

# REVISIÓN DE ALTERACIONES PATOGENICAS DE RASOPATÍAS DESCRITAS EN POBLACIÓN GENERAL. INTERPRETACIÓN DE NUEVAS VARIANTES DETECTADAS POR NGS.

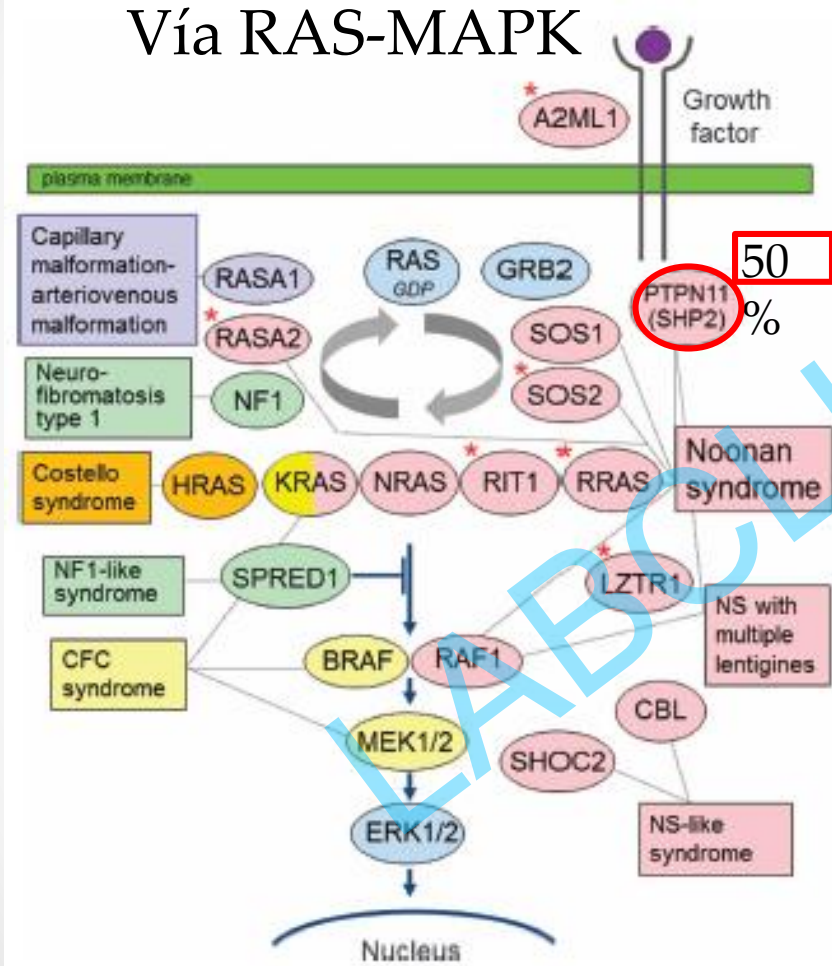
**C. González-Mohino Vázquez de Ágredos, J. Gorrín Ramos,  
J. A. Álvarez Sánchez, A. Mata Fernández, B. Ezquieta Zubicaray**

**Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Bioquímica Clínica. HGU Gregorio Marañón**

**Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón**

# INTRODUCCIÓN

## Vía RAS-MAPK



Síndrome autosómico dominante, 1:2500, frecuentemente de novo.

Facies característica, talla baja, deformidad pectoral, criptorquidia y cardiopatía.

# INTRODUCCIÓN

## Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

### Moderate evidence of pathogenicity

PM1 Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (*e.g.* active site of an enzyme) without benign variation

PM2 Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) (see Table 6) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes or ExAC

Caveat: Population data for indels may be poorly called by next generation sequencing

PM3 For recessive disorders, detected in *trans* with a pathogenic variant

# INTRODUCCIÓN

## ClinGen's RASopathy Expert Panel consensus methods for variant interpretation

Benign criteria	Official ACMG criteria (ref. 3)	RASopathy Expert Panel specification	Supporting
PM2	Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes, or ExAC	Disease-specific	The variant must be completely absent from all population databases

Gelb B. *Genet Med.* 2018 Nov;20(11):1334–1345.

# OBJETIVOS

Elaborar una base de datos que incluya las variantes patogénicas documentadas en rasopatías para determinar si alguna se encuentra descrita en las bases de exomas de población general sana y comprobar el cumplimiento del criterio PM2 adaptado.

Revisión de dichas variantes en nuestra población de afectados.

# MATERIAL Y MÉTODOS

<https://www.ensembl.org/index.html>

genes asociados a rasopatías reconocidos por OMIM:  
*BRAF, CBL, HRAS, NRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, KRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SOS2 y SPRED1.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

se comparó la significación clínica de las variantes y se ordenaron en base a la evidencia.

Benign Likely benign VUS **Likely pathogenic** Pathogenic



# RESULTADOS

Variantes *path* y *lik path* en población general (ExAC-gnomAD, 1000genomes, exome sequencing project, TOPMed).

