

# Aproximaciones al diagnóstico genético de la discapacidad intelectual

GRUPO DE  
GENÉTICA Y GENÓMICA DE LAS ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO  
Grupo de Genética y Genómica de Enfermedades Raras y Complejas

**Berta Almoguera**  
balmoguera@quironsalud.es

# GRUPO DE GENÉTICA Y GENÓMICA DE LAS ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

Investigadores:  
Berta Almoguera (IP)

**Juan Rodés (JR17/00020) desde 2018**

Center for Applied Genomics, Children's Hospital of Philadelphia: 2013-2018

**Rio Hortega (CM09/00161) Servicio de Genética FJD: 2010-2012**

# GRUPO DE GENÉTICA Y GENÓMICA DE LAS ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO

## Investigadores:

Berta Almoguera (IP; FIS PII8/01098)

## **Citogenetistas y Genetistas moleculares**

MRodríguez de Alba Freiría; CSánchez Jimeno, MJTrujillo Tiebas, F Martínez Granero

## **Genetistas Clínicos**

ILorda Sánchez, FBlanco Kelly, STahsin Swafiri, FLopez Grondona

## **Neuropediatras**

EMartínez Cayuelas, RLosada del Pozo, MRodrigo Moreno, BMoreno Vinuesa

## Estudiantes (TFM)

Cristina Rodilla, Celia Cuesta

# LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Investigación sobre las bases genéticas de discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA)

## FIS P118/01098

Aproximación al diagnóstico genético de la discapacidad intelectual: identificación de genes implicados, evaluación de los métodos existentes y desarrollo de un algoritmo diagnóstico

### Objetivos

1. Evaluación y optimización del algoritmo de diagnóstico genético para la DI
2. Identificación de causas genéticas de DI
3. Caracterización fenotípica y correlación genotipo-fenotipo

