
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acerca de ciertas variaciones estructurales del genoma humano

About certain structural variations of the human genome

Luis Alberto Méndez-Rosado,¹ Juan Elí Galarza-Brito.^{II}

Resumen

En el genoma humano aparecen variaciones que aparentemente no implican cambios deletéreos, y que se diagnostican mediante técnicas de citogenética convencional o molecular. Sin embargo, está demostrado que en ocasiones estas variaciones son causa de serias alteraciones fenotípicas. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una actualización sobre los avances en el diagnóstico de las variaciones genómicas y evaluar los resultados que pueden explicar la correlación entre el fenotipo anormal del paciente con el genotipo aparentemente balanceado en una aberración estructural o con variaciones en el número de copias que aparecen de novo en los individuos. Se realizó una revisión del tema a través de la búsqueda de artículos científicos en Pubmed y Research Gate, seleccionando los disponibles a texto completo y con información novedosa. Dentro de las aberraciones estructurales balanceadas se describen las alteraciones que involucran los puntos de ruptura implícitos en este tipo de reordenamiento. Se refiere el efecto adverso que pueden tener las variaciones en el número de copias en el genoma y su diferente ubicación en el mismo.

Palabras clave: Aberraciones cromosómicas, puntos de rotura del cromosoma, variaciones en el número de copia de ADN.

Abstract

In the human genome appear variations that apparently do not involve deleterious changes, and that are diagnosed by conventional or molecular cytogenetic techniques. However, it has been proven that these variations are sometimes the cause of serious phenotypic alterations. This paper aims to update the breakthroughs in the diagnosis of genomic variations and evaluate the results that may explain the correlation between the abnormal phenotype of the patient with the apparently balanced genotype in a structural aberration or with variations in the number of copies that appear de novo in individuals. A review of the topic was carried out through the search of scientific articles in Pubmed and Research Gate, selecting the available full text and with new information. Among the balanced structural aberrations, the alterations that involve the breakpoints implicit in this type of rearrangement are described. The adverse effect of variations in the number of copies in the genome and its different location in it are explained.

Keywords: Chromosome aberrations, chromosome breakpoints, DNA copy number variations.

¹ Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Biología. Citogenetista. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba, E-mail: albermen@infomed.sld.cu

^{II} Médico Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.

Introducción

El estudio de los cromosomas humanos juega un rol esencial en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de muchas enfermedades que no son solo del interés de los genetistas clínicos sino también de obstetras-ginecólogos, pediatras, perinatólogos, oncólogos, hematólogos, médicos familiares y otros. En un sentido amplio, las aberraciones cromosómicas estructurales implican cambios en la secuencia lineal de los genes sobre los cromosomas, por pérdida, ganancia o reordenación de secciones particulares de los mismos, permaneciendo por lo general constante el número de cromosomas. Diversos tipos de variantes genómicas han sido descritas debido al desarrollo y expansión de las técnicas de la citogenética molecular y se ha explicado su contribución a las enfermedades en humanos, a las variaciones normales del fenotipo y la evolución de los humanos como especie.¹ El estudio de las variantes cromosómicas estructurales aparentemente balanceadas, al diagnóstico microscópico, representa una poderosa herramienta que permite incrementar el conocimiento del genoma humano, particularmente por el estudio de los puntos de ruptura involucrados en estos reordenamientos. La dificultad en su estudio, pero también su potencial, radica en que son el resultado de un gran número de anomalías diversas, con puntos de rupturas diferentes y ubicadas en todos los cromosomas del genoma.²⁻⁴ El presente trabajo tiene como objetivo realizar una actualización sobre los avances en el diagnóstico de las variantes genómicas y la correlación entre el fenotipo anormal del paciente con un genotipo afectado por alguna de estas variaciones.

Métodos

Se realizó una revisión de las publicaciones más útiles y abarcadoras de este tema que aparecen indexadas en Pubmed o en Research Gate, además de otras obtenidas mediante el intercambio de información científica internacional con investigadores de diferentes países especializados en citogenética. Para la búsqueda en Pubmed se utilizaron las siguientes palabras claves: Chromosome Structural Aberrations, Chromosome Breakpoints, DNA Copy Number Variations.

