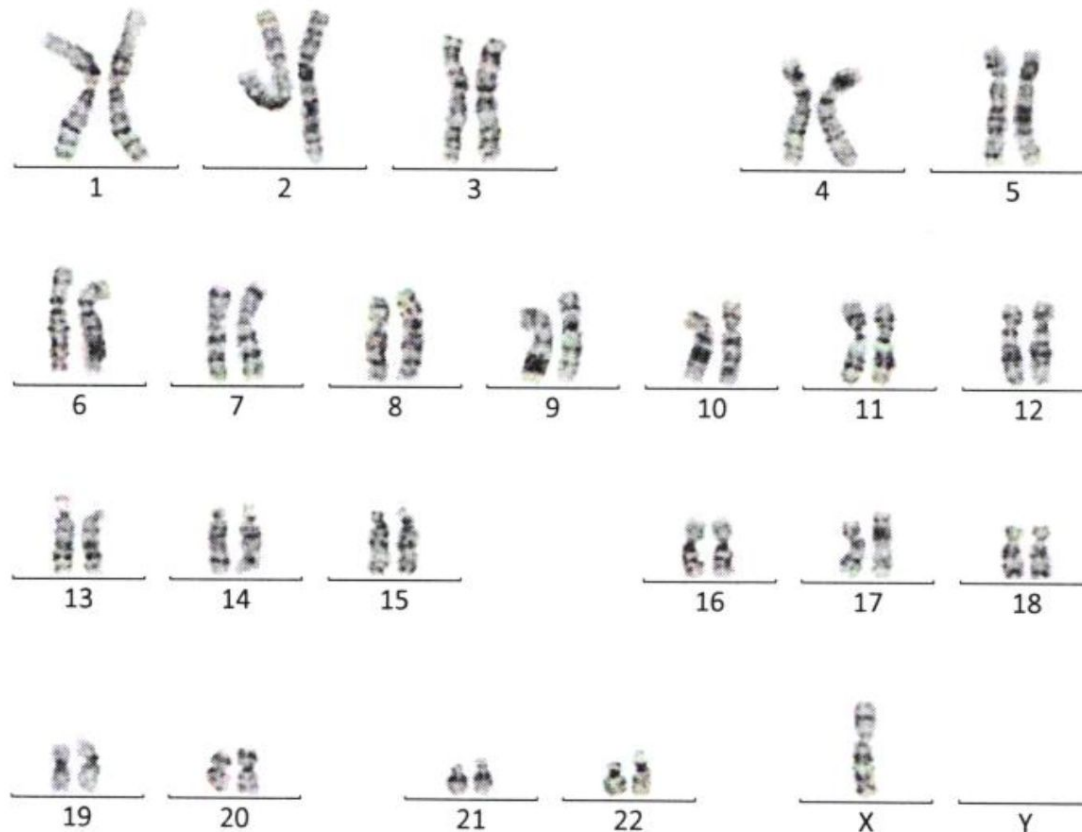
Diferentes niveles

ALTERACIONES GENÓMICAS



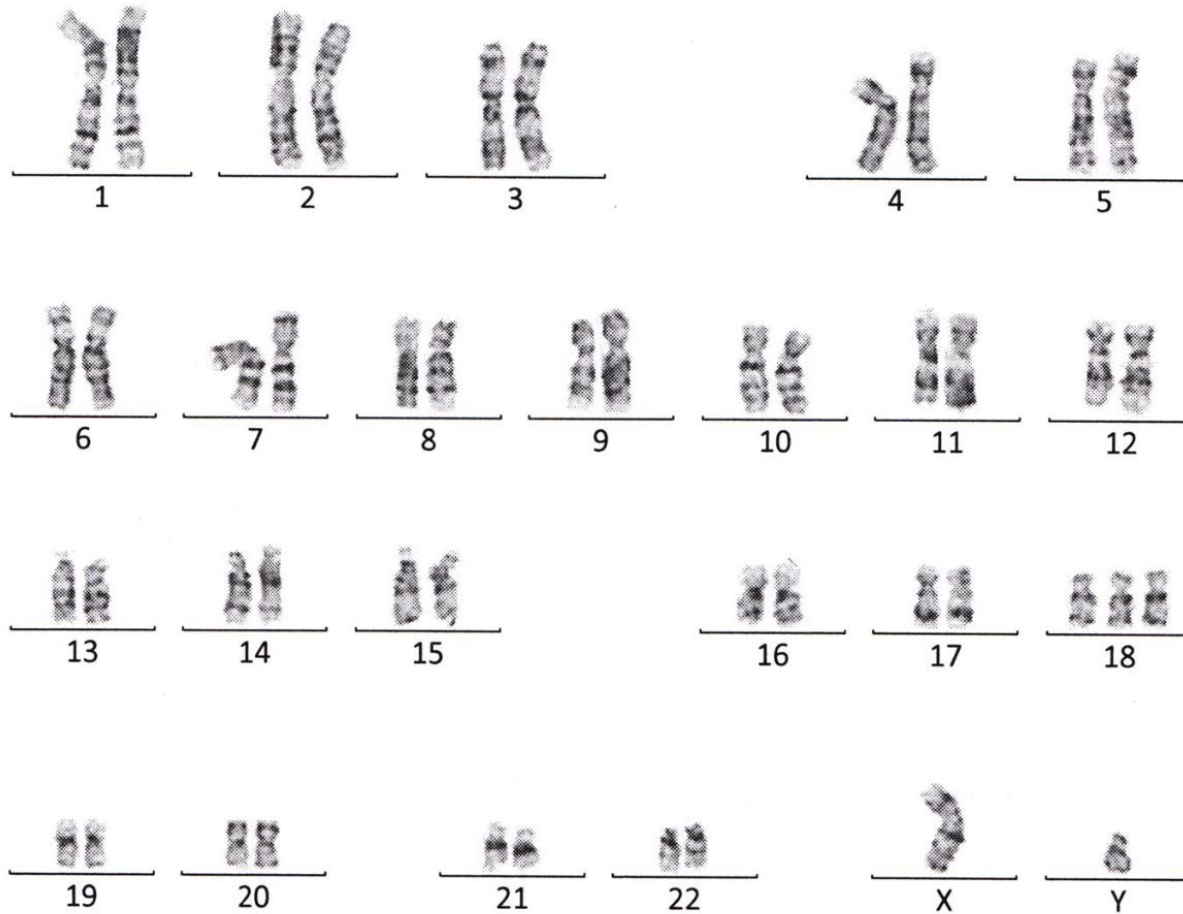
- Alteraciones numéricas.
- Alteraciones estructurales.
 - Intracromosómicas
 - Intercromosómicas
 - “Pequeñas variaciones”
- Alteraciones de la función

