



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



ACTUALIDAD

Perspectivas actuales sobre el diagnóstico genómico en pediatría



Guillermo Lay-Son R.^{1,2,*}, Luis León P.¹

1. Centro de Genética y Genómica, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2. Hospital Padre Hurtado, San Ramón, Santiago, Chile.

Recibido el 09 de noviembre de 2014, aceptado el 18 de noviembre de 2014.

PALABRAS CLAVE

Genómica, diagnóstico, *microarrays*, *next-generation sequencing*, exoma, genoma

KEYWORDS

Genomics, Diagnose, Microarrays, Next-Generation Sequencing, Exome, Genome

Resumen

El diagnóstico etiológico es un objetivo primordial para el manejo clínico de cada paciente. Algunos niños con cuadros clínicos complejos son objeto de una lista interminable de exámenes, lo que se ha denominado “odisea diagnóstica”, y que, sin embargo, muchas veces no deja resultados concluyentes. En los últimos años, estamos siendo testigos de una verdadera revolución de la medicina genómica con la incorporación al ámbito clínico de tecnologías que prometen aumentar la capacidad de hacer diagnóstico y disminuir los tiempos. Con énfasis en pediatría, se actualizan conceptos sobre las principales ventajas y limitaciones del diagnóstico genómico, en contraposición con las metodologías usuales.

Copyright © 2014 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

Current perspectives on genome-based diagnostic tests in Pediatrics

Abstract

Etiological diagnosis is essential in the clinical management of individual patients. Some children with complex medical conditions are subjected to numerous testing, known as “diagnostic odyssey”, which often gives no conclusive results. In recent years, a revolution in genomic medicine is underway with the use of technologies that promise to increase the ability to make a diagnosis and reduce the time involved. The main advantages and limitations of genomic diagnosis, as opposed to usual methodologies are reviewed with an emphasis on Pediatrics.

Copyright © 2014 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: glayson@udd.cl (Guillermo Lay-Son R.).

Introducción

Las enfermedades humanas tienen un componente genético reconocido, ya sea como factor causal (por ejemplo, trastornos monogénicos, de genes contiguos y cromosómicos) o como factor predisponente (por ejemplo, trastornos multifactoriales o complejos).

En el transcurso de la última década, con el impulso del Proyecto Genoma Humano (HGP, por sus siglas en inglés) hemos entrado en una revolución del diagnóstico molecular, donde han surgido avances tecnológicos que permiten analizar todo el genoma de una forma más rápida, de manera simultánea y con gran capacidad de resolución.

Es así como progresivamente, durante los últimos años, las técnicas genómicas comienzan a estar disponibles para uso clínico, y existe una amplia gama de ensayos moleculares específicos que ofrecen la confirmación etiológica para alrededor de 4000 condiciones monogénicas durante el año 2014¹. En este contexto, los ensayos basados en análisis genómicos ya están impactando en diferentes campos de la medicina, como la salud reproductiva, la oncología, el trasplante de órganos, la inmunología y las enfermedades infecciosas²⁻⁷.

El presente artículo pretende resumir las potencialidades del diagnóstico molecular desde el punto de vista genómico para trastornos genéticos constitucionales y sus posibles implicancias en la práctica clínica pediátrica.

La importancia del diagnóstico etiológico

En diversas circunstancias, muchos pacientes entran en una espiral de estudios en búsqueda de una etiología, lo que se ha llamado la "odisea diagnóstica"⁸. Un gran número de esos estudios pueden evitarse con un diagnóstico etiológico certero y oportuno. Sin embargo, esto último no siempre es factible, y se genera un retraso en el diagnóstico, lo que conlleva diversas consecuencias que exceden el ámbito clínico, afectando a las familias, y a la larga, sobrecargando el sistema de salud⁹⁻¹¹.

Aunque los trastornos genéticos, individualmente son considerados infrecuentes en la población general, es reconoci-

do que una significativa parte de los pacientes hospitalizados en unidades pediátricas complejas tienen enfermedades con un fuerte componente genético, con estadías recurrentes, más largas y con mayores gastos que los pacientes sin una condición preexistente¹²⁻¹⁴. En nuestro medio, las herramientas genéticas disponibles para estudios de estos pacientes son limitadas y no siempre son las más adecuadas para todos los casos. La experiencia reportada en otros países ha mostrado casos en que el aporte de la genómica ha permitido un diagnóstico etiológico insospechado, con potenciales implicancias en el manejo terapéutico¹⁵⁻¹⁸.

Estos datos no implican que en todos los casos se deba partir haciendo un estudio del genoma completo, pues nada puede reemplazar el juicio clínico basado en una anamnesis completa, que incluya una historia familiar adecuada, junto con un examen físico minucioso. Es así, como en el caso de un diagnóstico genético probable, uno debiera hacer el estudio mejor indicado para su confirmación, ya sea del ámbito citogenético (cariograma, hibridación fluorescente *in situ* o FISH específico) o molecular (secuenciación capilar Sanger del gen de interés, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* o MLPA específico). Sin embargo, si no se llega a corroborar un diagnóstico o bien en el caso de que el paciente tenga una condición no clasificable o con manifestaciones poco comunes, uno debiera plantearse la posibilidad de un estudio amplio del genoma y sin sesgos¹⁹.

Diagnóstico genético convencional y diagnóstico genómico

Buscando anomalías en la estructura del genoma

Diagnóstico convencional: cariotipo, FISH y MLPA

El estudio genético rutinario y básico desde la década de 1970 ha sido el cariotograma con bandeado GTG, el cual permite confirmar o descartar principalmente anomalías cromosómicas numéricas, y en menor medida, anomalías cromosómicas estructurales, que deben involucrar desde 5 a 10 millones de pares de bases (5-10 megabases; 5-10 Mb) para poder ser de-

Tabla 1. Comparación de los diferentes métodos de diagnóstico citogenético

	Nivel de resolución estándar	Cobertura	Anomalías detectables
Cariograma estándar con bandeado GTG	> 5-10 Mb	Genoma nuclear completo	Anomalías cromosómicas numéricas (poliploidías, aneuploidías); anomalías cromosómicas estructurales (inversiones, translocaciones, deleciones, etc.)
FISH metafase	> 2-5 Mb	Locus específico	Rearreglos genómicos submicroscópicos (microdeleciones, microduplicaciones, translocaciones)
FISH interfase	> 40-150 kb	Locus específico	Rearreglos genómicos submicroscópicos (microdeleciones, microduplicaciones, translocaciones)
MLPA	> 1 pb	Locus específico	Rearreglos genómicos muy pequeños (microdeleciones, microduplicaciones)
CMA	> 50 kb	Genoma nuclear completo	Rearreglos genómicos submicroscópicos (microdeleciones, microduplicaciones)

CMA: cariotipo molecular; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; GTG: bandeado G por tripsina-giensa; MLPA: *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*.

Unidades: kb: kilobases; Mb: megabases; pb: pares de bases.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4175861>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4175861>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)