

# EL DISEÑO DE ARRAY-CGH OPTIMIZADO PARA LOS PROBLEMAS DE NEURODESARROLLO INCREMENTA EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO Y REDUCE LOS CASOS CON VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO

Francisco Martínez, María Calvente, Sara Comín, Javier Suela, Juan C. Cigudosa

Laboratorio de Genómica. NIMGenetics. Parque Científico Madrid, Madrid.

## INTRODUCCIÓN

El array-CGH es una tecnología estándar en el estudio genético de los problemas del neurodesarrollo, incluyendo los trastornos de espectro autista (TEA). Para ello es necesario contar con una alta resolución analítica, lo que puede incrementar la detección de variantes de significado incierto, disminuyendo el rendimiento diagnóstico. Un diseño específico para este tipo de patologías permitiría reducir la detección de estas variantes. Por ello, se ha analizado una serie de aproximadamente 900 pacientes afectados de TEA con un array-CGH diseñado específicamente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron un total de 903 muestras de sangre periférica procedente de pacientes afectados de trastornos del neurodesarrollo. Todos los ADN extraídos fueron analizados con un diseño de array-CGH orientado a dismorfología y problemas del neurodesarrollo. Dichos resultados se compararon con una serie anterior de aproximadamente 1126 muestras realizadas con arrays genéricos de alta resolución (arrays de 400k oligonucleótidos) (comparativa de los diseños de los arrays en tabla 1).

Tabla 1. Capacidad de detección de los diseños utilizados en el estudio

Array-CGH	Tipo array	Diseño	Capacidad detección (>5 sondas consecutivas)			Observaciones
			Todo genoma	Regiones interés	Genes interés	
KaryoNIM 180k	180000 oligos	NIMGenetics	100kb	75kb	15kb	Diseño orientado a 308 regiones/síndromes genéticos + 140 genes relacionados con el autismo
Array-CGH 400k	400000 oligos	Agilent	25Kb	25kb	25kb	Todo genoma

## RESULTADOS

Se identificaron un total de 123/903 casos con variantes patogénicas (13.6%) (tabla 2), un dato similar al de la serie anterior (127/1126, un 11.2%) (tabla 3). Al utilizar el diseño a medida se detectaron muchas menos variantes de significado incierto, detectando 118/903 (un 13.1%) frente a la otra serie con un arrays genéricos, donde se detectaron 258/1126 (un 22.91%).

Tabla 2. Cohorte de 903 casos realizada con KaryoNIM 180k

Patología detectada	N	%
Sin hallazgos	662	73.31
Variantes benignas	546	60.42
Con hallazgos	241	26.69
Variantes patogénicas	123	13.62
VOUS	118	13.07

Tabla 3. Cohorte de 1126 casos realizada con Array-CGH 400k

Patología detectada	N	%
Sin hallazgos	741	65.81
Variantes benignas	584	51.87
Con hallazgos	385	34.19
Variantes patogénicas	127	11.28
VOUS	258	22.91

Con relación a la cohorte KaryoNIM 180k se separaron los pacientes entre aquellos con dismorfias evidentes y aquellos que no (todos presentaban problemas de neurodesarrollo). Los que presentaban dismorfias tenían un ratio de variantes patogénicas superior (62 de 347, un 17.8%) a aquellos sin dismorfias (61 de 556, un 11%) (tabla 4).

Los casos sin dismorfias presentaban un mayor número de variantes de significado incierto (incluyendo variantes de susceptibilidad) que requerirían una revisión genética de los progenitores.

En la cohorte sin dismorfia el hallazgo patogénico más común fue la duplicación en la región 15q11q13 típicamente asociada a autismo (OMIM #608636), presente en el 4.91% de los casos con variantes patogénicas

Para la serie dismórfica, el hallazgo patogénico más frecuente fue la delección de Williams-Beuren (#194050), en un 8% de los casos con variantes patogénicas.

En cuanto a la detección de alteraciones de significado incierto, el hallazgo más frecuente en la serie sin dismorfias (6.25%) fue la delección 16p11.2, responsable del síndrome de delección 16p11.2 (#611913), una región de expresividad variable y penetrancia incompleta detectada en el 1% de los casos con TEA.

En el caso de la serie dismórfica, el hallazgo fue una región no síndrómica (pero tampoco descrita como polimorfismo) en la región PAR1 (11%), que no afectaba al gen SHOX, no asociada a trastornos del neurodesarrollo.

Tabla 4. Cohorte de 556 casos con autismo y 347 casos dismórficos realizada con KaryoNIM 180k

Cohorte con TEA N=556					
Patología detectada	N	%	Hallazgo más frecuente	N	% de su grupo
Sin hallazgos	415	74.64	-	-	-
Variantes benignas	346	62.2	-	-	-
Con hallazgos	141	25.36	-	-	-
Variantes patogénicas	61	11	dup(15)(q11q13)	3	4.91
VOUS	80	14.4	del(16)(p11.2)	5	6.25

Cohorte sin TEA N=347					
Patología detectada	N	%	Hallazgo más frecuente	N	% de su grupo
Sin hallazgos	247	71.19	-	-	-
Variantes benignas	200	57.64	-	-	-
Con hallazgos	100	28.81	-	-	-
Variantes patogénicas	62	17.86	del(7)(q11.23)	5	8.06
VOUS	38	10.95	del(X)(p22.33)	4	10.53

## CONCLUSIONES

La utilización de un array-CGH de alta resolución en los trastornos del espectro autista o de problemas del neurodesarrollo es una herramienta eficaz para detectar patología genética en un 13% de los pacientes estudiados. Así mismo, gracias a la mejora de los diseños y del conocimiento de variantes poblacionales, siguen detectándose, aunque en menor medida, variantes de significado incierto.