ALTERACIONES NUMÉRICAS



Monosomia X

ALTERACIONES NUMÉRICAS



Trisomía 18

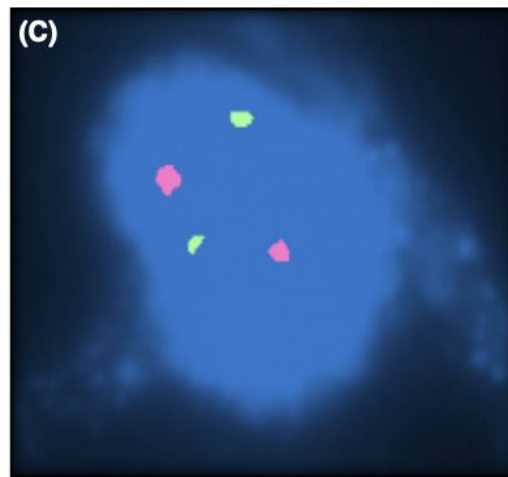
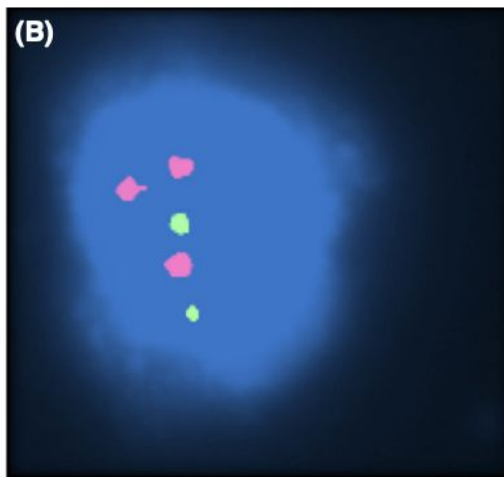
ALTERACIONES NUMÉRICAS



FISH

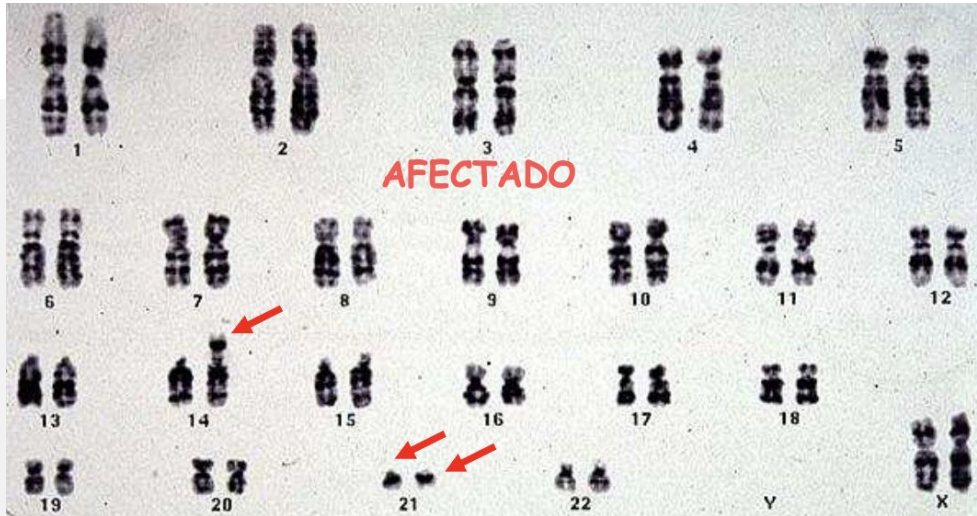
Sonda Utilizada: Vysis LSI 13/SG/21 SO//CEP 18 SA/X SG/Y SO

Nomenclatura ISCN: nuc ish (DXZ)x1(DYZ)x1,13q14(RB1)x2,18q11.1-q11.1(D18Z1)x2,
21q22.13-q22.2(D21S341,D21S342,D21S259)x3[50]