# GENÉTICA DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

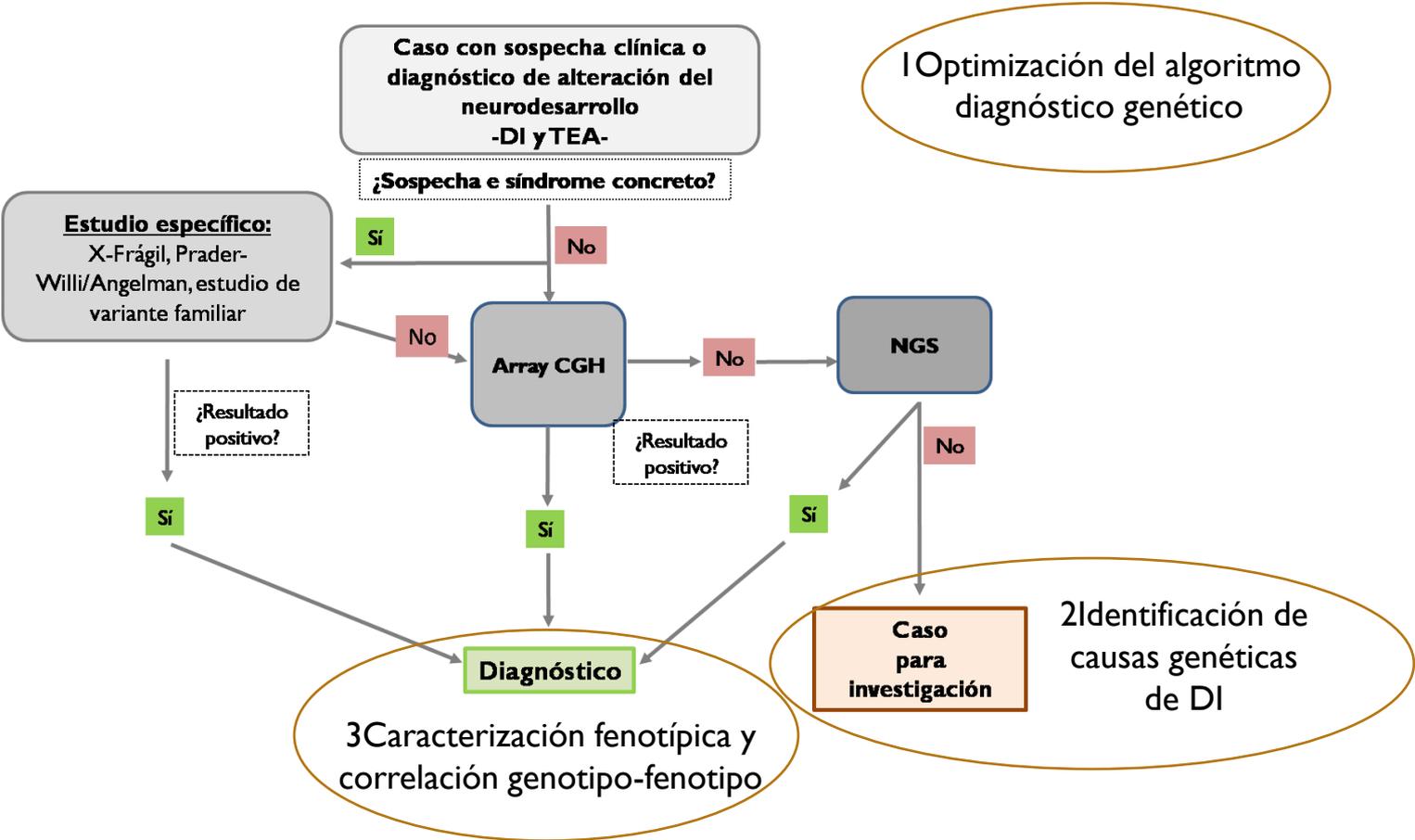


Enfermedad prevalente (2,5% población pediátrica), crónica y discapacitante

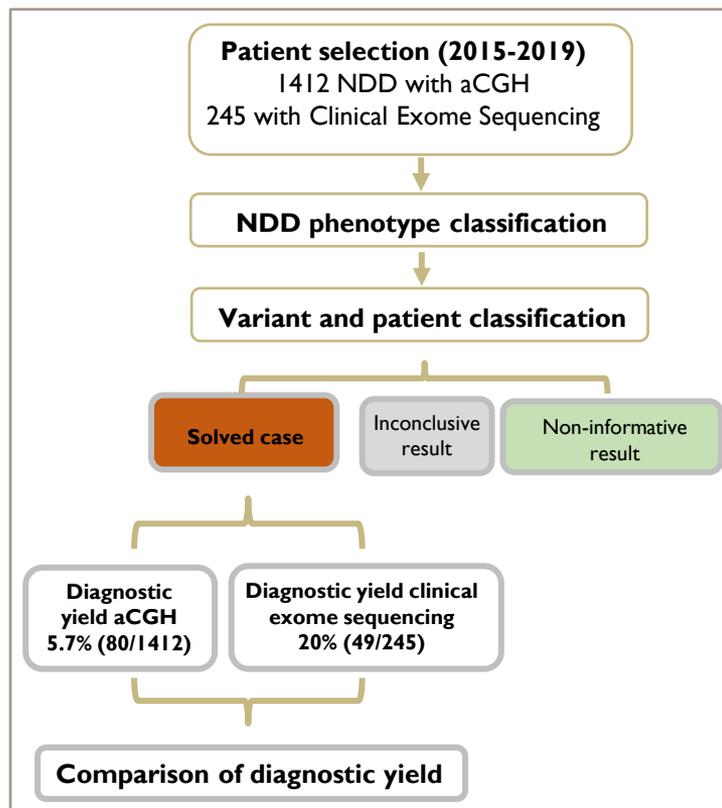
Tasa diagnóstica: 40-60%

- Complejidad genética: formas monogénicas y multifactoriales
- Heterogeneidad genética : >2000 genes implicados.
- Variabilidad fenotípica y expresión variable
- Solapamiento genético
- Arquitectura genética:
  - CNVs y anomalías cromosómicas: 5-15%
  - Variantes raras *de novo* ~50% en DI
  - Variantes comunes con efecto aditivo DI leve aislada

