

# VARIANTES DEL CROMOSOMA 16 MODIFICADORAS DEL PESO CORPORAL EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Fátima Gimeno-Ferrer<sup>1</sup>, David Albuquerque<sup>1,2</sup>, Carola Guzmán Luján<sup>1,3</sup>, José Juan Alcón Sáez<sup>3</sup>, Montserrat Aleu Pérez-Gramunt<sup>3</sup>, Goitzane Marcaida Benito<sup>1,3</sup>, Raquel Rodríguez-López<sup>1,3</sup>

(1)Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, (2)Centro de Investigação em Antropologia e Saúde, Coimbra, (3)Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia



## INTRODUCCIÓN

La obesidad sindrómica es el desarrollo de sobrepeso grave en pacientes afectados de discapacidad intelectual asociada a malformaciones congénitas y/o dismorfia facial. Por su aparición temprana y su elevadísima resistencia a cualquier tratamiento, lo consideramos un modelo exacto para estudio de la disfunción del control hipotalámico de la saciedad. El análisis de series de pacientes con una correlación fenotipo-genotipo similar, permitirá la identificación de nuevos genes implicados en el desarrollo de hiperfagia y sobrepeso grave; su asociación con trastornos del neurodesarrollo enmarcan los trastornos de la saciedad en una evidente falta de represión con la ingesta. Aceptada ampliamente la heterogeneidad genética que subyace a las alteraciones de la somatometría, consideramos esencial efectuar también el análisis de las bases moleculares de la obesidad monogénica y poligénica en estos pacientes. Ello exige una definición final de los agentes causales en base a perfiles individuales poligénicos, cuyo riesgo atribuible se ajusta a modelos matemáticos complejos, cuyas predicciones del riesgo son difíciles de calcular. Recientemente se potencia la investigación de las bases moleculares del infrapeso severo, el cual puede ser clave para mejorar la eficiencia de la identificación de nuevos genes implicados. La distribución de las bases genéticas de los síndromes de obesidad (I) clásicos y (II) no canónicos, que son el gran reto para expertos clínicos, y para investigadores que pretenden identificar nuevos *loci* y genes de susceptibilidad. La implementación de tecnología de array ha mejorado el diagnóstico de estos síndromes no canónicos, potenciando el detalle de las correlaciones genotipo-fenotipo en cada paciente; el principal objetivo es caracterizar duplicaciones y deleciones relacionadas (Figura 1).

## OBJETIVO

Analizar, caracterizar y describir de forma exhaustiva de Variantes en el Número de Copias (CNVs) identificadas mediante array de genoma completo en pacientes sindrómicos y su relación con alteraciones graves del peso corporal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Cohorte de pacientes:** 225 niños/niñas (<18 años) con discapacidad intelectual y dismorfología facial/malformaciones congénitas, 150 de población valenciana, 60 de población extremeña y 15 de población gallega. En los pacientes se ha determinado peso, talla, y índice de masa corporal con percentil y desviación estándar, para establecer cuatro categorías: infrapeso ( $p > 5$ ;  $DE < 0$ ), normopeso ( $p \geq 5$ ,  $p < 85$ ;  $DE \geq 0$ ,  $DE < 1$ ), sobrepeso ( $p \geq 85$ ,  $p < 97$ ;  $DE \geq 1$ ,  $DE < 2$ ) y obesidad ( $p > 97$ ;  $DE \geq 2$ ).

**Array de genoma completo y análisis:** A los pacientes se les realizó un array de genoma completo CytoScan HD (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA), el cual se analizó con el software Chromosome Analysis Suite (ChAS, Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA), caracterizando las CNVs detectadas y comparándolas con variantes no patogénicas descritas población general (DGV) y con variantes patogénicas descritas pacientes sindrómicos (ISCA).

**Valoración genes implicados en las CNVs:** Búsqueda en las bases de datos OMIM, Ensembl y NCBI de los genes incluidos en las CNVs para determinar su función y posible asociación patológica. Además, se ha estudiado si existe modelo animal para esos genes para valorar si su fenotipo se puede relacionar con el de los pacientes.

## RESULTADOS

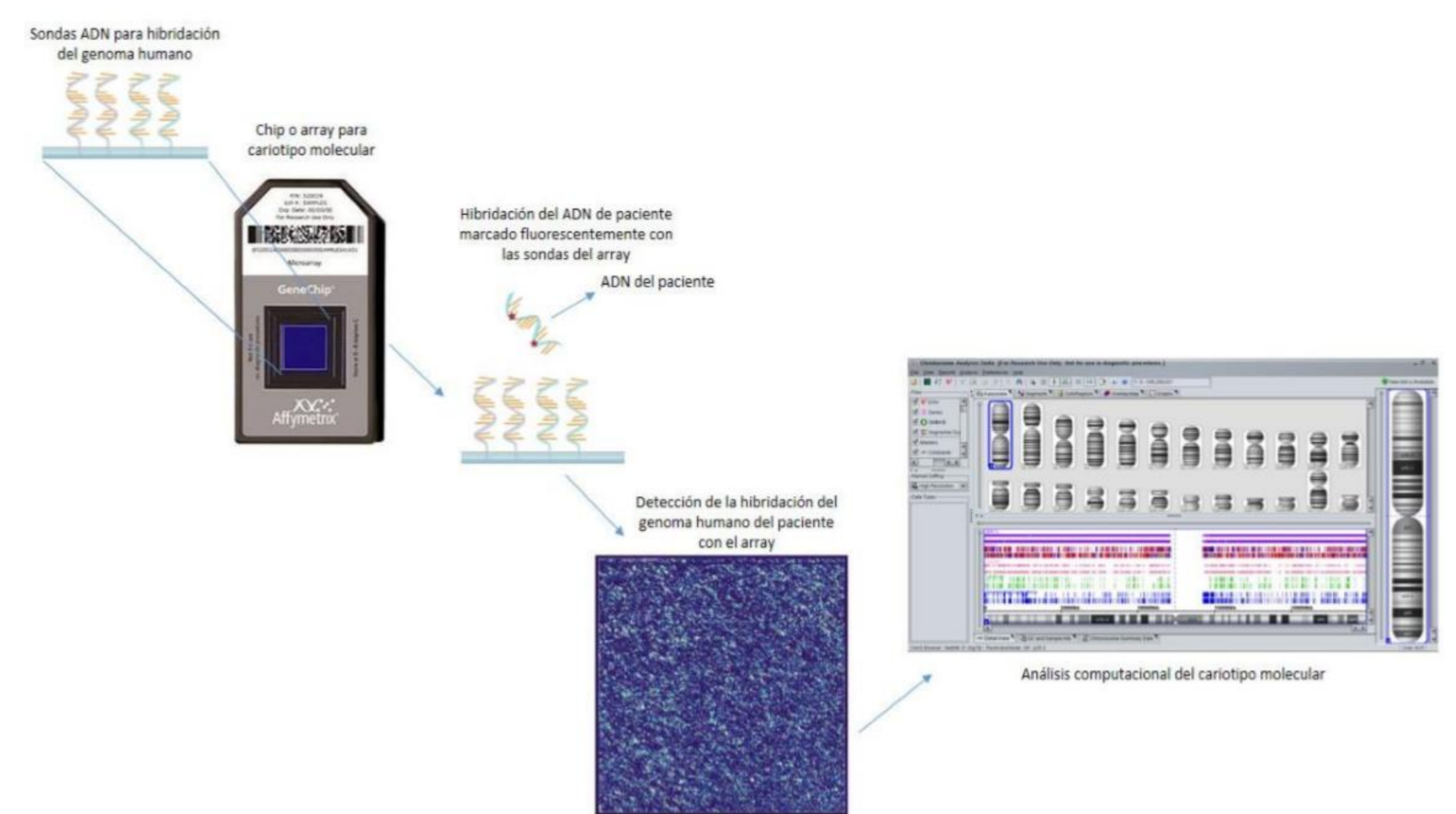
Una vez analizado el array de genoma completo en la cohorte, se identificó en una paciente de población valenciana una duplicación de 10 Mb que abarcaba desde la banda 16p13.2 a la banda 16p12.3, cuya fórmula molecular era  $\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}13.2\text{p}12.3(8,815,381-18,893,088)\times 3$ . Esta duplicación afectaba a un total de 80 genes, 41 de los cuales eran genes OMIM, es decir, genes con una asociación clara con un fenotipo y/o patología conocida (Figura 2). La paciente portadora de esta alteración cromosómica era una niña de 5 años cuya valoración fenotípica incluyó facies dismórfica, lenguaje telegráfico, discapacidad intelectual leve y obesidad.