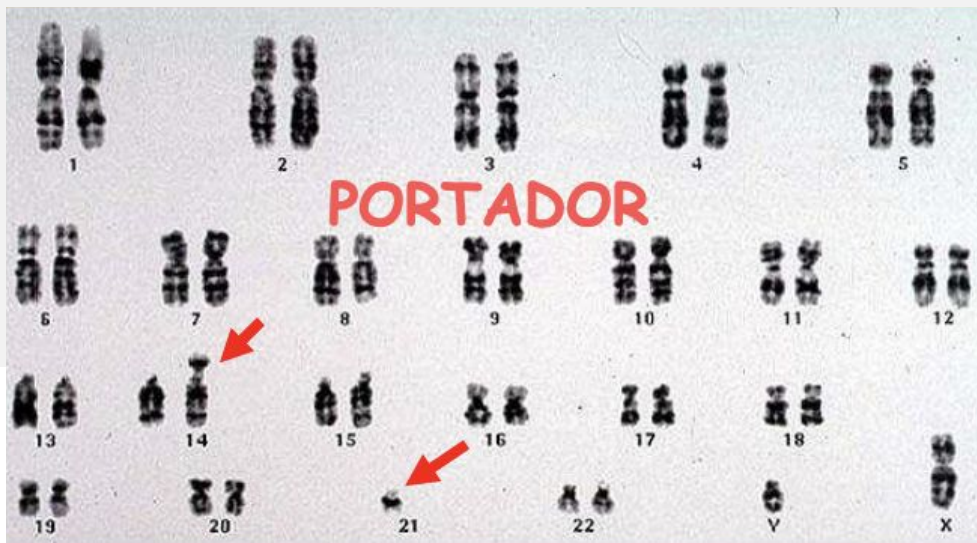
Trisomía 21

ALTERACIONES ESTRUCTURALES



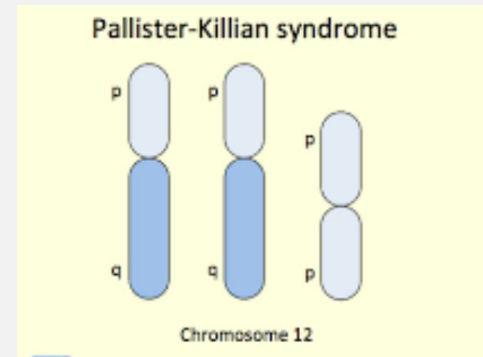
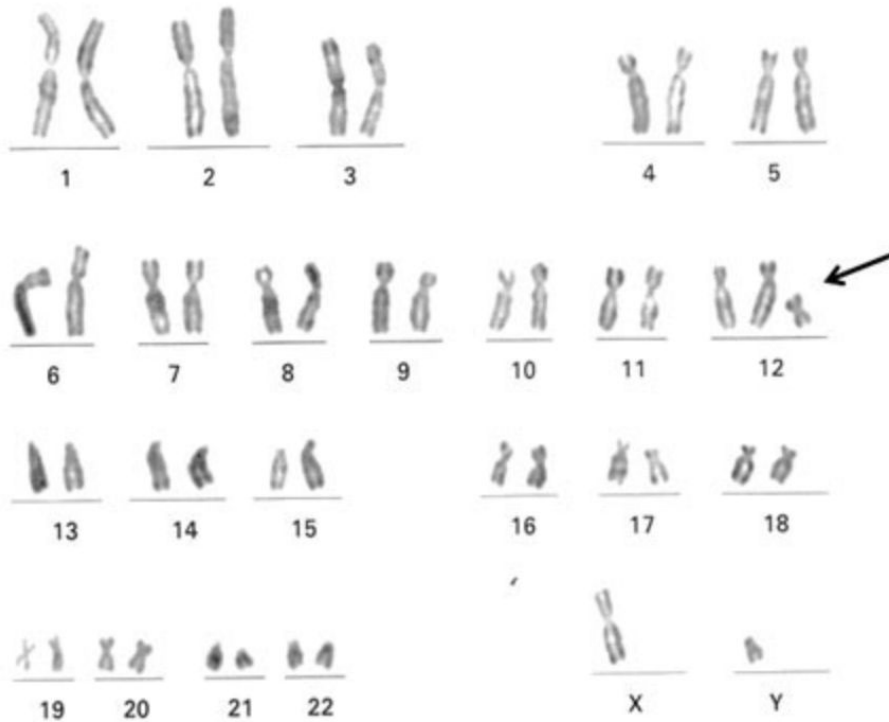
Trisomia 21

cromosoma der(14;21),+21



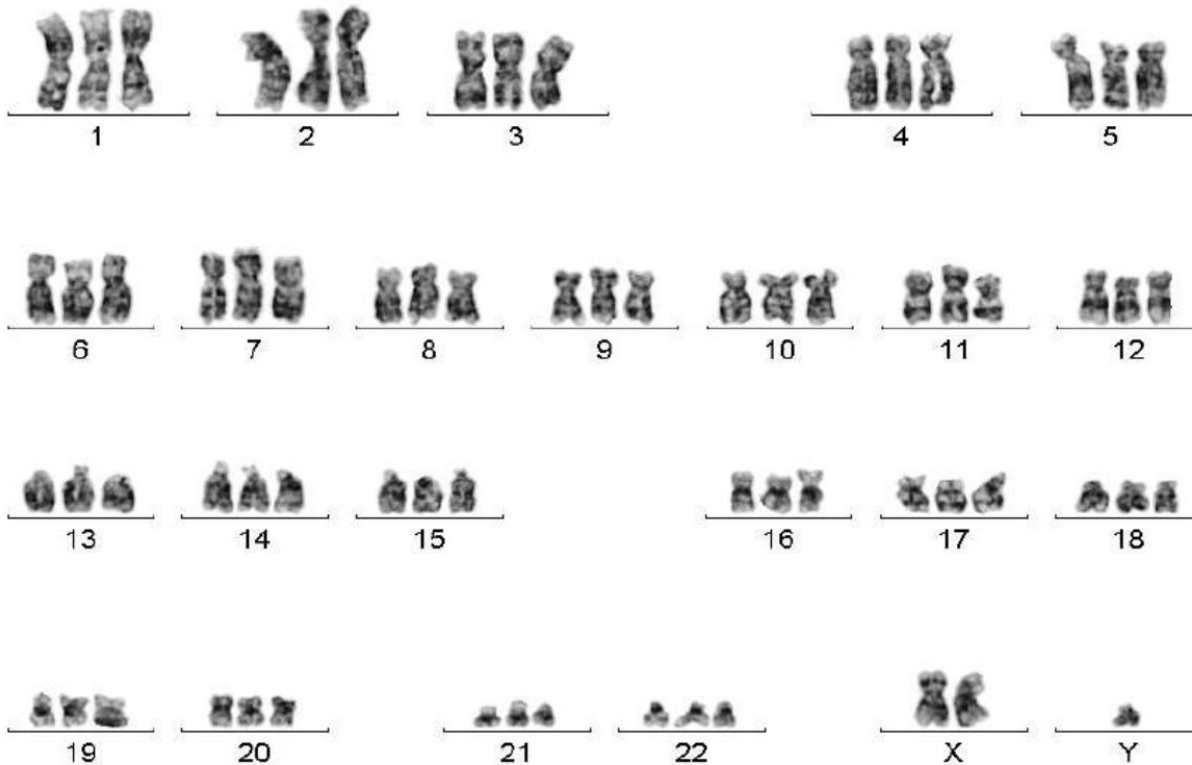
(padres portadores)

