XV Simposio de Investigación Genética Médica

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN: MECANISMOS DE GANANCIAS DE FUNCIÓN EN LA VÍA RAS-MAPK

Carrillo Cervera Matías, Rodríguez Pérez Ricardo Arturo, Vera Chan Sofía Gabriela

Palabras clave: Síndrome de Noonan, RASopatías, Correlación genotipo-fenotipo, Ganancia de función

Universidad Marista de Mérida, México

A.- INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Noonan representa un trastorno genético multisistémico de herencia autosómica dominante y constituye la entidad más prevalente dentro del grupo de las RASopatías en la práctica clínica pediátrica y médica[1]. Su etiología molecular se debe a la presencia de mutaciones germinales de tipo ganancia de función en diversos componentes génicos que codifican para la cascada de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (RAS-MAPK), una vía intracelular fundamental para la regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular durante la organogénesis embrionaria[1,2]. Estas alteraciones genéticas impiden el estado normal de autoinhibición de las proteínas involucradas, provocando una hiperactivación constitutiva de la vía que interfiere con el desarrollo tisular y se traduce en una amplia heterogeneidad clínica caracterizada por cardiopatías congénitas, retraso del crecimiento estatural, dismorfia facial característica y alteraciones del desarrollo somático[1,2].

B.- OBJETIVO.

Describir la correlación genotipo-fenotipo entre las variantes genéticas con ganancia de función en la vía RAS-MAPK y las principales manifestaciones clínicas observadas en pacientes con Síndrome de Noonan.

C.- MÉTODOS.

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva basada en la búsqueda estructurada de artículos de revisión, reportes de caso y series de casos en seres humanos publicados en los últimos 10 años en las bases de datos PubMed, SciELO y EBSCO. Se emplearon los términos clave: Noonan syndrome AND Ras AND Gain of function mutation. Se excluyeron investigaciones in vitro, modelos animales y estudios con diagnósticos alternativos.

D.

a literatura analizada confirma que el gen PTPN11 representa la causa molecular más frecuente (~50%), relacionándose predominantemente con la presencia de Estenosis Valvular Pulmonar (>60%), talla baja marcada por resistencia periférica a la hormona de crecimiento y diátesis hemorrágica por deficiencias de factores de coagulación[1,3]. En contraste, las variantes en los genes RAF1 (5-10%) y RIT1 (~5%) muestran una alta predilección por el desarrollo de Miocardiopatía Hipertrófica, manifestándose en más del 80% de los pacientes portadores de mutaciones en RAF1[3]. Por su parte, el gen SOS1 (10-15%) se vincula a un crecimiento estatural y desarrollo cognitivo relativamente preservados, pero presenta un compromiso ectodérmico predominante caracterizado por queratosis pilaris y cabello ensortijado[3].

E.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Se concluye que existe una clara correlación genotipo-fenotipo en el Síndrome de Noonan. Aunque la sobreactivación constante de la vía RAS-MAPK constituye el mecanismo fisiopatológico común, la proteína específica alterada determina el perfil de riesgo cardiovascular y las manifestaciones somáticas. La identificación de la mutación molecular en la práctica clínica es indispensable para guiar el tamizaje cardiológico oportuno, establecer esquemas de seguimiento multidisciplinario preventivo, brindar un adecuado consejo genético a las familias y sentar las bases de la medicina de precisión[1,2].

E.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Roberts AE, Allanson J, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013;381(9863):333-342.
2. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: Dysregulated RAS-MAPK signaling. Hum Mol Genet. 2011;20(R2):R211-R217.
3. Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal transduction: RASopathies and PTPN11 mutations. Ann N Y Acad Sci. 2010;1214:99-121.