# Objetivos



# Optimización del algoritmo de diagnóstico genético de la DI



## Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders

Francisco Martínez-Granero<sup>1,2</sup>, Fiona Blanco-Kelly<sup>3,4,5</sup>, Carolina Sánchez-Jimeno<sup>1,2</sup>, Almudena Aulla-Fernández<sup>1,2</sup>, Ana Artache<sup>1</sup>, Ana Bustamante-Arango<sup>1,2</sup>, Cristina Rodilla<sup>6</sup>, Elvira Rodríguez-Piñillo<sup>7</sup>, Rosa Rivero-Alvarez<sup>8</sup>, Saoud Tahsin Swahn<sup>9,10</sup>, María José Trujillo-Torres<sup>11</sup>, Carmen Ayoa<sup>12</sup>, María Rodríguez de Alba<sup>13</sup>, Isabel Londo-Sánchez<sup>14</sup> and Boris Albrecht<sup>15</sup>✉

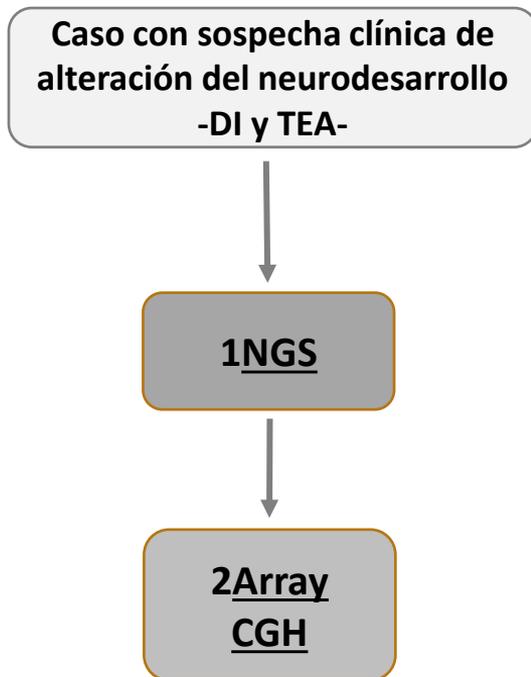
**Table 5.** Diagnostic yield for aCGH and clinical exome sequencing and statistical comparison between both tests.

Phenotype category and subcategory	CGH array		Clinical exome sequencing		Adjusted p value (Mixed effects model)
	Solved N (%)	Total N	Solved N (%)	Total N	
GDD/ID (all)	64 (8.4%)	766	44 (26.2%) <sup>a</sup>	168	4.2 × 10 <sup>-9</sup>
GDD/ID isol	38 (6.9%)	554	11 (16.2%) <sup>a</sup>	68	0.029
GDD/ID + epi	6 (16.7%)	36	4 (26.7%)	15	0.740
GDD/ID + micro/macro	3 (8.3%)	36	5 (55.6%) <sup>a</sup>	9	0.015
GDD/ID synd	17 (12.1%)	140	24 (31.5%) <sup>a</sup>	76	0.004
ASD (all)	13 (3.0%)	439	3 (6.1%)	49	0.498
ASD isol	11 (2.8%)	386	0 (-)	32	1
ASD + epi	0 (-)	12	1 (25.0%)	4	1
ASD + micro/macro	0 (-)	14	1 (25.0%)	4	1
ASD synd	2 (7.4%)	27	1 (11.1%)	9	1
Other NDDs (all)	3 (1.4%)	207	2 (7.1%)	28	0.177
Other isol	3 (1.8%)	171	2 (13.3%)	15	0.065
Other + epi	0 (-)	9	0 (-)	5	1
Other + micro/macro	0 (-)	8	0 (-)	2	1
Other synd	0 (-)	19	0 (-)	6	1
<b>Total</b>	<b>80 (5.7%)</b>	<b>1412</b>	<b>49 (20%)<sup>a</sup></b>	<b>245</b>	<b>7.0 × 10<sup>-12</sup></b>

For the phenotype: ASD Autism spectrum disorder, GDD/ID Global developmental delay/intellectual disability, Other NDDs other neurodevelopmental disorders, epi epilepsy, isol isolated forms, micro/macro micro/macrocephaly, synd syndromic, F female, M male.