Desarrollo

Aberraciones cromosómicas aparentemente balanceadas

Las aberraciones estructurales se consideran balanceadas cuando el defecto no implica una pérdida o ganancia de ADN en los cromosomas involucrados en el rearrreglo, es decir existe la misma cantidad de material genético, pero en diferente

orden, mantenido así el estatus disómico para todos los cromosomas aun cuando los segmentos homólogos de los cromosomas han sido alterados.⁴ El fenotipo del individuo no debería afectarse en una aberración estructural balanceada, sin embargo, determinar que un rearrreglo es en efecto balanceado depende de la tecnología empleada para su diagnóstico. Por ejemplo, un rearrreglo que mediante citogenética convencional es aparentemente balanceado podría presentar una delección de varias Megabases (Mb), o algo más sutil que afecte solamente a unos pocos pares de bases, por lo que no se puede establecer que nos encontremos ante un genotipo balanceado a priori.⁵⁻⁹ Estas aberraciones cromosómicas pueden ocurrir *de novo*, 1 de cada 5 son rearrreglos *de novo*, o ser heredados de algún progenitor, pudiendo rastrearse el rearrreglo en varias generaciones de la misma familia.⁴⁻⁶ Los pacientes portadores de aberraciones cromosómicas estructurales aparentemente balanceadas (ACEAB) usualmente son fenotípicamente normales, sin embargo, aproximadamente el 6% de los rearrreglos *de novo* presentarán un fenotipo anormal, con expresión variable desde malformaciones congénitas, patrones dismórficos, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, alteraciones de la fertilidad, entre otras.^{6,7}

Desbalances genómicos en los puntos de ruptura

En los pacientes con fenotipo anormal se han detectado delecciones asociadas a los puntos de ruptura con pérdida de porciones variables de material genético desde una pocas kilobases (kb) a varias megabases (Mb); esta monosomía parcial afecta regiones del genoma que pueden contener uno o más loci. La severidad de la afectación del fenotipo dependerá de la función de las proteínas codificadas en la región desbalanceada. Gajerka y colaboradores analizaron a tres pacientes no relacionados, portadores de la translocación t(1;9)(p36.3;q34), en los cuales se encontró una delección críptica en los puntos de ruptura que aparentemente modificaba el fenotipo, lo cual sugiere que la afectación del fenotipo puede depender de los genes localizados en los puntos de ruptura.¹⁰

Desbalances genómicos en otras localizaciones del genoma que no compromete el punto de ruptura

Los desbalances crípticos pueden encontrarse en las aberraciones cromosómicas aparentemente balanceadas, confinadas a partes del genoma que no se localizan en el rearrreglo cromosómico en sí. Puede corresponderse con microdelecciones que comprometen varios cromosomas y sumar hasta 25 Mb de material genético perdido. Los desbalances

crípticos son comunes en pacientes con fenotipo anormal y portadores de rearrreglos aparentemente balanceados, tanto en casos de novo como heredados. Han sido observados en translocaciones recíprocas que son segregadas en una familia durante varias generaciones, hasta que uno de los descendientes presenta alteración del fenotipo, entonces se descubre que la mutación causante de este fenotipo anormal no está relacionada directamente con los puntos de ruptura. Sismani y colaboradores proponen que del 30 a 50% de los pacientes con fenotipo alterado y aberraciones estructurales aparentemente balanceadas presentan deleciones ajenas a los puntos de ruptura.⁶

