XV Simposio de Investigación Genética Médica

ANÁLISIS GÉNOTIPO-FENOTIPO DE PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Víctor Manuel Beltrán Heredia, Fernando Butrón Quintal, Patricio Dula Traconis, Jean Carlos García Acosta

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, *COL1A1 y COL1A2,* haploinsuficiencia, efecto dominante negativo,

INTRODUCCIÓN: La osteogénesis imperfecta (OI) es una displasia esquelética caracterizada por fragilidad ósea y masa ósea reducida. Cerca del 90% de los casos se deben a variantes en COL1A1 y COL1A2, divididas en cuantitativas (haploinsuficiencia) y cualitativas (efecto dominante negativo). Las cuantitativas suelen asociarse a fenotipos leves (Sillence tipo I), mientras que las cualitativas incorporan cadenas anómalas a la triple hélice, provocando cuadros de moderados a letales (tipos II a IV).

OBJETIVO: Analizar la evidencia científica publicada sobre la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con osteogénesis imperfecta, comparando la severidad clínica entre variantes cualitativas estructurales y variantes cuantitativas en los genes COL1A1 y COL1A2

MÉTODOS: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en PubMed y SciELO / Elsevier Tras identificar 363 registros y cribar 62 textos completos, se seleccionaron seis estudios primarios clave para la extracción y síntesis comparativa de datos clínicos y genéticos entre cohortes.

RESULTADOS: Las variantes por haploinsuficiencia predominaron en COL1A1 , mientras que en COL1A2 predominaron las variantes cualitativas. La sustitución de glicina fue la alteración más común. Clínicamente, la haploinsuficiencia se asoció a fenotipos leves (Sillence tipo I) [1,2]. En contraste, las variantes cualitativas causaron fenotipos moderados a severos (tipos II a IV) [2,3]. La severidad dependió del gen afectado y de la posición espacial de la alteración: las sustituciones próximas al extremo C-terminal concentraron la mayor gravedad y letalidad perinatal [1,3]

DISCUCIÓN Y CONCLUSIONES: La haploinsuficiencia preserva un 50% de colágeno estructuralmente normal y mantiene funcional la matriz osteoide, mientras que el efecto dominante negativo interrumpe la fibrilogénesis I [1,2]. Aunque el diseño observacional y muestras reducidas impiden una predicción absoluta, identificar el locus, mecanismo y posición de la variante es clave para estratificar el pronóstico clínico [1,3]

Referencias:

1. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):1657-1671.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101-116.
3. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-1481.