

Correlaciones genotipo-fenotipo en el Síndrome de Cornelia de Lange

Ian Krantz, MD, y Sarah Noon, MS, CGC, Centro para CdLS y diagnósticos afines, Hospital infantil de Filadelfia, Consejo clínico asesor de la Fundación CdLS

Nuestros cuerpos se componen de miles de millones de células y dentro de cada una de ellas hay cromosomas que funcionan como estructuras que contienen todos de los aproximadamente 20,000 genes y la información genética. Los genes funcionan como el manual de instrucciones que indica a nuestro cuerpo la manera de crecer y desarrollarse. Tenemos dos copias de cada gen, ya que viene un conjunto de la madre y otro del padre. Los genes se componen de material genético, el ADN, y sirven como plano a partir del cual se hacen las proteínas. Las proteínas son los componentes básicos del cuerpo humano y realizan funciones específicas para que nuestros cuerpos trabajen y controlen todo, desde el latido del corazón hasta el color de nuestros ojos (Figura 1).

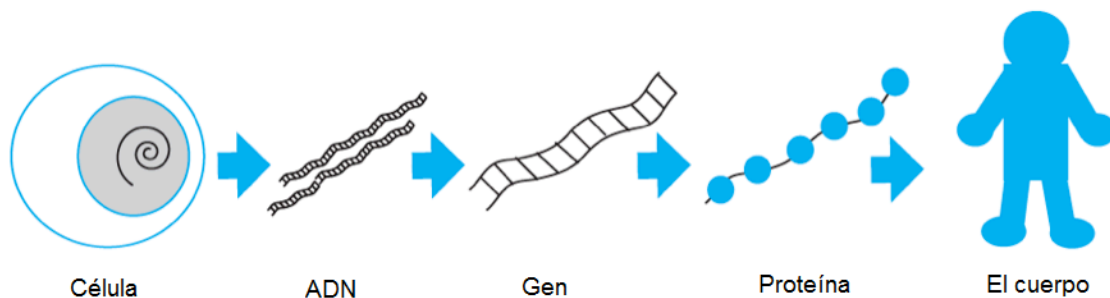


Figura 1 Las células contienen material de ADN que se organiza para formar genes. Los genes hacen proteínas, que son los componentes básicos del cuerpo humano y se encargan de que nuestros cuerpos funcionen correctamente.

A veces ocurren cambios (mutaciones) espontáneamente en los genes e impiden que estos funcionen correctamente, lo que modifica las proteínas que se hacen. Por consiguiente, esto afecta a varias funciones del cuerpo, incluyendo el crecimiento y desarrollo. Actualmente, las mutaciones en cinco genes diferentes, *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*, se han asociado con el Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS, por sus siglas en inglés) (y otros genes, como *AFF4*, *TAF1* y *TAF6*, que se han asociado con cuadros clínicos similares al CdLS). La asociación entre la presencia de una cierta mutación o ciertas mutaciones en un gen específico (genotipo) y la presencia, falta de o severidad de síntomas o cuadros clínicos (fenotipo) como resultado se llama una "correlación genotipo-fenotipo".

Ahora que se sabe que hay cinco genes involucrados en CdLS, se han observado ciertas correlaciones genotipo-fenotipo para cada uno de los genes. Los cambios en cada gen se encuentran en aproximadamente un 65 por ciento de las personas con un diagnóstico clínico de CdLS, teniendo la

gran mayoría como causa una mutación en *NIPBL*.

NIPBL

Las personas con un diagnóstico clásico de CdLS, que incluyen rasgos faciales característicos e irregularidades en las extremidades, tienen una probabilidad alta de que se identifique un cambio en el gen *NIPBL*. Sin embargo, los cambios (o mutaciones) en *NIPBL* se han encontrado en personas con un cuadro clínico clásico y leve. El grado de severidad depende del tipo específico de mutación que ocurre y dónde la mutación cae dentro del gen *NIPBL*.

Una mutación de truncamiento (o cambio de marco) es uno de los tipos de mutaciones que tiende a tener un efecto más significativo en el gen, y al fin y al cabo puede bloquear la producción de proteína. Por lo tanto, las personas con mutaciones de truncamiento normalmente presentan una variedad de CdLS más clásica o severa.

Las mutaciones de contrasentido son una variedad de mutación que, por lo general, solo ocasiona un cambio leve en la proteína. Por lo tanto, las personas con una mutación de contrasentido normalmente presentan una variedad de CdLS más leve, ya que sus proteínas tienden a retener alguna función residual.

SMCIA* y *SMC3

Las personas con mutaciones en los genes *SMCIA* o *SMC3* normalmente tienen menos diferencias estructurales como una diferencia en una extremidad o del corazón. Aquellas personas también tienden a presentar una restricción de crecimiento menos significativa que otras que tienen una mutación en el gen *NIPBL*. Sin embargo, las personas con mutaciones en los genes *SMCIA* o *SMC3* todavía tienden a tener una discapacidad intelectual que puede ir de moderada a severa [Deardorff et al 2007].

Los rasgos faciales sutiles en las personas con mutaciones en los genes *SMCIA* o *SMC3* pueden variar de los rasgos que se observan en casos de CdLS "clásicos" causados por mutaciones en el gen *NIPBL*, y pueden incluir unas cejas ligeramente más planas y anchas con un puente nasal más ancho y largo [Rohatgi et al 2010]. Específicamente, las personas con mutaciones en el gen *SMC3* suelen tener sutil o ausencia de una ceja cerrada, una nariz más ancha con una punta más redonda y un surco subnasal (las crestas verticales entre la base de la nariz y el labio superior) bien desarrollado.

RAD21

Las personas con mutaciones en el gen *RAD21* no suelen tener diferencias estructurales importantes. Las personas con mutaciones en el gen *RAD21* tienen una deficiencia cognitiva más ligera en comparación con aquellos que tienen un caso de CdLS "clásico". Estas personas típicamente muestran un retraso del crecimiento, anomalías esqueléticas leves y rasgos faciales que tienen una coincidencia con CdLS. [Deardorff et al 2012].



HDAC8

Las personas con mutaciones en el gen *HDAC8* tienen rasgos faciales que tienen una coincidencia con CdLS, pero típicamente muestran un retraso en el cierre de la fontanela anterior (la abertura o "punto blando" en la parte superior de la cabeza de los bebés que se cierra normalmente alrededor de un año de edad), párpados encapuchados, una nariz más ancha, una pigmentación irregular en la piel y una personalidad amistosa. La restricción del crecimiento también tiende a afectarse con este gen y se informa de una frecuencia reducida de microcefalia (una circunferencia de la cabeza más pequeña).

En las mujeres, la severidad del cuadro clínico causado por las mutaciones en el gen *HDAC8* es variable, pues este gen está en el cromosoma X y las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Como las mujeres tienen dos cromosomas X en cada célula, "apagan" una copia del cromosoma X al azar (llamado *lionización*). De esa manera, la severidad del cuadro clínico se influye en función del número de cromosomas X desactivados que tienen la mutación versus los que no la tienen. (Aunque el gen *SMCIA* también se ubica en el cromosoma X, este proceso de *lionización* no se aplica al gen *SMCIA*).

Mosaicismo del gen *NIPBL*

Un estudio reciente llevado a cabo por Dr. Raoul Hennekam en los Países Bajos [Huisman et al 2013] descubrió que el mosaicismo para las mutaciones en el gen *NIPBL* se pueden encontrar en hasta un 30 por ciento de las personas con CdLS, las cuales mostraron resultados negativos en las pruebas de sangre para las mutaciones en los genes del CdLS conocidos. El mosaicismo quiere decir que una persona tiene un cambio en un gen que se encuentra en ciertas células en su cuerpo, pero no en todas. Si una persona tiene mosaicismo del gen *NIPBL*, puede que no podamos identificar este cambio a través de una prueba de sangre, sino que es posible que necesitemos comprobar otras células de otros tejidos, como el de las mejillas, que se conocen también como células bucales.

Dependiendo del número de células que tienen la mutación y el tejido afectado, una persona con mosaicismo del gen *NIPBL* puede, en teoría, presentar un forma más leve del CdLS. Sin embargo, hay que llevar a cabo más investigaciones en este ámbito, ya que solo se han identificado unos pocos pacientes con mosaicismo del gen *NIPBL* hasta hoy.