Rearreglos cromosómicos complejos

Los rearrreglos cromosómicos complejos (CCR por sus siglas en inglés) son anomalías estructurales que involucran a más de 2 cromosomas o a más de 2 puntos de ruptura. Se han reportado CCR simples que involucran 3 puntos de ruptura hasta casos con más de 8 puntos de ruptura. Muchos de estos rearrreglos pueden confundirse con translocaciones balanceadas. La citogenética convencional no puede determinar si estos rearrreglos son balanceados, por lo que se requiere de estudios con mayor resolución. La mayoría de CCR proviene de herencia paterna y se producen en la meiosis tipo I por fallo en la reparación de ruptura de doble hebra en la recombinación normal durante el paquiteno, escapando luego a los mecanismos de control de la espermatogénesis.¹¹ Se asocian con un fenotipo anormal, desarrollo de malformaciones múltiples o discapacidad intelectual, sobre todo si se trata de rearrreglos de novo. Pueden presentarse también en pacientes con fenotipo normal que son detectados posteriormente por un historial de abortos repetitivos.⁹ Al realizar un cariotipo con una resolución inferior a 550 bandas se pueden obviar rearrreglos cromosómicos complejos, permaneciendo crípticos hasta que son reevaluados con métodos de mayor resolución.¹⁸⁻²¹ Estos rearrreglos entre 3 o más cromosomas complican la comprensión de los puntos de ruptura, ya que cada punto de ruptura puede tener su propio desbalance con cambios en el genoma respecto al número de copias o disrupción de secuencias codificantes y no codificantes.⁸

Disrupción génica

Los puntos de ruptura ocurren en regiones codificantes y no codificantes del genoma. Las aberraciones cromosómicas aparentemente balanceadas asociadas a un fenotipo anormal en ocasiones presentan ruptura en loci que pueden causar ruptura de genes sensibles a dosis o la separación de

sus regiones reguladoras en cis lo cual provoca la expresión del genotipo en un fenotipo alterado. En el 60% de las translocaciones recíprocas la ruptura génica o la expresión anormal de genes sensibles a dosis es la responsable del fenotipo alterado.¹² Fonseca *et al* presentan dos casos de ACEAB, t(7;17)(p13;q24) y t(17;20)(q24.3;q11.2) con displasia campomélica acampomélica, en la cual se describe la disrupción del gen SOX9, el cual se encuentra asociado con este desorden esquelético.¹³ Finelli *et al* presentan un caso de t(15;16)(p11.2;q12.1), con dismorfias en cara y cráneo, discapacidad intelectual y retraso psicomotor, que evidencia un silenciamiento de los genes NETO2/BTCL2 y sobre expresión de VPS35 y SHCBP1, debido a una yuxtaposición de la región heterocromática sobre la región eucromática producto de la translocación cromosómica.¹⁴ Los rearrreglos estructurales en regiones 1q21, 15q11.2 y 15q13.3 se han asociado a la disrupción génica en loci relacionados con la esquizofrenia.^{15,16} Una disrupción de un gen improntado puede simular una disomía uniparental.^{8,9} En los estudios realizados en cohortes con pacientes portadores de ACEAB con fenotipo anormal y fenotipo normal se ha evidenciado que ambos presentan disrupción génica en los puntos de ruptura, no siendo esta la causa aparente de las alteraciones.^{17,18} Sin embargo, las alteraciones del fenotipo se asocian a pérdidas de material genético en el punto de ruptura o en zonas ajenas al rearrreglo, permaneciendo crípticas a estudios de menor resolución, así como casos donde un rearrreglo más sencillo como una translocación resultó en un CCR con un estudio más minucioso.^{4,11,18} Schulth *et al* describen en un trabajo 47 pacientes portadores de rearrreglos estructurales aparentemente balanceados y fenotipo alterado. Al ser analizados con una matriz de hibridación genómica comparativa (array-CGH, del inglés *microarray comparative genomic hybridisation*), se determinó que el 48,5% de los casos presentaba rearrreglos de novo y un 28,6% de los pacientes tenían rearrreglos heredados. En ambos grupos se hallaron desbalances genómicos. El 40% de los pacientes con rearrreglos aparentemente balanceados portaban un desbalance críptico que explicaba el fenotipo alterado.¹⁷ Fantes *et al* analizaron 76 individuos con ACEAB, 30 sin alteración del fenotipo y 46 con alteración fenotípica. Usando bandas GTG encontraron asociación entre la alteración del fenotipo con la localización de los puntos de ruptura en bandas G positivas, las cuales son más ricas en genes que las bandas G negativas, con un valor predictivo positivo de 0,69 (IC 95%, 0,54-

