

ESTUDIO GENÉTICO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS (NeuroRef Global®) POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Nº Petición: 000

Cliente: -

Código análisis: 55620

Nombre paciente: xxx

Fecha nacimiento: No consta Ref. Paciente: xxx

Sexo: Masculino Tipo muestra: Sangre EDTA

Fecha recepción: DD/MM/AAAA Fecha resultado: DD/MM/AAAA

Información clínica facilitada: Paciente de 22 años con sospecha de miopatía metabólica con hiperCKemia, mialgias y fatiga de esfuerzo.

RESULTADO E INTERPRETACIÓN

No se han identificado variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la secuencia de los genes analizados.

Se ha identificado la presencia en heterocigosis de una variante de significado clínico incierto (VSI).
(Ver Recomendaciones)

Listado completo de genes estudiados en Anexo 1. (Sección Metodología)

Listado de genes reportados y cobertura en Tabla 1. (Sección Metodología)

Gen	Variante*	Cigosidad	Herencia	Clasificación^
SYT2	NM_177402.4: c.576G>C p.(Glu192Asp)	Heterocigosis	Autosómica Dominante	VSI

* Nomenclatura según HGVS v15.11

^ Basada en las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

La variante **c.576G>C p.(Glu192Asp)** identificada en el gen **SYT2** es un cambio tipo *missense* que predice la substitución de un aminoácido Ácido glutámico por Ácido aspártico en la posición 192 de la proteína, afectando a varios dominios funcionales. No se encuentra descrita en la bibliografía ni en las bases de datos clínicas consultadas. La variante aparece anotada en la base de datos dbSNP (rs201523966) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0,0016%). Los predictores bioinformáticos SIFT y Polyphen-2 estiman que el cambio tiene un efecto tolerado, mientras que el predictor MutationTaster estima que el cambio tiene un efecto patogénico.

Basándonos en estos datos la variante se clasifica como **Variante de Significado clínico Incierto**.

Variantes patogénicas en el gen **SYT2** (OMIM: [600104](#)) están asociadas a síndrome miasténico congénito presináptico 7 (OMIM: [616040](#)) con un patrón de herencia autosómica dominante.

RECOMENDACIONES

Para establecer la cosegregación con la enfermedad y con ello la posible patogenicidad de una variante de significado clínico incierto es necesario estudiarla en los padres y/o en familiares afectos y no afectos.

Si el estudio de segregación no permite determinar la patogenicidad de la variante identificada, y considerando un diagnóstico clínico preciso, es posible completar el estudio realizando la identificación de grandes delecciones/duplicaciones (*Copy Number Variant; CNV*) (código 25232) de los genes estudiados.

El asesoramiento genético debe ser facilitado por el especialista que atiende al paciente. Si el facultativo necesita información adicional sobre los resultados o del asesoramiento genético, puede contactar con genetics@referencelaboratory.es

METODOLOGÍA EMPLEADA

Extracción de ADN y valoración cuantitativa y cualitativa de la muestra de ADN obtenida.

Captura y enriquecimiento de las regiones exónicas y de las zonas intrónicas flanqueantes de los genes contenidos en el panel de secuenciación REFLAB MedExome (Roche) con la tecnología Roche NimbleGen SeqCap EZ HyperCap Library™.

Secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq™ (Illumina).

Identificación de las variantes de interés respecto del genoma de referencia (hg19) tras el filtrado según criterios de calidad específicos. Anotación de las variantes obtenidas con los programas bioinformáticos: Alamut Visual™ (Interactive Biosoftware), Ingenuity Variant Analysis™ (QIAGEN), Variant interpreter™ (Illumina) y VarAFT™. Las bases de datos de referencia utilizadas han sido las bases de datos poblacionales dbSNP, 1000genomes, EXAC y gnomAD, las bases de datos clínicas Human Gene Mutation Database (HGMD versión 2019.2), ClinVar y LOVD, y bases específicas de la enfermedad, si procede, y propias de Reference Laboratory Genetics. El análisis bioinformático para evaluar el posible impacto de las variantes de interés en la estructura y funcionalidad de la proteína se ha llevado a cabo con los programas bioinformáticos Mutation Taster, SIFT y PolyPhen-2. Estos análisis constituyen únicamente una herramienta predictiva, no probada experimentalmente.

La nomenclatura utilizada para definir las variantes sigue los criterios de la *Human Genome Variation Society (HGVS)* (<http://www.HGVS.org/varnomen>).

Clasificación de las variantes en base a las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (Richards S. et al., 2015). Únicamente se informan las variantes que en base a la información actual son consideradas variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto. (El listado completo de variantes identificadas está disponible bajo petición).

La profundidad media de lectura obtenida ha sido de 133,9x siendo > 20x en el 98,6% de las regiones analizadas.

LIMITACIONES: Los resultados obtenidos no excluyen variantes fuera de las regiones del genoma analizadas o anomalías genéticas no detectables por secuenciación masiva como grandes reordenamientos, grandes delecciones/duplicaciones (*Copy Number Variant ;CNV*), inserciones/delecciones de ≥ 10 nucleótidos, variantes en regiones repetitivas o con un alto porcentaje de CG y variantes en genes con pseudogenes con secuencias altamente homólogas.

No es posible descartar la presencia de variantes en otros genes no analizados.

Anexo 1. Listado de genes estudiados

A2M, AAAS, AANAT, AARS, AARS2, AASS, ABAT, ABCA1, ABCB7, ABCC6, ABCC8, ABCD1, ABCD4, ABHD12, ABHD5, ACACA, ACAD9, ACADL, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAT1, ACE, ACKR1, ACO2, ACOX1, ACSF3, ACSL4, ACTA1, ACTA2, ACTB, ACTG1, ACVRL1, ACY1, ADAM10, ADAR, ADCY5,

ADGRG1, ADGRV1, ADK, ADNP, ADSL, AFF2, AFG3L2, AGA, AGK, AGL, AGRN, AGXT, AHCY, AHI1, AIFM1, AIMP1, AKT1, AKT3, ALAD, ALDH18A1, ALDH3A2, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH7A1, ALDOA, ALDOB, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALMS1, ALOX5AP, ALS2, ALX1, ALX3, ALX4, AMACR, AMN, AMPD1, AMPD2, AMT, ANG, ANK3, ANKRD11, ANO10, ANO3, ANO5, AP1S1, AP1S2, AP3B1, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, APOA1, APOE, APP, APTX, AR, ARFGEF2, ARG1, ARHGEF31, ARHGEF10, ARHGEF6, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARL13B, ARL6, ARSA, ARSB, ARSE, ARSI, ARX, ASA1, ASCL1, ASL, ASNS, ASPA, ASPM, ASS1, ASXL1, ASXL3, ATCAY, ATIC, ATL1, ATM, ATP13A2, ATP1A2, ATP1A3, ATP2A1, ATP2A2, ATP2B3, ATP2B4, ATP5E, ATP6AP2, ATP6VO2A, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATPAF2, ATR, ATRX, ATXN3, B3GLCT, B4GALT1, B4GALT1, B9D1, B9D2, BAG3, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BCAP31, BCKDHA, BCKDK, BCOR, BCS1L, BDNF, BEST1, BICD2, BIN1, BLOC1S3, BLOC1S6, BOLA3, BRAF, BRAT1, BRWD3, BSCL2, BSND, C12orf57, c12orf65, C19orf12, C5orf42, C9orf72, CA8, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1H, CACNA1S, CACNB4, CACNG2, CAMTA1, CAPN3, CASC5, CASK, CASR, CAV3, CBL, CC2D2A, CCDC28B, CCDC78, CCDC88C, CCM2, CCT5, CD207, CD320, CD36, CD59, CD96, CDH15, CDK5RAP2, CDKL5, CDON, CENPJ, CEP135, CEP152, CEP290, CEP41, CEP63, CERS1, CFL2, CHAT, CHCHD10, CHD2, CHD7, CHD8, CHMP1A, CHMP2B, CHRM3, CHRNA1, CHRNA2, CHRNA4, CHRN1, CHRN2, CHRN3, CHRNE, CHRNG, CHSY1, CISD2, CISH, CIZ1, CLCN1, CLCN2, CLCNKA, CLCNKB, CLIC2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CNBP, CNTN1, COA5, COASY, COG1, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8, COL12A1, COL18A1, COL4A1, COL4A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL7A1, COLQ, COQ2, COQ8A, COQ9, COX10, COX15, COX6A1, COX6B1, CP, CPA6, CPT2, CR1, CRADD, CRBN, CREBBP, CRYAB, CSF1R, CSF2RB, CSPP1, CST3, CSTB, CTC1, CTDP1, CTNNB1, CTSD, CUL4B, CWF19L1, CYP11B2, CYP27A1, CYP2U1, CYP7B1, DAG1, DARS2, DBT, DCAF17, DCTN1, DCX, DDHD1, DDHD2, DDOST, DEPD5C, DES, DGUOK, DHC7, DHH, DHTKD1, DIAPH3, DKC1, DLD, DLG3, DMD, DNAH9, DNAJB2, DNAJB6, DNAJC19, DNAJC5, DNAJC6, DNM1L, DNM2, DNMT1, DOCK8, DOK7, DOLK, DPAGT1, DPM1, DPM3, DRD3, DSC3, DST, DTNBP1, DYNC1H1, DYNC2H1, DYRK1A, DYSF, EARS2, EBP, EDN3, EDNRB, EEF2, EFHC1, EFTUD2, EGR2, EHMT1, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF4E, EIF4G1, ELK1, ELOVL4, ELOVL5, EMD, EMX2, ENO3, ENTPD1, EOMES, EP300, EP4B1L1, EPM2A, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC5, ERCC6, ERLIN1, ERLIN2, ESCO2, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EXOSC3, EXOSC8, F2, F5, FA2H, FADD, FAM126A, FAM134B, FANCB, FASTKD2, FBLN5, FBXO38, FBXO7, FCGR2B, FGA, FGD1, FGD4, FGF10, FGF14, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FH11, FIG4, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FLRT1, FLVCR1, FLVCR2, FMR1, FOLR1, FOXG1, FOXP1, FOXP2, FOXRED1, FREM1, FRG1, FRMD7, FTL, FTO, FTSJ1, FUS, FXN, FZD9, GAA, GABRA1, GABRB3, GABRD, GABRG2, GAD1, GALC, GALNS, GAMT, GAN, GARS, GATM, GBA, GBA1, GBE1, GCDH, GCH1, GCSH, GDAP1, GDI1, GDNF, GFAP, GFER, GMF1, GFPT1, GIGYF2, GJB1, GJB3, GJC2, GK, GLB1, GLDC, GLI2, GLI3, GLRA1, GLRB, GM2A, GMPPB, GNAL, GNB4, GNE, GNPAT, GNS, GOSR2, GP1BA, GPC3, GPR143, GRIA3, GRID2, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIP1, GRM1, GRN, GSN, GUSB, GYGI, GYS1, HADHA, HADHB, HCCS, HDAC4, HDAC8, HEpacam, HERC2, HESX1, HEXA, HEXB, HFE, HGSNAT, HINT1, HK1, HMGCS2, HNRNPD1, HOXA1, HOXD10, HPCA, HPD, HPRT1, HPS1, HPS3, HPS4, HP55, HPS6, HPSE2, HRAS, HSD17B10, HSD17B4, HSPB1, HSPB3, HSPB8, HSPD1, HTRA1, HTRA2, HTT, HUWE1, HYAL1, ICAM1, ICK, IDS, IDUA, IER3IP1, IFRD1, IFT140, IFT27, IGBP1, IGF1, IGHMBP2, IKBAP, IKBKG, IL11RA, IL1RAP1, IL1RN, INF2, INPP5E, INS, IQSEC2, IRX5, ISPD, ITM2B, ITPR1, JRK, KANK1, KARS, KAT6B, KBTBD13, KCNA1, KCNC3, KCND3, KCNE5, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNK18, KCNK9, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, KDM5C, KDM6A, KIAA2022, KIF11, KIF1A, KIF1B, KIF21A, KIF5A, KIF7, KIRREL3, KLF8, KMT2A, KMT2D, KRAS, KRIT1, KRT5, L1CAM, LAMA2, LAMB1, LAMB2, LAMC3, LAMP2, LARGE, LBR, LDB3, LDHA, LGI1, LHX4, LIMS2, LINS, LITAF, LMBRD1, LMNA, LMNB1, LPIN1, LPIN2, LRP2, LRPPRC, LRRK2, LRSAM1, LYZ, LZTFL1, MAG, MAGEL2, MAGI2, MAGT1, MAMLD1, MAN1B1, MAOA, MAPK10, MAPT, MARS, MARS2, MASP1, MATR3, MBD5, MBTPS2, MCEE, MCPH1, MECP2, MED12, MED17, MED23, MED25, MEF2C, MET, MFN2, MFSD8, MGAT2, MID1, MKKS, MKS1, MLC1, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MOGS, MPDU1, MPDZ, MPI, MPV17, MPZ, MRE11A, MSX1, MSX2, MTFMT, MTHFR, MTM1, MTMR14, MTMR2, MTO1, MTO2, MTPAP, MTR, MTRR, MUSK, MUT, MVK, MYCN, MYF6, MYH14, MYH7, MYH9, MYO5A, MYOT, NAA10, NAGA, NAT8L, NBN, NDE1, NDP, NDRG1, NDST1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA2, NDUFA4, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFB3, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NEB, NEDD4L, NEFH, NEFL, NEU1, NF1, NFIX, NFU1, NGF, NHEJ1, NHLRC1, NHS, NIPA1, NIPBL, NKX2-1, NLGN3, NLGN4X, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOG, NOL3, NOP56, NOS2, NOS3, NOTCH2, NOTCH3, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NRAS, NRG1, NRXN1, NSD1, NSDHL, NSUN2, NT5C2, NTRK1, NTRK2, NUBPL, NXF5, OCLN, OCRNL, OFD1, OPA1, OPA3, OPHN1, OPTN, ORC1, OTC, PAFAH1B1, PAH, PAK3, PANK2, PARK2, PARK7, PAX6, PC, PCBD1, PCDH19, PCK2, PCNT, PDCD10, PDE6D, PDE8B, PDHA1, PDK3, PDSS1, PDSS2, PDYN, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFKM, PFN1, PGAM2, PGAP1, PGK1, PGM1, PHF6, PHF8, PHKA1, PHOX2B, PHYH, PIEZO2, PIGA, PIGL, PIGN, PIGO, PIGV, PIK3CA, PIK3R2, PIK3R5, PINK1, PLA2G6, PLCB1, PLEC, PLEKHG4, PLEKHG5, PLP1, PMM2, PMP22, PNKD, PNKP, PNPLA2, PNPLA6, PNPO, POGZ, POLG, POLG2, POLR3A, POLR3B, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, PORCN, PPT1, PQBP1, PREPL, PRICKLE1, PRICKLE2, PRKAG2, PRKCG, PRKCH, PRKRA, PRNP, PROP1, PRPH2, PRPS1, PRRT2, PRRX1, PRSS12, PRX, PSAP, PSEN1, PSEN2, PTCH1, PTEN, PTF1A, PTPN11, PTS, PUS1, PVRL1, PYGM, QARS, QDPR, RAB18, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB40AL, RAB7A, RABGGTA, RAD21, RAD50, RAF1, RA1, RANBP2, RAPSN, RARS2, RBBP8, RBFOX1, RBFOX3, RBM10, RBM8A, REEP1, REEP2, RELN, RET, RFT1, RIN2, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RNF135, RNF170, RNU4ATAC, ROGDI, ROR2, RPGRIP1L, RPL10, RPS6KA3, RRM2B, RTN2, RUBCN, RYR1, SACS, SAMHD1, SBF1, SBF2, SCARB2, SCN10A, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCN9A, SCO1, SCO2, SCP2, SDCCAG8, SDHA, SDHF1, SELENON, SEPSECS, SERPIN1, SETBP1, SETD2, SETX, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCH, SH3TC2, SHANK2, SHANK3, SHH, SHOC2, SHROOM4, SIGMAR1, SIL1, SIX3, SIX6, SKI, SLC12A6, SLC12A16, SLC17A5, SLC19A3, SLC1A3, SLC20A2, SLC22A5, SLC25A12, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A22, SLC25A3, SLC25A4, SLC2A1, SLC30A10, SLC33A1, SLC35A1, SLC35C1, SLC3A1, SLC4A1, SLC4A4, SLC5A7, SLC6A1, SLC6A3, SLC6A5, SLC6A8, SLC9A6, SLC9A9, SMARCA2, SMARCA4, SMARCB1, SMC1A, SMC3, SMCHD1, SMN1, SMN2, SMPD1, SMS, SNAP29, SNCA, SNCAIP, SNCB, SNIP1, SNX3, SOBP, SOD1, SORL1, SOS1, SOX10, SOX3, SPAST, SPG11, SPG20, SPG21, SPG7, SPR, SPTAN1, SPTBN2, SPTLC1, SPTLC2, SRD5A3, SRPX2, ST3GAL3, ST3GAL5, STIL, STRADA, STUB1, STXBP1, SUCLA2, SUCLG1, SUMF1, SURF1, SYN1, SYNE1, SYNE2, SYNGAP1, SYNJ1, SYP, SYT14, SZT2, TACO1, TAF1, TAF2, TARDBP, TAS2R38, TAZ, TBC1D24, TBCE, TBL1XR1, TBX1, TCAP, TCF4, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TDP1, TECPR2, TECR, TFAP2A, TFAP2B, TFG, TG, TGFB1, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2, TGIF1, TGM6, TH, THAP1, TICAM1, TIMM8A, TIRAP, TK2, TLR3, TLR5, TMCO1, TMEM126A, TMEM138, TMEM165, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TMEM70, TMLHE, TNF, TNFSF4, TNNT1, TNPO3, TOR1A, TP63, TPK1, TPM2, TPM3, TPP1, TRAF3, TRAPP11, TRAPP11, TREM2, TREX1, TRIM2, TRIM32, TRPM6, TRPM7, TRPS1, TRPV4, TSC1, TSC2, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TSFM, TSHB, TSHR, TSPAN7, TTBK2, TTC19, TTC21B, TTC8, TTI2, TTN, TTPA, TTR, TUBA1A, TUBA4A, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBGCP6, TUSC3, TWIST1, TWNK, TYMP, TYROBP, UBA1, UBE2A, UBE3A, UBQLN2, UCHL1, UMPs, UNC93B1, UPB1, UPF3B, UQCRCB, UQCRCQ, USP8, USP9X, VAMP1, VANG1, VAPB, VAX1, VCP, VDAC1, VEGFA, VHL, VIPAS39, VLSDLR, VPS13A, VPS13B, VPS35, VPS37A, VRK1, WAC, WASHC5, WDPCP, WDR45, WDR48, WDR62, WDR81, WFS1, WNK1, WNT10A, WNT3, WNT5A, WNT7A, WWOX, XBP1, XK, YAP1, YARS, YWHAE, ZBTB16, ZBTB18, ZCCHC12, ZDHHC15, ZDHHC9, ZEB2, ZFR, ZFYVE26, ZFYVE27, ZIC2, ZIC3, ZNF335, ZNF423, ZNF592, ZNF711, ZNF81,