ALTERACIONES NUMÉRICAS



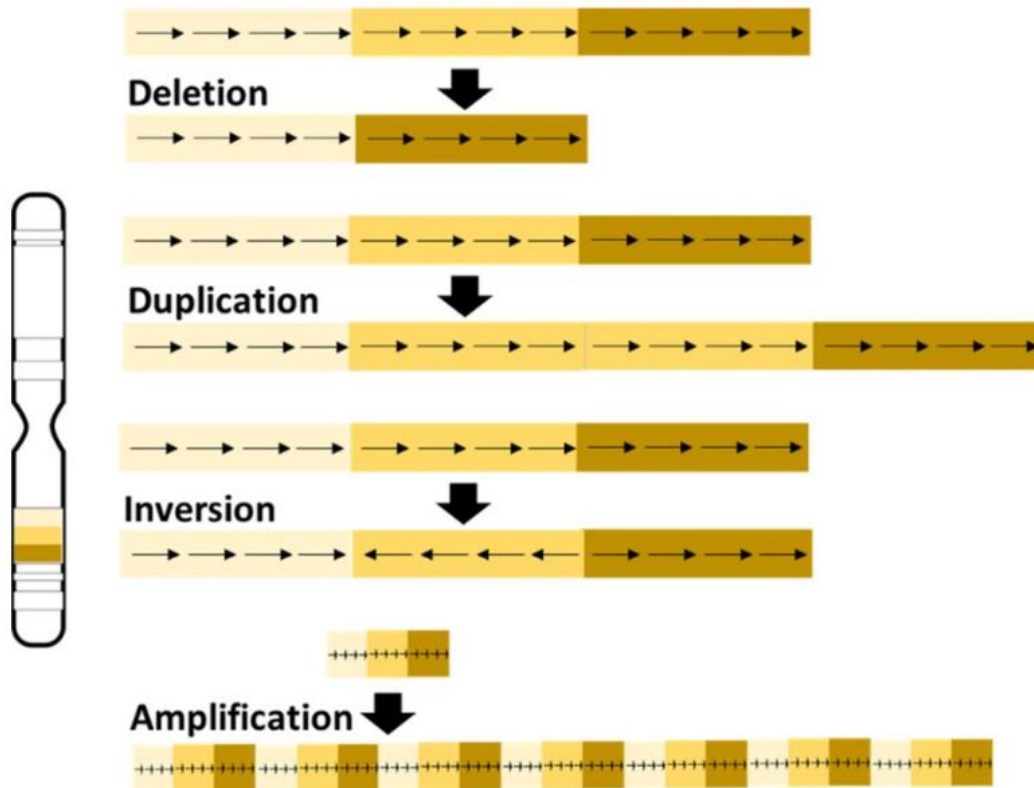
Tetrasomía 12p

ALTERACIONES NUMÉRICAS



Triplodía

ALTERACIONES ESTRUCTURALES



Microdelección 22q11

Duplicación 17p11.2

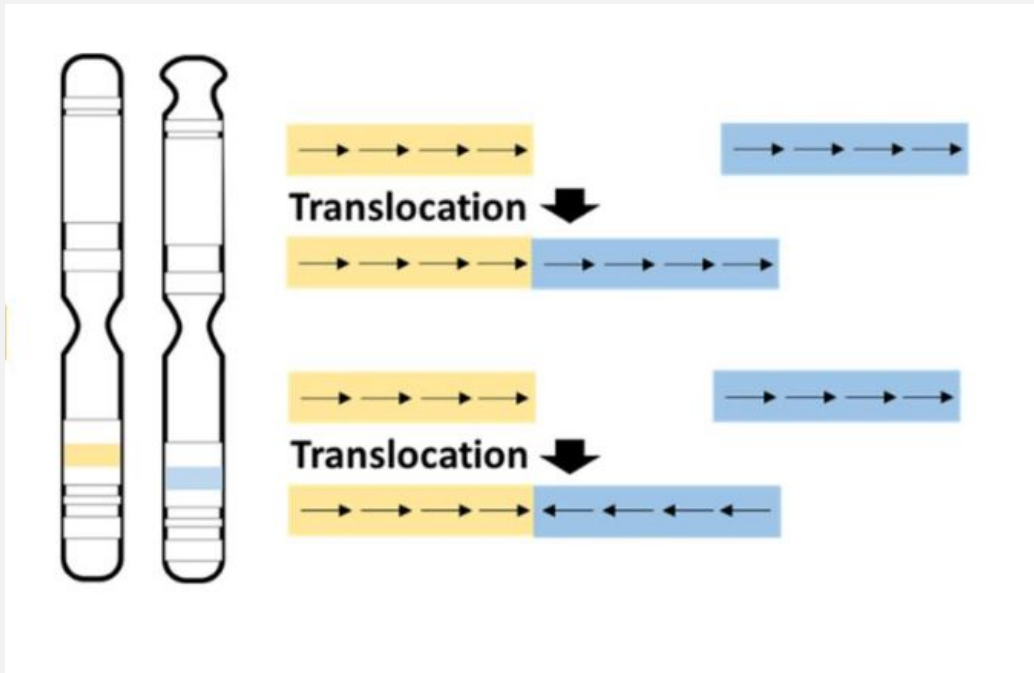
Inversión 22q11
Síndrome ojo gato

Distrofia miotónica de
Steinert

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

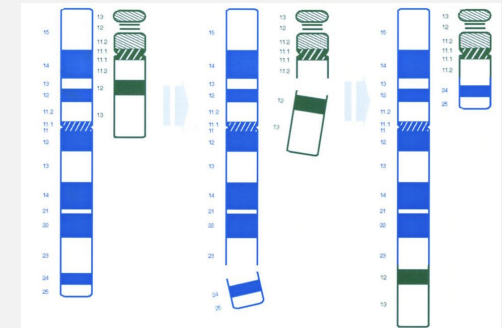
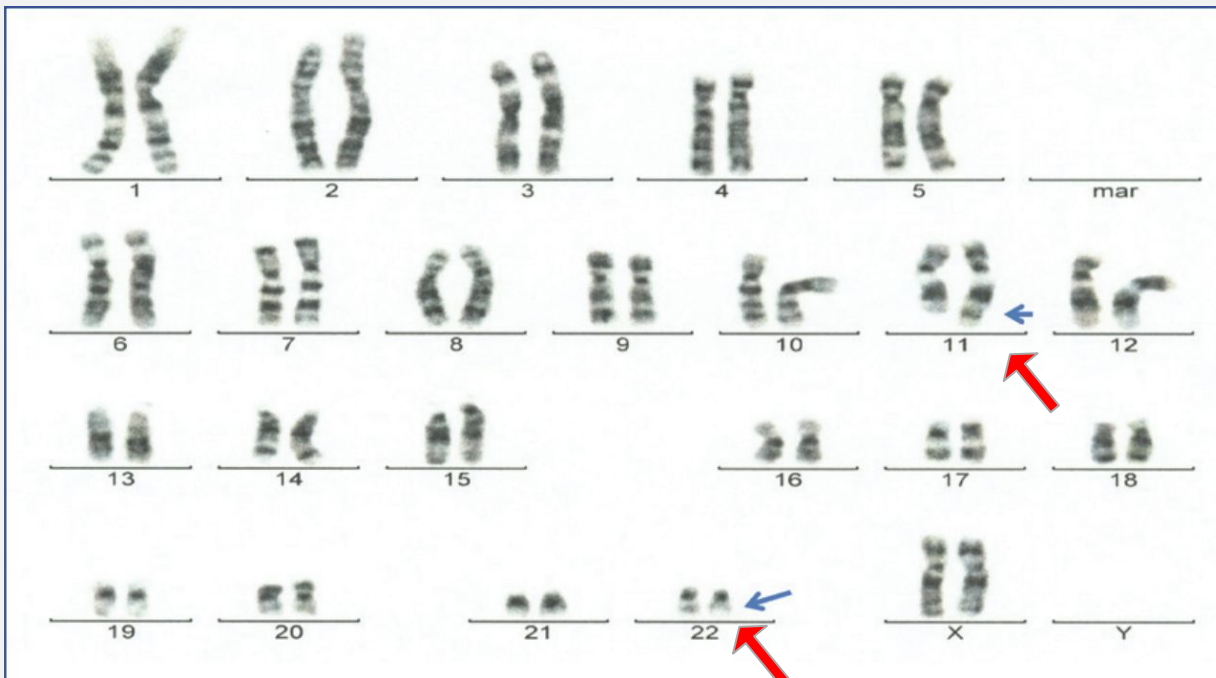


Intercromosómicas.



ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Intercromosómicas.



t(11;22)(q23;q11.2)

.