0,81) si tiene 1 punto de ruptura y de 0,90 (IC 95%, 0,60-0,98) para los dos puntos de ruptura.⁹

Variación de número de copias

Uno de los hallazgos más importantes del Proyecto Genoma Humano fue el reconocimiento de la abundancia de polimorfismos de simples nucleótidos (*single nucleotide polymorphisms*: SNP, por sus siglas en inglés) como una fuente de variación genética, sosteniendo la hipótesis que la variabilidad fenotípica en las poblaciones humanas se debía a simples cambios de bases. Esto ha incentivado la investigación y el desarrollo de técnicas para encontrar, cartografiar y asociar SNP a variaciones fenotípicas y a la explicación de estados patológicos. En efecto, se ha encontrado relación entre las variantes de SNP con la susceptibilidad individual a enfermedades comunes como diabetes, cáncer, asma, enfermedad de Crohn y degeneración macular.^{16,17} Sin embargo, en los últimos años se ha reconocido el papel crítico de variaciones genéticas estructurales en la modulación génica, expresión del fenotipo y susceptibilidad a enfermedades. En los autosomas existe una copia de ADN en cada cromosoma provenientes de los progenitores, sin embargo, el proyecto genoma humano ha develado que muchas regiones génicas contienen variación en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) de la secuencia en cada locus, así un alelo puede contener de 0 a 13 copias de la secuencia génica. Las CNV se definen como secuencias de ADN mayores a 1000 pares de bases que se disponen en tándem, dando diferentes números de copias que varían de un individuo a otro dentro de una misma familia o población, y entre poblaciones, lo que explica la diversidad y complejidad del genoma aun dentro de la especie.^{14,16,22} El genoma de varias especies ha sido estudiado con técnicas de array-CGH como un recurso para explicar la variación genética y el rol de las CNV en la variación funcional y fenotípica. Los hallazgos son de lo más interesantes, por ejemplo, la *Drosophila melanogaster* presenta CNV apenas en el 0,017% de su genoma, los modelos marinos en el 0,12%, en cambio primates como el chimpancé y el macaco Rhesus presentaron que el 22 y 25% del genoma contiene CNV. El genoma humano contiene un 30% que corresponde a CNV. Algunas de estas han sido observadas tanto en primates como en humanos, lo que sugiere la existencia de puntos calientes en el genoma que guían la formación de CNV, así como son responsables también de otros rearrreglos en el mismo.^{23,24} Al secuenciar el genoma del Dr. James Watson se observaron 23 nuevas CNVs en relación con la referencia NCBI36, igualmente al realizar

una comparación entre genomas de personas asiáticas y africanas se encontraron 525 CNVs diferentes. Muchas de estas correspondían a duplicación de genes no dependientes de dosis o disrupción génica en uno de los alelos, también encontrándose CNVs en regiones no codificantes.⁸ Las CNVs se han asociado no solo a cambios que sustentan la variabilidad genómica entre etnias sino también se ha encontrado relación con la expresión fenotípica y la susceptibilidad a enfermedades, aquellas con genes susceptibles a variación de dosis como: síndrome DiGeorge, síndrome Smith-Magenis, síndrome Potocki-Lupski, Síndrome de Williams-Beuren, neuropatía de Charcot-Marie Tooth tipo 1A son causadas exclusivamente por cambios en CNVs en loci críticos.^{14,21,22,25} Recientemente se han asociado a enfermedades poligénicas y multifactoriales como la esquizofrenia, autismo, retraso mental,²⁵ epilepsia,²⁶ susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, y aún a las enfermedades comunes como la diabetes tipo 1 y 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares.^{21,27} A diferencia de los SNP que abundan a lo largo del genoma, los CNVs son menos numerosos, en parte porque para considerarlo como tal se requieren la repetición de varios miles de pares de bases.²⁷ Existen bases de datos como *The Database of Genomic Variants* que contienen datos de cerca de 4878 loci, comprendiendo alrededor de 11 748 diferentes CNVs que han sido identificadas a lo largo del genoma y que se encuentran en estudio para determinar la asociación entre la variación de CNVs con características fenotípicas o patologías.²⁷ La afectación del genoma por las CNVs se relaciona con la dosis génica y las interacciones entre genes. La transcripción y traducción de un solo gen expresará determinados niveles de una proteína, pero la existencia de dos o más copias de este en el genoma elevará los niveles o la velocidad de formación de la proteína. Aún si existe un sistema de regulación que inhiba la expresión del gen este debería actuar sobre varias copias, por lo cual los niveles de expresión génica se verán afectados. La presencia de una CNV en otra región del genoma podría tener un contexto diferente de cromatina por lo que puede ser suprimido o inactivado. La interacción génica también se debe considerar al existir CNV ya que las copias de una región pueden favorecer la expresión génica o suprimirla.^{15,28,29} Las interacciones epigenéticas de las CNVs pueden verse en la duplicación o delección de regiones que codifiquen para micro-ARN los cuales tienen funciones de regulación en la transcripción y traducción