<sup>a</sup>Refers to phenotypes where the diagnostic yield of clinical exome sequencing is statistically significant compared to aCGH.

# I Optimización del algoritmo de diagnóstico genético de la DI



npj | Genomic Medicine

www.nature.com/npjgenmed

ARTICLE OPEN

Check for updates

## Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders

Francisco Martínez-Granero<sup>1,4</sup>, Fiona Blanco-Kelly<sup>1,2,4</sup>, Carolina Sánchez-Jimeno<sup>1,2</sup>, Almudena Avila-Fernandez<sup>1,2</sup>, Ana Arteche<sup>3</sup>, Ana Bustamante-Aragones<sup>1,2</sup>, Cristina Rodilla<sup>5</sup>, Elvira Rodríguez-Pinilla<sup>1,2</sup>, Rosa Riveiro-Alvarez<sup>1,2</sup>, Saoud Tahsin-Swafiri<sup>6,7</sup>, María José Trujillo-Tiebas<sup>1,2</sup>, Carmen Ayuso<sup>6,2</sup>, Marta Rodríguez de Alba<sup>1,2</sup>, Isabel Lorda-Sánchez<sup>1,2</sup> and Berta Almoquera<sup>1,2</sup> 

Genetics  
inMedicine

www.nature.com/gim

Check for updates

ACMG PRACTICE GUIDELINE

Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Kandamurugu Manickam<sup>1,2</sup>, Monica R. McClain<sup>3</sup>, Laurie A. Demmer<sup>1</sup>, Sawona Biswas<sup>9</sup>, Hutton M. Kearney<sup>6</sup>, Jennifer Malinowski<sup>2</sup>, Lauren J. Massingham<sup>8,9</sup>, Danny Miller<sup>10</sup>, Timothy W. Yu<sup>11,12</sup>, Fuki M. Hisama<sup>13</sup> and ACMG Board of Directors<sup>14</sup>

## 2 Identificación de causas genéticas de DI (variantes, genes, mecanismos)

2000+ pacientes con DI/TEA: 75% no caracterizados genéticamente

1. Secuenciación WES/WGS: 115 pacientes (7,3% diagnóstico)
2. Caracterización de VUSes en cromosoma X en mujeres y varones  
Patrón de inactivación en mujeres  
Expresión génica en varones
3. Otros estudios  
Metilación (Beatriz Morte, Programa ENoD, CIBERER)  
RNA-Seq (Dr Elizabeth Bhoj, Children's Hospital of Philadelphia)

# 3 Caracterización fenotípica de DI y correlación genotipo-fenotipo

## Síndrome Schuurs-Hoeijmakers



### Article Schuurs–Hoeijmakers Syndrome (*PACS1* Neurodevelopmental Disorder): Seven Novel Patients and a Review

Jair Tenorio-Castaño<sup>1,2,3,4</sup>, Beatriz Morte<sup>1,3,†</sup>, Julián Nevado<sup>1,3,4,6</sup>, Víctor Martínez-Glez<sup>1,4,6,7</sup>, Fernando Santos-Simarro<sup>1,3,4,7</sup>, Sixto García-Miñaur<sup>1,4,7</sup>, María Palomares-Bralo<sup>1,3,4,6</sup>, Marta Pacio-Míguez<sup>1,3,4,6</sup>, Beatriz Gómez<sup>1,3</sup>, Pedro Arias<sup>1,2</sup>, Alba Alcochea<sup>8</sup>, Juan Carrión<sup>8</sup>, Patricia Arias<sup>8</sup>, Berta Almoguera<sup>1,3,9</sup>, Fermina López-Grondona<sup>3,9</sup>, Isabel Lorda-Sanchez<sup>1,9</sup>, Enrique Galán-Gómez<sup>10</sup>, Irene Valenzuela<sup>4,11</sup>, María Pilar Méndez Pérez<sup>12</sup>, Ivón Cuscó<sup>11</sup>, Francisco Barros<sup>1,13</sup>, Juan Pié<sup>1,14</sup>, Sergio Ramos<sup>1,2</sup>, Feliciano J. Ramos<sup>1,14,†</sup>, Alma Kuechler<sup>15</sup>, Eduardo Tizzano<sup>4,11</sup>, Carmen Ayuso<sup>1,3,9</sup>, Frank J. Kaiser<sup>15,16</sup>, Luis A. Pérez-Jurado<sup>1,5,†</sup>, Ángel Carracedo<sup>1,13,17</sup>, The ENoD-CIBERER Consortium<sup>†</sup>, The SIDE Consortium<sup>3</sup> and Pablo Lapunzina<sup>1,2,3,4,7,\*,†</sup>