¿Qué significa esto?

Mientras los clínicos e investigadores han reportado estas correlaciones genotipo-fenotipo (resumido en la Figura 2), conviene destacar que son generalidades y que aunque son verdaderas con frecuencia, estas "reglas" también se rompen con frecuencia. Hemos visto niños con mutaciones graves (de truncamiento o cambio de marco) en el gen *NIPBL* que tienen un cuadro clínico leve (fenotipo) y, en cambio, también hemos visto niños con mutaciones leves (de contrasentido) en *NIPBL* que tienen un cuadro clínico muy grave.



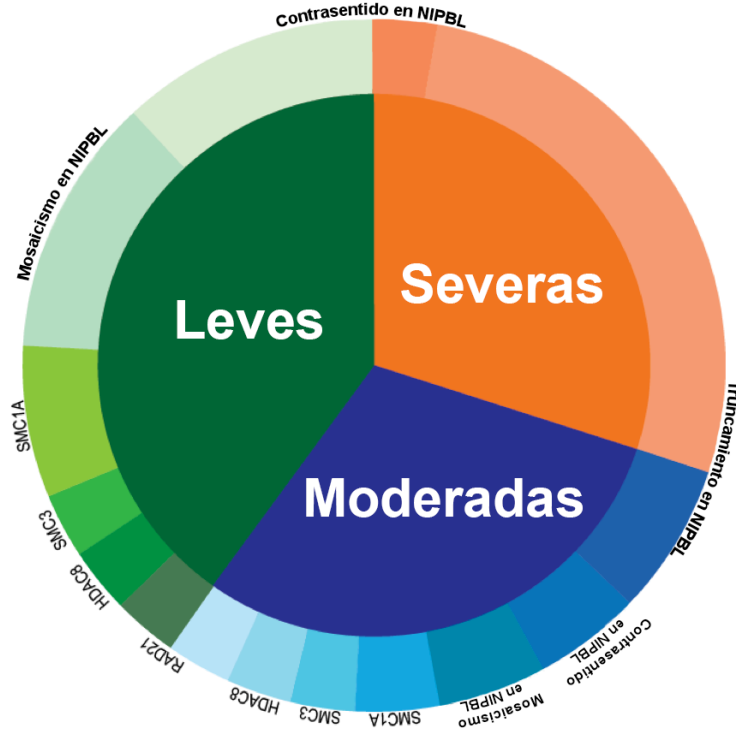


Figura 2 Con los cinco genes que se conocen que están involucrados con CdLS, ciertas correlaciones genotipo-fenotipo se han observado para cada uno de los genes.

Todavía hay mucho trabajo por delante para comprender plenamente las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo en las personas con CdLS, pero hay principios generales que están surgiendo y los clínicos están mejorando su habilidad de utilizar esta información para ofrecer orientación e información de pronóstico a las familias.

Literatura citada:

Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodríguez C, Arnedo M, Loey B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz ID (2007) Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. Am J Hum Genet. 80:485-94.

Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, DiDonato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Hullings M, Ishikawa Y, Jaulin C, Kaur M, Kiyono T, Lombardi PM, Magnaghi-Jaulin L, Mortier GR, Nozaki N, Petersen MB, Seimiya H, Siu VM, Suzuki Y, Takagaki K, Wilde JJ, Willems PJ, Progent C, Gillissen0Kaesbach G, Christianson DW, Kaiser FJ, Jackson LG, Hirota T, Krantz ID, Shirahige K (2012) HDAC8 mutations in cornelia de Lange syndrome affect the cohesion acetylation cycle. Nature 489(7415):313-317.

Rohatgi S, Clark D, Kline AD, Jackson LG, Pie J, Siu V, Ramos FJ, Krantz ID, Deardorff MA (2010) Facial diagnosis of mild and variant CdLS: Insights from a dysmorphologist survey. Am J Med Genet A. 152A:1641-53.

Huisman SA, Redeker EJW, Maas SM, Mannens MM, Hennekam RCM (2014) High rate mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. J Med Gen 50:339-344.

Fall 2015

REACHING OUT. PROVIDING HELP. GIVING HOPE.

CdLS Foundation | 302 West Main Street, #100 | Avon, CT 06001 | www.CdLSusa.org