génica, por lo cual los niveles alterados influirán directamente en la expresión génica y fenotipo.³⁰ Se describe también la posibilidad que en el punto de corte de nuevas CNVs se produzca fusión génica de proteínas codificantes, como ha sido observado en tumores. Se han descrito 36 casos de glioblastoma con fusión de genes *TMPRSS2-ERG*, localizados en el cromosoma 21.³¹ Otro efecto de las CNVs es que puede provocar disrupción génica, ya que se trata de una variación de miles de pares de bases que pueden intercalarse en una secuencia codificante. Puede actuar aumentando la expresión génica que, si bien no tienen efectos críticos en el desarrollo embrionario, ayuda a la interacción génica potenciando o disminuyendo características del fenotipo como receptores olfatorios o gustativos, receptores inmunológicos, genes de respuesta inmunológica e inflamatoria, proteínas de señalización celular, moléculas de adhesión, proteínas estructurales, canales iónicos.^{15,22,23} Se ha comparado el impacto de SNP y CNVs en la expresión génica y se ha notado que aproximadamente el 18% de la variación en la expresividad génica es atribuible a CNVs mayores a 40 kb. En el 53% de los genes influenciados por CNVs la correspondiente CNV se encuentra en regiones adyacentes al gen sugiriendo que las mismas pueden afectar las secuencias reguladoras aún situados a distancia del gen blanco.^{14,32} Por consiguiente, la influencia de un CNV podría ser mayor a la atribuida a SNP. Por ejemplo, se estima que en el locus *DEFB4* relacionado con la enfermedad de Crohn y la psoriasis, normalmente se encuentran de 2 a 12 CNV, con una media de 4 copias, una ganancia de más de 5 copias se asocia con una razón de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés: odds ratio) de 1,69 para psoriasis, y la variación de menos de 4 CNVs tiene un OR de 3,06 para desarrollar enfermedad de Crohn. El gen *FCGR3B* con efecto pleiotrópico, relacionado con la respuesta inmune, ve afectada su expresión ante una pérdida del 25% de las CNVs normales o la ganancia de más de 15% de CNVs normales, incrementando el riesgo para varias entidades clínicas: lupus (OR=2,21), granulomatosis de Wegener (OR=1,58-2,46), poliangiitis microscópica (OR=2,56).¹⁴ Se han establecido estudios en familias que sustentan tanto la heredabilidad de CNVs como la aparición de CNVs de novo, cuyo mecanismo puede deberse a recombinación no alélica. La importancia de estas nuevas CNVs pueden ayudar a comprender las enfermedades complejas, por ejemplo, se encontró que CNVs de más de 100 Kb están presentes en el 15% de pacientes con esquizofrenia, en una frecuencia 3 veces mayor que