Tabla 1. Listado de genes reportados y coberturas

Gen	NM	10x %	Exon(es) con cobertura < 100%*
SYT2	NM_177402	100,00	-

*Debido a las limitaciones intrínsecas actuales de la tecnología de secuenciación masiva, algunos exones de los genes analizados pueden no ser suficientemente cubiertos. Si el facultativo especialista lo considera oportuno, es posible secuenciar aquellos exones con cobertura por debajo del 100% mediante el método de Sanger u otra técnica molecular alternativa.

NOTA IMPORTANTE

La información contenida en este informe está basada en el conocimiento científico actual y los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la tecnología en este informe detallada. Debido a los avances continuos, la información documentada puede verse modificada en un futuro ante la aparición de nueva evidencia científica.

Los estudios genéticos/genómicos efectuados por Reference Laboratory S.A. están destinados exclusivamente a profesionales de la salud cualificados para su interpretación. Los resultados obtenidos no constituyen por sí mismos una consulta médica, diagnóstico o tratamiento, ni deben ser así interpretados. Sólo un profesional especializado puede interpretar correctamente los resultados y ofrecer un diagnóstico o prescribir un tratamiento a un paciente basándose en éstos. En consecuencia, ninguna información obtenida con nuestros estudios puede ser utilizada para sustituir el consejo y diagnóstico de un profesional especializado.

Fdo: Cristina Camprubí, PhD

Responsable de Diagnóstico y
Asesoramiento Genético

Nº de colegiación 21841-C

Colegio de Biólogos de Cataluña

Acreditada por la AEGH

Fdo: Irina Royo, MSc

Responsable de Genética
Molecular

Nº de colegiación 22078-C

Colegio de Biólogos de Cataluña

CLÁUSULA DE EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD: Reference Laboratory S.A. no se hace responsable del uso que haga el contratante de los resultados obtenidos mediante sus estudios, así como tampoco de las eventuales consecuencias perjudiciales derivadas de este uso, haciendo expresa reserva de ejercer las acciones legales oportunas en el supuesto de un uso indebido de los mismos.

El contratante de los estudios referidos anteriormente efectuados por Reference Laboratory S.A. no podrá modificar, reducir, ampliar o, en modo alguno, alterar el contenido del presente informe. Por lo tanto, el contratante exonera irrevocablemente a Reference Laboratory S.A. de cualquier responsabilidad o eventual consecuencia perjudicial derivada, directa o indirectamente, del incumplimiento de la presente obligación.