PEQUEÑAS VARIACIONES



ESTRUCTURALES	INFORMACIÓN
CNV (Copy Number Variant) indel (Deletion/insertion Polymorphism) Inversiones/ traslocaciones	SNP (Single Number Polymorphism)

PEQUEÑAS VARIACIONES



Variante de número de copias (CNVs)

deleciones/duplicaciones
>1000 pb
(~ un exón)

Rearreglos

inversiones
translocaciones

PEQUEÑAS VARIACIONES



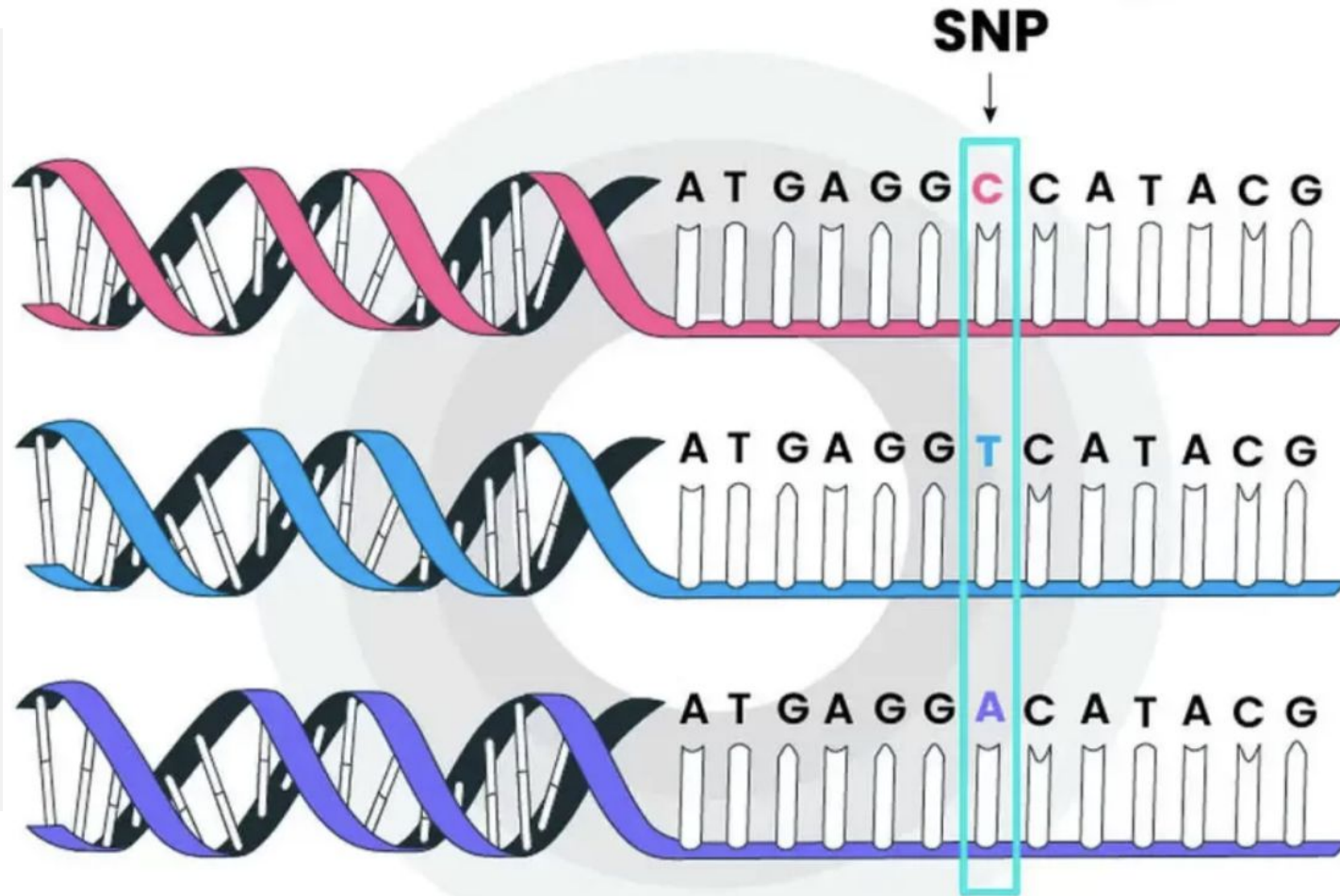
**Inserciones y deleciones cortas
(indel)**

2-50 pb

**Variante de Nucleótido Único
(SNVs)**

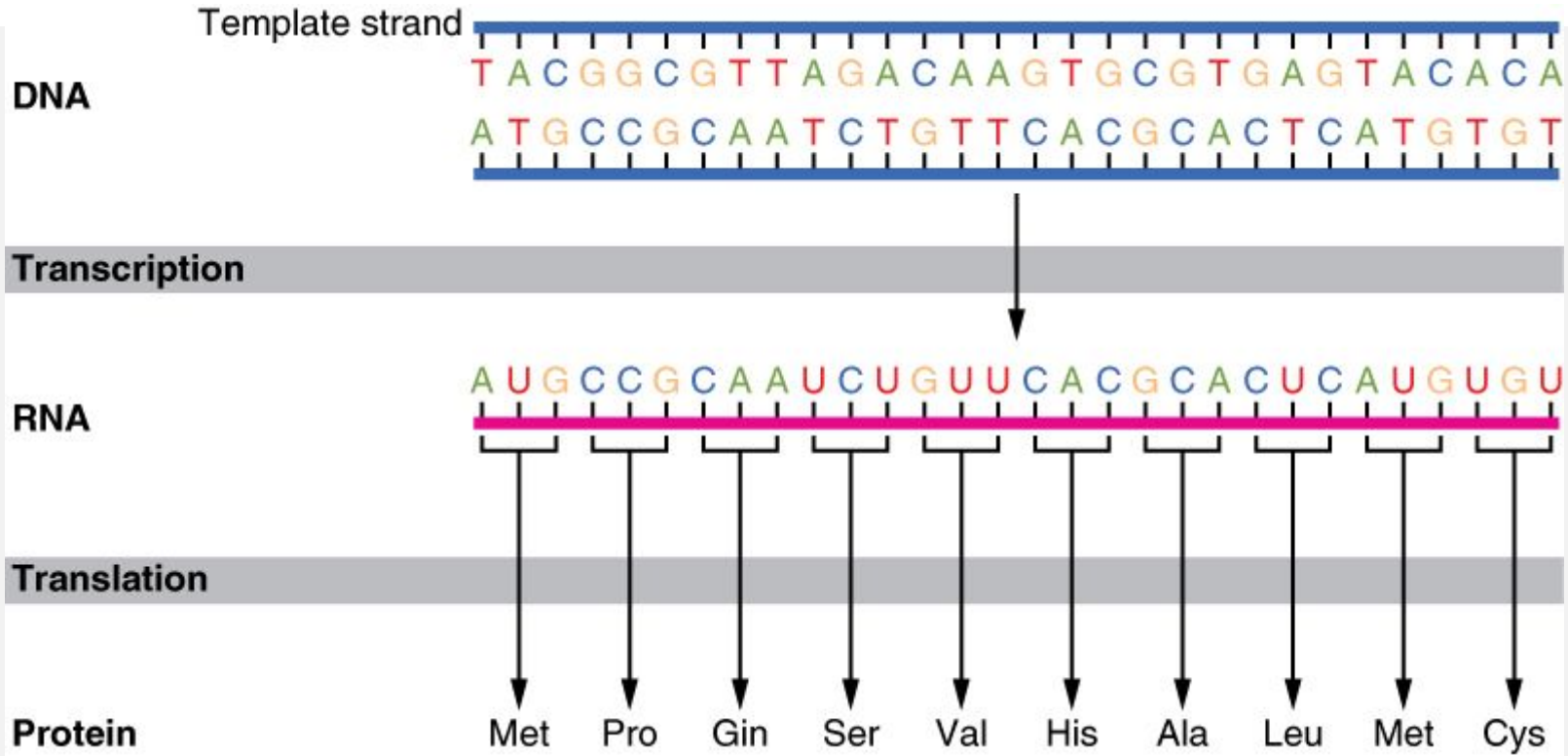
1 pb

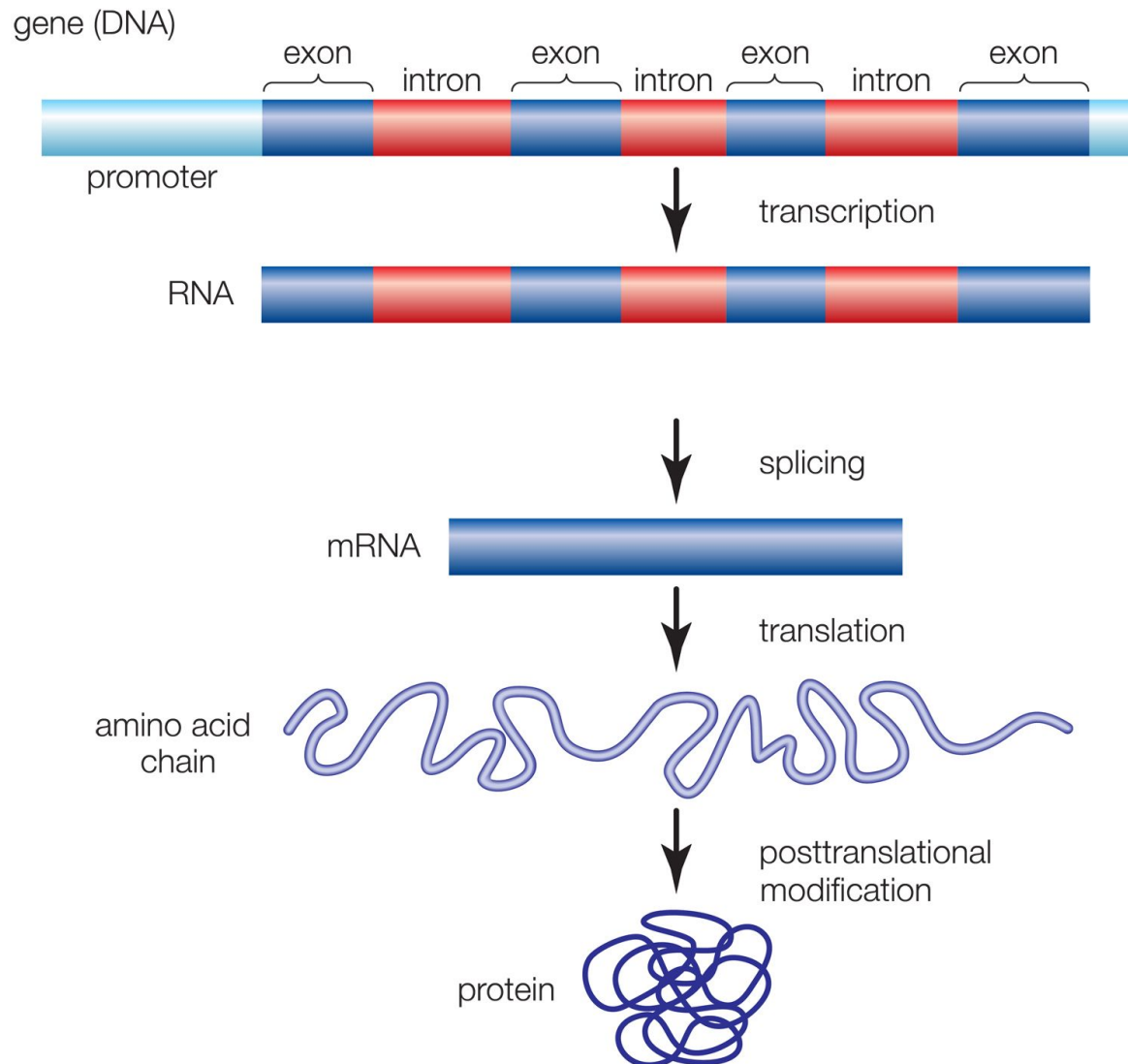
SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNP)