en los controles, los genes afectados son responsables de sistemas de control durante el neurodesarrollo, incluyendo neuregulina y vías del glutamato.^{14,25,33} En personas con discapacidad intelectual se han encontrado CNVs en el 15% de los pacientes. Girirajan et al han descrito que la presencia de CNVs de gran tamaño en el genoma (>400 Kb) incrementa el riesgo de alteraciones en el desarrollo intelectual hasta 8 veces sobre los controles.³³ Se ha descrito también asociación con alteraciones del desarrollo psicomotor y trastornos del lenguaje.³⁴ Quiao et al describe la asociación con malformaciones congénitas,³⁵ especialmente las CNVs de novo, las cuales se han asociado con cerca de 23 cardiopatías congénitas,^{11,36} además de varios casos descritos con CNVs de novo en pacientes con microcefalia. La farmacogenómica es otra área donde el estudio de las CNVs pueden aportar nuevos conocimientos sobre la respuesta individual a fármacos, toxicidad y eficacia de tratamiento. El *CYP2D6* es un citocromo expresado en el hígado humano responsable de metabolizar cerca del 25% de las drogas comúnmente utilizadas en la práctica clínica. Este gen es altamente polimórfico y su variación alélica se ha traducido en una diferente actividad enzimática observada dentro y entre poblaciones. Existen más de 75 alelos posibles, cada uno con actividades enzimáticas distintas, en estos puede existir una duplicación o deleción de la secuencia de estos alelos que influirá en el fenotipo del individuo. Así, si existen más copias de un alelo con actividad enzimática normal el fenotipo no se afectará. De existir varias copias de alelos con actividad enzimática reducida conlleva a un fenotipo alterado y susceptible a presentar reacciones adversas relacionados con fármacos metabolizados por el citocromo.²²

Causas que pueden provocar aberraciones estructurales crípticas

Los mecanismos de formación de aberraciones estructurales incluyen la recombinación homóloga no alélica (NAHR, *non-allelic homologous recombination* por sus siglas en inglés), unión de extremos no homólogos (NHEJ, *non homologous end joining*) o asociada con el proceso de replicación de ADN con ruptura inducida mediada por microhomología (MMBIR, *microhomology-mediated break-induced replication*), resultando en la expansión o contracción de unidades por repetición en tándem. Esto afecta tanto a secuencias génicas como a secuencias no codificantes, pudiendo cambiar por ejemplo el número variable de repeticiones en tándem (VNTR, *variable number tandem repeats* en inglés). Existen secuencias relacionadas a los puntos

de ruptura que pueden ofrecer base para rearrreglos recurrentes en estos locus debidos a la existencia de puntos calientes en el cromosoma que predisponga a la recurrencia de un rearrreglo genómico.^{8,16,29,32} Las CNVs recurrentes ocurren como resultado de la NAHR en meiosis en secuencias que predisponen a este mecanismo; constituidas por secuencias únicas de ADN de 50 kb a 10 Mb flanqueadas por bloques de secuencias repetitivas de 10 kb con un 95% de identidad entre ellas, son secuencias ricas en repeticiones en tándem de cuadrupletes de guanina.³⁸ Algunos ejemplos de enfermedades asociadas con CNVs recurrentes son: enfermedad de Charcot–Marie–Tooth tipo IA causado por una duplicación en el locus 17p12, síndrome de Williams–Beurens asociado a deleciones en 7q11. Es por este mecanismo que dos personas sin relación pueden presentar el mismo desorden con puntos de ruptura y variación similares. Los CNVs no recurrentes son causados por errores durante la duplicación y se disponen a lo largo del genoma, pero los locus afectados no siempre son consistentes con un cuadro clínico o característica fenotípica determinada.^{28,29} En la t(11; 22)(q23; q11) se ha encontrado secuencias repetitivas palindrómicas ricas en A-T (PATRR, del inglés *palindromics A-T rich repeats*) en 11q23