**Figura 2.** Cariotipo molecular de la paciente portadora de duplicación de 10 Mb en la región 16p13.2p12.3. Se muestra la detección de la variante causal del fenotipo sindrómico de la paciente cuya fórmula molecular es  $\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}13.2\text{p}12.3(8,815,381-18,893,088)\times 3$ . En ella se observa cómo se visualiza la misma en el software ChAS, el solapamiento con las variantes descritas en DGV e ISCA (duplicaciones en azul y deleciones en rojo) y la detección de los genes duplicados cuya dosis genera el fenotipo resultante, destacando la obesidad

## CONCLUSIÓN

El array de genoma completo es una herramienta diagnóstica de gran potencial y eficiencia para el diagnóstico genético de pacientes con obesidad sindrómica, determinando variantes de riesgo a alteraciones del índice de masa corporal en este tipo de pacientes. En nuestra cohorte hemos demostrado la recurrencia de un grupo de CNVs de gran interés, identificando dos genes candidatos (*KCTD13* y *SH2B1*) cuya capacidad funcional ya ha sido asociada con alteraciones de la saciedad.



**Figura 1.** Esquema técnico de la tecnología de array de genoma completo o cariotipo molecular desde el fundamento de la matriz (array) de hibridación de ADN genómico hasta la obtención del archivo informático para analizar el cariotipo molecular.

El análisis de CNVs mostró 9 variantes en la región 16p11.2 (Tabla I). En esta región se han descrito deleciones distales y proximales de baja frecuencia asociadas con obesidad grave y discapacidad intelectual. Hemos encontrado CNVs distales y proximales. Lo más destacable es el fenotipo presentado por los pacientes, caracterizado por obesidad o infrapeso. Al realizar la correlación genotipo-fenotipo (Tabla I), se observó una asociación entre el tipo de alteración cromosómica y el peso, de forma que los pacientes que presentaron deleción (proximal y distal) se caracterizaron por desarrollar sobrepeso/obesidad mientras que los que presentaron una duplicación (solo encontramos con localización proximal) se caracterizaron por presentar infrapeso. Esto sugiere que uno/algunos de los genes de la zona 16p11.2 (fundamentalmente proximal) podrían ser responsables de modular el peso en pacientes con discapacidad intelectual de manera dosis genética dependiente.

Tras el estudio los genes comunes de las variantes proximales, destaca *KCTD13* (OMIM #608947), el cual presente una correlación dosis genética-fenotipo (sobreexpresión genera macrocefalia y deleción genera microcefalia, además de autismo). También se observa este efecto en el peso (infrapeso en caso de duplicación y obesidad en caso de deleción). Destaca el gen *SH2B1* (OMIM #608937) en las deleciones distales, con actividad en la señalización del control hipotalámico de la saciedad, y principal responsable del desarrollo de obesidad y discapacidad intelectual en estos pacientes.

**Tabla I:** CNVs 16p11.2 de baja frecuencia asociadas a obesidad/infrapeso y discapacidad intelectual en población española (valenciana, extremeña y gallega). Información de la procedencia, de la fórmula, tipo y tamaño de la CNV así como del fenotipo de peso corporal determinado por el percentil y la desviación estándar que presentaba cada paciente. hm: herencia materna

PACIENTE	POBLACIÓN	FÓRMULA CNV	TIPO CNV	TAMAÑO (Kpb)	PERCENTIL Y DE
#1	Valencia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,591,078-30,177,240)\times 3$	Duplicación	586	p0,1 – DE -3,8
#2	Valencia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,581,100-30,177,240)\times 3$	Duplicación <sup>hm</sup>	596	p4 – DE -1,6
#3	Extremadura	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,567,295-30,191,848)\times 1$	Deleción	624	p98 – DE 1,52
#4	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,664,618-30,188,269)\times 1$	Deleción	523	p85 – DE 1,02
#5	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,664,618-30,188,269)\times 1$	Deleción	523	p90 – DE 1,3
#6	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,664,618-30,176,568)\times 1$	Deleción	511	p99 – DE 3,7
#7	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(29,664,618-30,192,347)\times 1$	Deleción	527	p99 – DE 2,3
#8	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(28,833,437-29,046,252)\times 1$	Deleción	212	p99 – DE 3,0
#9	Galicia	$\text{arr}[\text{hg}19]16\text{p}11.2(28,788,752-29,040,582)\times 1$	Deleción	251	p99 – DE 2,9