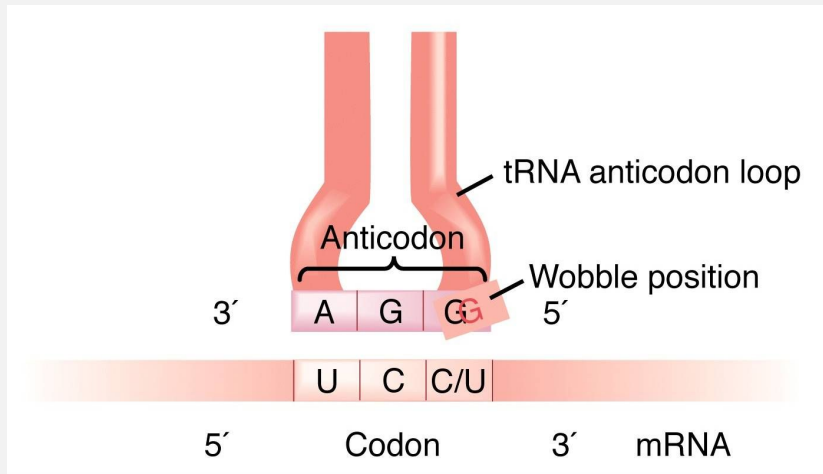
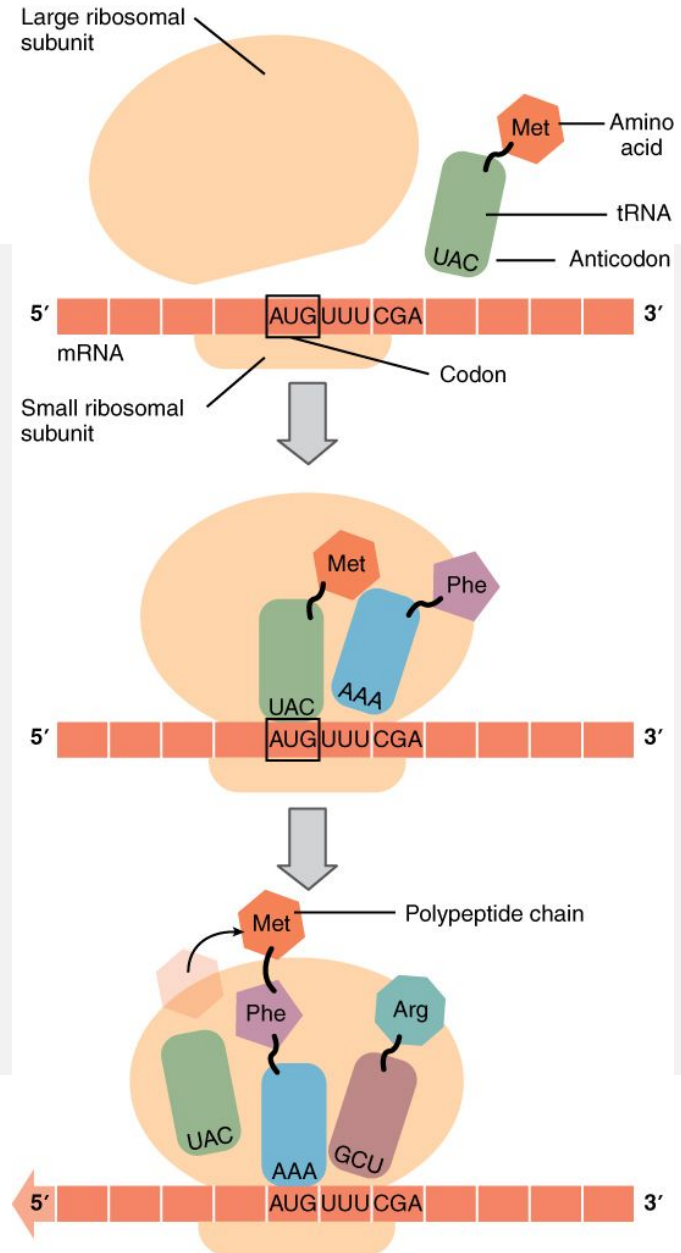


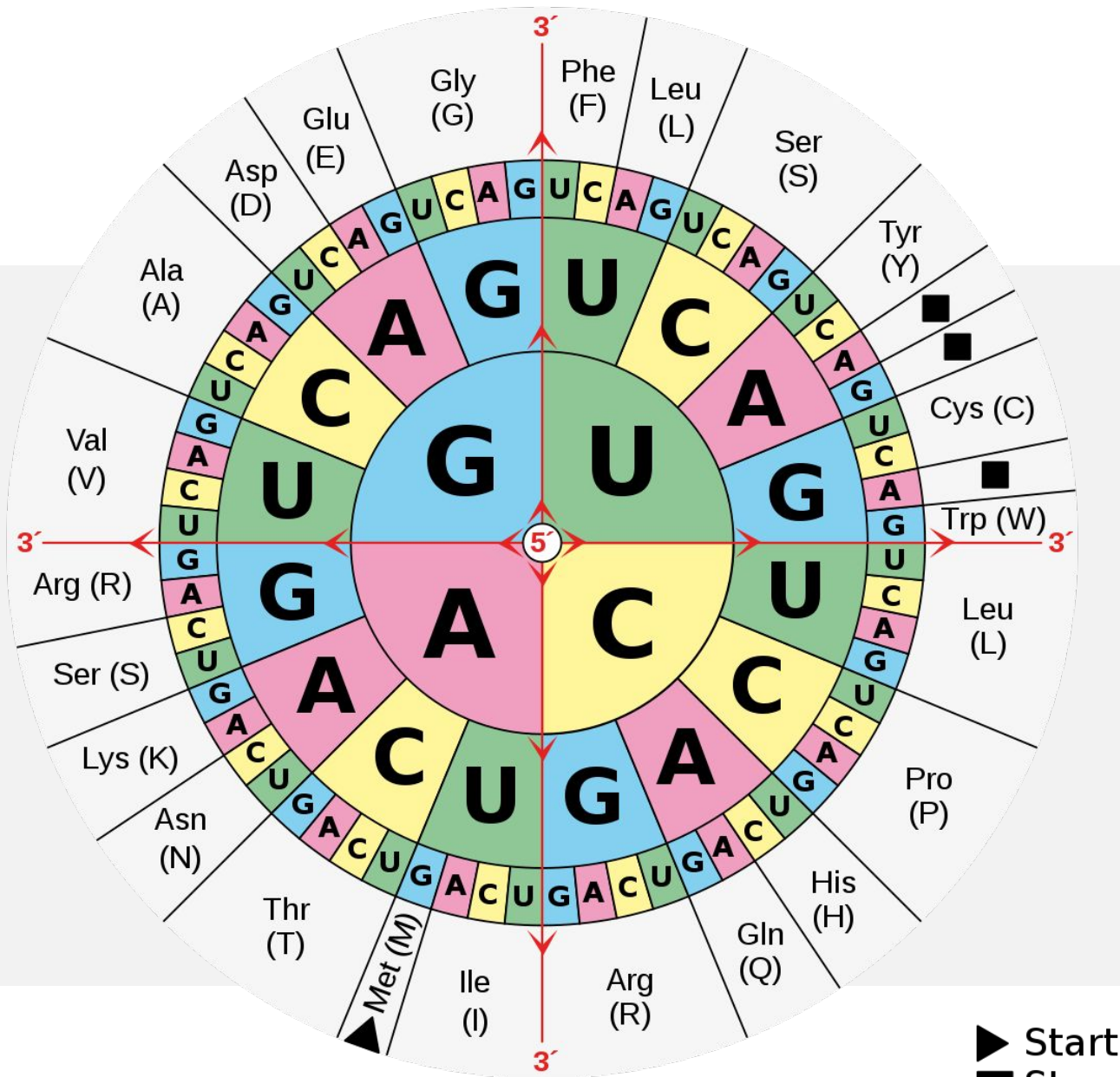


EFFECTOS DE LAS VARIANTES









Código “degenerado”