(PATRR11) y 22q11 (PATRR22) localizadas en los puntos de ruptura. El rearrreglo ocurre en el centro de estas secuencias sugiriendo que el palíndromo es susceptible a ruptura de doble hebra (DSBs, *doublé-stand breaks*), para sufrir luego un reordenamiento que produzca los derivados der11 y der22.^{6,8,32} Los rearrreglos son causados por múltiples eventos que incluyen factores externos como el estrés celular y la reparación o recombinación incorrecta del ADN. Las duplicaciones de segmentos en las regiones subtelo méricas son particularmente frecuentes lo cual facilita la NAHR y son considerados puntos calientes para rearrreglos cromosómicos recurrentes.⁸ En t(4;8)(p16;p23) los puntos de ruptura coinciden con secuencias homólogas duplicadas en los cromosomas 4 y 8, favoreciendo la recombinación no homóloga de estos cromosomas durante el *crossing over*.

Conclusiones

Existen variaciones del genoma humano que, aunque generalmente no tienen repercusiones fenotípicas desfavorables, en ocasiones pueden generar mutaciones del genoma desfavorables que producen alteraciones del fenotipo de los individuos portadores debido a la pérdida, ganancia o alteración de la información genética.

Referencias bibliográficas

- 1- Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 363–76.
- 2- Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 57–64.
- 3- Bugge M, Bruun-Petersen G, Brondum-Nielsen K, Friedrich U, Hansen J, Jensen G, et al. Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype–phenotype delineation in man. *J Med Genet* 2000; 37: 858–65.
- 4- Gardner MJ, Sutherland GR, Shafer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th Ed. New York: Oxford University Press Inc; 2012.
- 5- Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M, Christodoulou C, Anastasiadou V, Stylianidou G, et al. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Molecular Cytogenetics* 2008; 1:1-15.
- 6- Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Bee Ling N, Douglas EJ, et al. The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: 8-16.
- 7- Bache I, Hjorth M, Bugge M, Holstebro S, Hilden J, Schmidt L, et al. Systematic re-examination of carriers of balanced reciprocal translocations: a strategy to search for candidate regions for common and complex diseases. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14, 410-7.
- 8- Brady PD, Chiaie BD, Christenhusz G, Dierickx K, Van Den Bogaert K, Menten B, et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genet. Med.* 2014; 16: 1-6.
- 9- Fantes JA, Whiteford M, Boland E, Van Heyningen V, Gautier P, Ramsay J, et al. FISH Mapping of De Novo Apparently Balanced Chromosome Rearrangements Identifies Characteristics Associated with Phenotypic Abnormality. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 916-926.
- 10- Gajecka M, Glotzbach CD, Jarmuz M, Ballif BC, Shaffer L. Identification of cryptic imbalance in phenotypically normal and abnormal translocation carriers. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 1255-62.
- 11- Estop AM, Marquez C, Munne S, Navarro J, Cieply K, Van Kirk V et al. An Analysis of Human Sperm Chromosome

- Breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 452-60.
- 12- Higgins AW, Donovan DJ, Gusella JF, Kishikawa S, Lemyre E, MacDonald M, et al. Characterization of Apparently Balanced Chromosomal Rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 712-22.
 - 13- Fonseca AC, Bonaldi A, Bertola D, Kim Ch, Otto P, Vianna-Morgante A. The clinical impact of chromosomal rearrangements with breakpoints in SOX9 gene: two novel de novo balanced translocation associated with acampomelic campomelic dysplasia. *BMC Med Genet.* 2013; 14: 50-60.
 - 14- Finelli P, Giardino F, Sirchia SM, Monti L, Bernardina BD, Masciadri M, et al. Yuxtaposition of heterochromatic and euchromatic regions by chromosomal translocation mediates a heterochromatic long range position effect associated with a severe neurological phenotype. *Mol. Cytogenet.* 2012; 5: 16-26.
 - 15- Ionita-Laza I, Lee C, Rogers AJ, Lange C, Raby B. Genetic association analysis of copy number Variation (CNVs) in human disease pathogenesis. *Genomics* 2009; 93(1): 22–6.
 - 16- Henrichsen C, Chaignat E, Reymond A. Copy number variants, diseases and gene expression. *Hum Mol Gen.* 2009; 18: 1-8.
 - 17- Schluth-Bolard C, Delobel B, Sanlaville D, Boute O, Cuisset JM, Sukno S, et al. Cryptic genomic imbalances in the novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: Array CGH study of 47 unrelated cases. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 52: 291-6.
 - 18- De Gregori M, Ciccone R, Magini P, Pramparo T, Gimelli S, Messa S, et al. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet* 2007; 44: 750-62.
 - 19- Baptista J, Thomas S, Mercer C, Prigmore E, Jacobs P, Gribble S, et al. Breakpoint Mapping and Array CGH in Translocations: Comparison of a Phenotypically Normal and an Abnormal Cohort. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 927-36.
 - 20- Baptista J, Crolla JA, Prigmore E, Gribble SM, Jacobs PA, Carter NP. Molecular cytogenetic analyses of breakpoints in apparently balanced reciprocal translocations carried by phenotypically normal individuals. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 1205-12.
 - 21- Theisen A, Shaffer L. Disorders caused by chromosome abnormalities. *The Application of Clinical Genetics* 2010; 3: 159–74.
 - 22- He Y, Hoskins JM, McLeod HL. Copy Number Variants in pharmacogenetic genes. *Trends Mol Med* 2011; 17(5): 244–51.
 - 23- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu T, Baker C et al. A Copy Number Variation Morbidity Map of Developmental Delay. *Nat Genet* 2011; 43(9): 838-46.
 - 24- Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA, Kaul J, Morrison VA, Pertz LM, et al. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genetics* 2006; 37(7): 727-32.
 - 25- Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A, et al. Phenotypic Heterogeneity of Genomic Disorders and Rare Copy Number Variants. *N Engl J Med* 2012; 14 (4): 1321-31.
 - 26- Mefford H. CNVs in Epilepsy. *Curr Genet Med Rep* 2014; 2:162-7.
 - 27- Mu XJ, Lu ZJ, Kong Y, Lam HKL, Gerstein MB. Analysis of genomic variation in non-coding elements using population-scale sequencing data from the 1000 Genomes Project. *Nucleic Acids Research* 2011; 39 (16): 7058-76.
 - 28- Sobreira N, Gnanakkan V, Walsh M, Marosy B, Wohler E, Thomas G, et al. Characterization of complex chromosomal rearrangements by targeted capture and next-generation sequencing. *Genome Research* 2011; 21:1720-7.
 - 29- Mills RY, Walter K, Stewart C, Handsaker RE, Alkan C, Abyzov A, et al. Mapping copy number variation by population scale genome sequencing. *Nature* 2011; 470(7332): 59–65.
 - 30- Qiao Y, Badduke Ch, Mercier E, Lewis S, Pavlidis P, Rajcan-Separovic E. miRNA and miRNA target genes in copy number variations occurring in individuals with intellectual disability. *BMC Genomics* 2013; 14: 544-54.
 - 31- Ritz A, Paris P, Ittmann M, Collins C, Raphael B. Detection of recurrent rearrangement breakpoints from copy number data. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 114-130.
 - 32- Gersen SL, Keagle MB. *The Principles of Clinical Cytogenetics.* 3th Ed. New York: Springer Science; 2013.
 - 33- Moreno-De-Luca D, Moreno-De-Luca A, Cubells J, Sanders S. Cross-Disorder comparison of four neurophysiatric CNV Loci. *Curr Genet Med Rep* 2014; 2: 151-61.
 - 34- Utami KH, Hillmer AM, Aksoy I, Chew IGY, Teo ASM, Zhang Z, et al. Detection of Chromosomal Breakpoints in Patients with Developmental Delay and Speech Disorders. *PLOS ONE* 2014; 9: 3-13.
 - 35- Qiao Y, Mercier E, Dastan J, Hurlburt J, McGillivray B, Chudley AE, et al. Copy number variants (CNVs) analysis in a deeply phenotyped cohort of individuals with intellectual disability (ID). *BMC Med Genet.* 2014; 15:82-93.
 - 36- Stephanie M. Ware Copy Number Variation in Congenital Heart Defects. *Curr Genet Med Rep* 2014; 2:168-178.