p.Arg206Trp  
en *PACS1*

## Síndrome AUTS2



### Article Attention Deficit Hyperactivity and Autism Spectrum Disorders as the Core Symptoms of AUTS2 Syndrome: Description of Five New Patients and Update of the Frequency of Manifestations and Genotype-Phenotype Correlation

Carolina Sanchez-Jimeno<sup>1,2</sup>, Fiona Blanco-Kelly<sup>1,2</sup>, Fermina López-Grondona<sup>1,2</sup>, Rebeca Losada-Del Pozo<sup>3</sup>, Beatriz Moreno<sup>3</sup>, María Rodrigo-Moreno<sup>3</sup>, Elena Martínez-Cayuelas<sup>3</sup>, Rosa Riveiro-Alvarez<sup>1,2</sup>, María Fenollar-Cortés<sup>4,5</sup>, Carmen Ayuso<sup>1,2</sup>, Marta Rodríguez de Alba<sup>1,2</sup>, Isabel Lorda-Sanchez<sup>1,2</sup> and Berta Almoguera<sup>1,2,\*</sup>

- 5 pacientes
- Descripción fenotípica
- Correlación genotipo-fenotipo

### 3 Caracterización fenotípica de DI y correlación genotipo-fenotipo

#### -Síndrome KBG

Proyecto multicéntrico nacional: 67 pacientes de 19 centros (12 de la FJD)

Liderado desde FJD: Berta Almoguera y Elena Martínez Cayuelas

Caracterización clínica y genética

Correlación genotipo-fenotipo en 340 pacientes descritos



Tomado de Goldenberg et al 2016

# CONCLUSIONES

Investigación traslacional en enfermedad con alta prevalencia con el objetivo de **mejorar el diagnóstico y calidad asistencial**

- Optimización del algoritmo de diagnóstico genético de las alteraciones del neurodesarrollo
- Caracterización fenotípica y molecular de 2000+ pacientes con alteraciones del neurodesarrollo (BD)
- Colaboraciones nacionales (*FEDER, IMPaCT-Genómica/IMPaCT-Enfermedades crónicas, CIBERER*) e internacionales (*CHOP*)
- Muestra bien caracterizada clínicamente no diagnosticada genéticamente en la que identificar nuevos genes o mecanismos patogénicos en DI

# COLABORACIÓN

## Mi experiencia

- 1 Análisis de datos de secuenciación masiva (paneles de genes, *Whole Exome Sequencing*)
- 2 Análisis de datos de aCGH e interpretación de variantes
- 3 Estudios de asociación genética/genómica: GWAS (Genome-wide association analysis) y estudios de farmacogenética
- 4 Conocimiento sobre las bases genéticas/moleculares de formas monogénicas y complejas de DI y TEA

## Estoy interesada en

1. Estudio fenotípico y molecular de alteraciones del neurodesarrollo
2. Análisis de RNA-Seq
3. Estudios de metilación (arrays de metilación, methyl-seq)



## Servicio Genética Hospital Universitario-FJD



III REUNIÓN ANUAL DE ÁREAS Y GRUPOS DEL IIS-FJD  
5 de Octubre del 2021