► Start
■ Stop

EFFECTOS DE LAS VARIANTES



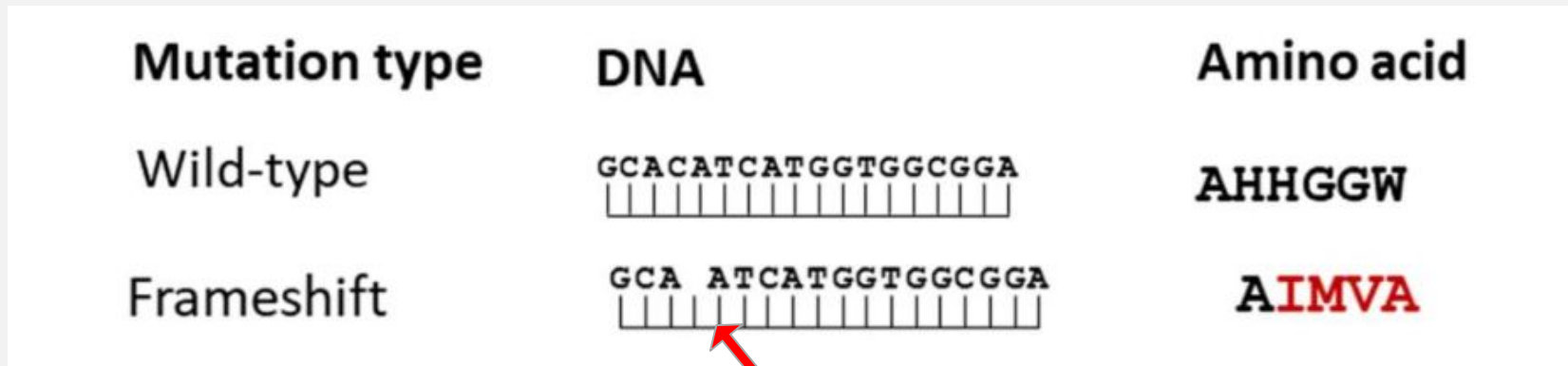
Missense o Cambio de sentido.



VARIANTES DE SECUENCIA							
GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
KCNT1	NM_020822.2:c.338T>A	p.(Leu113Gln)	N/A	heterocigota	PolyPhen: Probablemente deletérea Align-GVGD: C15 SIFT: - MutationTaster: Patogénica Conservación_nt: alta Conservación_aa: alta	gnomAD: - ESP: - 1000 G: - CentoMD: -	Cambio de sentido Significado incierto (clase 3)

EFFECTOS DE LAS VARIANTES

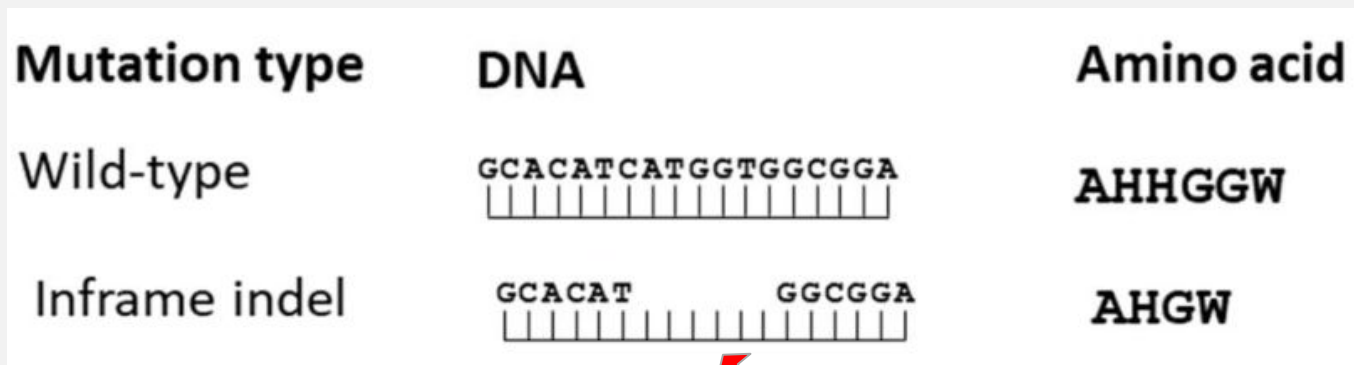
Frameshift o cambio de marco de lectura



VARIANTES DE SECUENCIA							
GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
KIF11	NM_004523.3:c.1548del	p.(Lys516Asnfs*23)	N/A	heterocigota	PolyPhen: - Align-GVGD: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservación_nt: N/A Conservación_aa: N/A	gnomAD: - ESP: - 1000 G: - CentoMD: -	Alteración del marco de lectura Probablemente patológica (clase 2)

EFFECTOS DE LAS VARIANTES

Inframe : inserción o deleción 3 pb (o múltiplos de 3)




VARIANTES DE SECUENCIA

GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***	TRASTORNO RELACIONADO (OMIM®) Y MODO DE HERENCIA
TPM2	NM_001301226.1:c.670_672del	p.(Glu224del)	Heterocigota	PolyPhen: - Align-GVDG: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservation_nt: N/A Conservation_aa: N/A	gnomAD: - ESP: - 1000 G: - CentoMD: -	In-frame Significado o incierto (clase 3)	Miopatía nemalínica 4 (609285), Artrorriposis distal (108120) AD

EFFECTOS DE LAS VARIANTES

Inframe

Mutation type	DNA	Amino acid
Wild-type	GCACATCATGGTGGCGGA 	AHHGGW
Inframe indel	GCACATCATGCCTGTGGCGGA 	AHH P GGW

En resumen ...



Types of genetic variants

The gray cat ran down the hall. **Original**



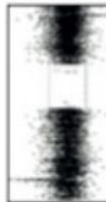
The gray cat ran down the ball. **Missense**

The gray green cat ran down the hall. **Insertion**

The gray ____ ran down the hall. **Deletion**

The gray cat cat ran down the hall. **Duplication**

The gray. **Nonsense**

a	Light microscope	G-banded karyotype	Microarray	Whole-exome sequence	Whole-genome sequence
Appearance				CCGATGATTACCCGTT G.....GCTC TAGCTAGCTATA....	CCGATGATTACCCGTT GATATAGCTCTCGCTC GCTCTAGCTAGCTATA GGCTATGGGTGGGGGC
Resolution	Entire chromosome	5–10 Mb	50–100 kb	1 bp	1 bp
Number of loci probed	N/A	~500	~0.05–2 million	~50 million	3 billion
Variants detected	Aneuploidy, polyploidy	Variants >5 Mb	Copy number variants	Coding regions	Majority of variants
Variants per person	0 or 1	0 or 1	10–100s	~20,000	4–5 million
Diagnostic yield	Low	—————→			High
Incidental findings	Low	—————→			High

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario de Genética

“Alteraciones Genómicas”

Dra Norma Lorca Pino
Alumna Programa Especialización Medicina Materno Fetal.

Dr. Daniel Martin, Dra. Catherine Diaz