10 de ellas

*Pathogenic*



35 en población  
general sana europea

GEN	Nº VARIANTES
NF1	23
PTPN11	14
LZTR1	8
CBL	4
KRAS	4
BRAF	3
SOS1	3
NRAS	2
SPRED1	2
MAP2K1	1
TOTAL	65

# RESULTADOS

Pacientes estudiados en nuestra población que presentan alguna de estas variantes *pathogenics* 

Variante	Frecuencia	Personas sanas (europeas)	Casos índice (casos familiares)	Entidad clínica	Locus OMIM
KRASc.40C>T,p.Val14Ile	3,22768*10 <sup>-5</sup>	1(1)	2	Noonan	OMIM-NS3
KRASc.173G>A,p.Thr58Ile	7,96400*10 <sup>-6</sup>	N.D.	0	-	-
MAP2K1c.389A>G,p.Tyr130Cys	4,06124*10 <sup>-6</sup>	1(1)	3	CFC	OMIM-CFC2
PTPN11c.1403C>T,p.Thr468Met	4,06124*10 <sup>-6</sup>	1(0)	19(3fam)	LEOPARD	NSML-LEOPARD
PTPN11c.188A>G,p.Tyr63Cys	8,13749*10 <sup>-6</sup>	2(0)	21(6fam)	Noonan	OMIM-NS1
PTPN11c.922A>G,p.Asn308Asp	1,21851*10 <sup>-5</sup>	3(0)	74(7fam)	Noonan	OMIM-NS1
PTPN11c.781C>T,p.Leu261Phe	3,23018*10 <sup>-5</sup>	1(1)	1	Noonan	OMIM-NS1
PTPN11c.1510A>G,p.Met504Val	4,06065*10 <sup>-6</sup>	1(1)	22(2fam)	Noonan	OMIM-NS1
SHOC2c.4A>G, p.Ser2Gly	3,23081*10 <sup>-5</sup>	1(1)	4	Noonan pelo anágeno	OMIM-NSLH1
SOS1c.1654T>C,p.Arg552Gly	4,07070*10 <sup>-6</sup>	1(1)	7(2fam)	Noonan	OMIN-NS4



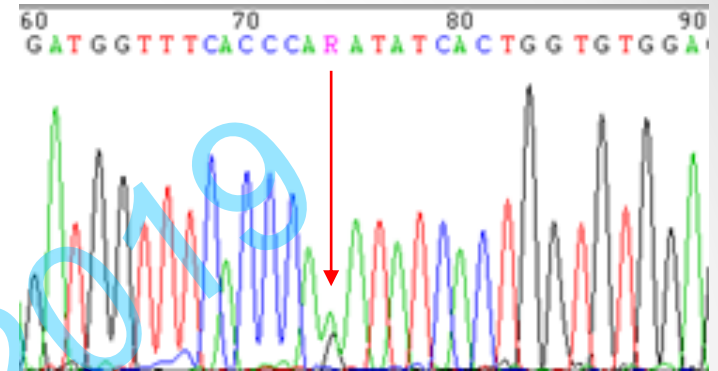
# EJEMPLO RECIENTE (2019) DE UN PACIENTE CON NOONAN.

PTPN11 c.28A>G p.Asn10Asp.

A fecha 11/10/2019:

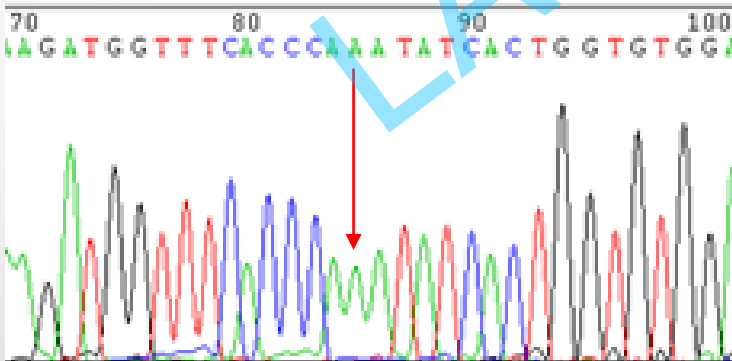
**Clinical Significance** Not Reported in ClinVar

**Frequency** G=0.00000 (1/251374, GnomAD\_exome)  
G=0.00001 (1/121378, ExAC)  
G=0.0001 (1/13006, GO-ESP)

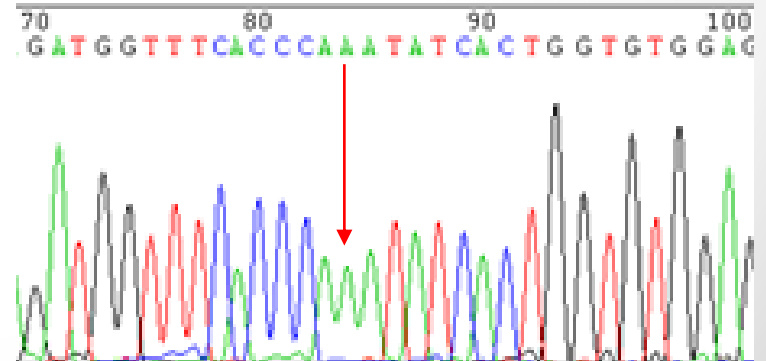


CAC CCA AAT ATC ACT  
CAC CCA GAT ATC ACT  
AAT>GAT

Padre



Madre



# CONCLUSIÓN

Impide excluir como causales las nuevas variantes detectadas en población general “sana”.

Sería recomendable revisar el criterio PM2 adaptado de rasopatías.

La expresividad clínica variable de esta entidad dominante impide aplicar de forma estricta este criterio.

# AGRADECIMIENTOS

## Laboratorio de Diagnóstico Molecular.

### Bioquímica HGUGM

Consuelo Casado Funes

María Dolores García González

Francisca Gormaz Ibáñez

Lilian Galbis

Ana Cambra

Luis Santomé

Unidad de Apoyo. Genómica

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

**Milagros González, Julia Suárez, Cristina Andrés**

María José Delmas González, María Lozano Alonso,

Ainhoa Simón Zárate

Financiación Proyecto FIS (IP) PI06/1179.

Premios y Ayudas de la Sociedad Española Endocrinología Pediátrica y Sociedad Española Cardiología a publicaciones, posters y proyectos del laboratorio.

Todos los Hospitales de la C. Madrid y de otras CCAA que nos han confiado las muestras de sus pacientes para el diagnóstico molecular de Rasopatías.



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón