

Integración de la Bioinformática en la caracterización Clínica y Genómica de Retinitis Pigmentosa, Síndrome de Noonan y Síndrome de Retraso Mental Martin-Probs, en un mismo individuo. Reporte de un Caso

Integration of Bioinformatics in the Clinical and Genomic Characterization of Retinitis Pigmentosa, Noonan Syndrome and Martin-Probs Mental Retardation Syndrome, in the Same Individual. Case report

Lina Johanna Moreno-Giraldo^{*1,2,3,4}; Daniela Arturo-Terranova,^{2,4}; José María Satizábal-Soto^{1,2,4}

1. Facultad de Salud, Programa Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali – Colombia.
2. Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali – Colombia.
3. Facultad de Salud, Programa Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Cali – Colombia.
4. Grupo de Investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019

Recibido: Febrero 16 de 2020

Aceptado: Mayo 4 de 2020

*Correspondencia del autor: Lina Johanna Moreno-Giraldo
E-mail: linajohannamoreno@yahoo.es

Resumen

Introducción: El avance en las técnicas bioinformáticas ha permitido realizar acercamientos y mejoras en los diagnósticos clínicos, correlacionando genotipo – fenotipo y permitiendo el acercamiento a una terapia personalizada. **Objetivo:** Realizar mediante técnicas bioinformáticas, la caracterización molecular y de expresión génica de una paciente con manifestaciones clínicas (dismorfias, retraso en el desarrollo) de una enfermedad compleja (poligénica). **Materiales y métodos:** Se realizó la secuenciación de exoma completo a partir de una muestra de sangre periférica. Se analizaron los datos obtenidos mediante análisis in-silico, utilizando programas como SIFT, Mutation Tester, UMD y Provean, para determinar la significancia clínica de variantes encontradas; además se usó programa GeneMania para determinar las interacciones génicas. **Resultados:** Se encontraron 3 variantes en los genes SEMA4A, PTPN11 y RAB40A, asociados a Retinitis pigmentosa 35, Síndrome de Noonan y Síndrome de retraso mental Martin-Probs, respectivamente; encontrando según los softwares predictores, en el primer caso un significado clínico aparentemente benigno, y en los dos últimos genes un significado clínico patogénico. El análisis de redes génicas reveló alteraciones en funciones biológicas como la señalización mediada por fosfatidilinositol, respuesta al factor del crecimiento fibroblástico, vía de señalización de neutrofina y la morfogénesis de vasos sanguíneo que permitieron explicar gran parte de la sintomatología observada. **Conclusión:** El análisis personalizado de las patologías complejas mediante el uso de la clínica, herramientas genómicas y bioinformáticas han permitido un avance significativo en las técnicas para el procesamiento y análisis de datos, beneficiando los estudios científicos que permiten el acercamiento a un correcto diagnóstico y adecuada consejería genética.

Palabras clave: Enfermedades Complejas, Bioinformática, Genómica, Redes génicas (*MeSH*).

Abstract

Introduction: Advances in bioinformatics techniques have allowed approaches and improvements in clinical diagnoses, correlating genotype - phenotype and allowing the approach to personalized therapy. **Objective:** In order to perform the molecular characterization and gene expression in a patient with complex clinical manifestations through bioinformatics techniques, complete exome sequencing was performed by a peripheral blood sample to a woman with facial dysmorphisms and developmental disorders. **Material and methods:** We analyzed the data obtained by in-silico analysis, using programs such as SIFT, Mutation Tester, UMD and Provean, to determine the clinical significance of the found variants and GeneMania program was used to determine gene interactions. **Results:** 3 variants were found in the genes SEMA4A, PTPN11 and RAB40A, associated with Retinitis pigmentosa 35, Noonan Syndrome and Mental Retardation Syndrome Martin-Probs, respectively; according to the predictive softwares, in the first case an apparently benign clinical meaning, and in the last two genes a clinical pathogenic meaning. The analysis of gene networks revealed alterations in biological functions such as signaling mediated by phosphatidylinositol, response to the fibroblastic growth factor, neutrophin signaling pathway and blood vessel morphogenesis that allowed us to explain a large part of the observed symptomatology. **Conclusion:** The personalized analysis of complex pathologies through the use of clinical, genomic and bioinformatic tools has allowed a significant advance in techniques for processing and analyzing data, benefiting scientific studies that allow the approach to a correct diagnosis and adequate genetic counseling.

Keywords: Bioinformatics, Complex Diseases, Gene networks, Genomics, (*MeSH*).

Introducción

El estudio de las enfermedades genéticas se ha potenciado con el desarrollo de nuevas y diversas tecnologías, las cuales permiten avanzar en el conocimiento del desarrollo global de diversos procesos biológicos (1), el entendimiento de la patogenicidad o benignidad de las variantes identificadas, su integración en bases de datos y su correlación genotipo-fenotipo (2).

El conocimiento de la relación de correspondencia entre variaciones de la secuencia de ADN y la susceptibilidad a enfermedades ha abierto el camino para estudiar las mejoras en el diagnóstico, prevención y tratamiento. En el caso de las enfermedades monogénicas, realizar una relación genotipo-fenotipo ha sido aparentemente simple, ya que el genotipo mutante es conocido por ser el responsable de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de las enfermedades, dicha relación es muy difícil de caracterizar debido a que la enfermedad es el resultado de una interacción compleja de factores genéticos (3). El número de enfermedades de naturaleza poligenética ha ido en aumento, razón por la cual se ha conferido una mayor importancia al resultado de la interacción genética que a la función de cada gen por separado.

Hoy en día, el análisis del genoma completo, y especialmente de su parte codificante, el exoma, se ha convertido en una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de diversas enfermedades genéticas poco frecuentes, con una manifestación clínica compleja. Las secuencias obtenidas en estos análisis son comparadas con unas de referencia y los cambios identificados se determinan mediante el uso de técnicas bioinformáticas que permiten reconocer cuáles cambios podrían ser relevantes y de importancia en la patología que presenta el individuo (2,3). Entre las técnicas que actualmente sirven de apoyo al diagnóstico clínico, se encuentra el estudio redes de expresión génica (4), donde es posible visualizar, no solo la expresión de diferentes genes, sino también realizar un análisis más completo, teniendo en cuenta las interacciones proteicas de éstos (5), llegando a una correlación entre el genotipo alterado y el fenotipo visible. Además, el avance en el uso de otros softwares bioinformáticos tales como *SIFT*, *PolyPhen*, *MutationTaster*, *etc.*, ha permitido a los investigadores, calcular puntuaciones de predicción de la patogenicidad o benignidad de los posibles cambios observados, sugiriendo de esta manera el significado clínico de las variantes encontradas (6).

Teniendo en cuenta que el avance en las técnicas bioinformáticas permite realizar acercamientos y mejoras en los diagnósticos, correlacionando genotipo – fenotipo y permitiendo el acercamiento a una terapia personalizada, el objetivo de este trabajo fue realizar la caracterización molecular y de expresión génica en una paciente con diversas patologías, con una manifestación clínica compleja mediante técnicas bioinformáticas.

Materiales y métodos

Presentación Clínica. Paciente de género femenino con resultados de examen físico que arroja dismorfia facial caracterizado por puente nasal plano y deprimido, estatura baja, maloclusión e hipoplasia dental; trastorno en el desarrollo de funciones cerebrales superiores “lenguaje y praxias”, trastorno en el desarrollo de los dispositivos básicos del aprendizaje “memoria y atención” e “inflexibilidad cognitiva”, anomalías cardíacas, antecedentes de anemia, enfermedad de Kawasaki y neumonía complicada por absceso pulmonar.

Pruebas moleculares. La paciente presentaba previa secuenciación de exoma completo mediante la extracción de ADN de sangre venosa periférica, utilizando la tecnología Illumina. Todas las regiones seleccionadas tenían una profundidad mayor o igual a 32.3× y un umbral mínimo de confianza de mapeo de Q30 con una lectura total de 23,434,732 bibliotecas Nextera tm Illumina. Las lecturas fueron alineadas contra la secuencia de referencia (GRCh37). Las variantes reportadas en el exoma fueron identificadas e interpretadas por medio de análisis in-silico.

Análisis in-silico. Para la investigación bioinformática de datos de referencia se utilizaron diferentes bases de datos como ClinVar e información del Instituto Europeo de Bioinformática, el Centro Nacional de Biotecnología (NCBI) (EMBL-EBI). Para analizar las variantes reportadas se utilizaron los Softwares SIFT, Mutation Taster (7), Provean (8) y el predictor UMD (9), los cuales sirvieron como herramientas in-silico. Basándose en la homología de la secuencia y las propiedades físicas de los aminoácidos, SIFT predice si una sustitución de aminoácidos afecta la función de la proteína, Mutation Taster predice las variantes como la causa de la enfermedad teniendo una probabilidad de 0.999, PROVEAN predice si una sustitución de aminoácidos tiene un impacto en la función biológica de una proteína y el predictor UMD proporciona un enfoque combinatorio, para identificar posibles variaciones patógenas asociando datos como localización dentro de la proteína,

conservación, propiedades bioquímicas de los residuos mutantes y de tipo salvaje, y el impacto potencial de la variación en el ARNm.

Análisis de interacción génica. Para la construcción la red de interacciones (tipo coexpresión, interacciones físicas, predicciones y dominios de proteína compartidos) de las variantes génicas encontradas en la secuenciación exómica se utilizó el complemento GeneMania (10) el cual usa el principio de redes de peso (*weight networks*) para ponderar las predicciones y calcular el coeficiente de correlación de Pearson para cada par de genes. La información sobre la ontología del gen – categorías GO- de procesos biológicos estadísticamente destacados para los genes asociados, fue extraída de la red utilizando el programa Gene Ontology Browser (11).

Aspectos bioéticos. Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM); el nivel de esta investigación se ha categorizado como riesgo mínimo, ya que presenta un riesgo muy bajo de daño físico al participante al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de resultados.

- Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.
- Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y se obtuvo el respectivo consentimiento y asentimiento informado para el procesamiento de muestras y uso de datos de forma confidencial por parte del representante legal del paciente.

Resultados

Se encontraron múltiples variantes de significado clínico benigno y 3 variantes distribuidas en los cromosomas 1, 12 y X que podrían explicar el fenotipo encontrado en la paciente (Tabla 1). Se identificó la variante c.2138G>A, de tipo missense el cual cambia una Arginina por una glutamina en la posición 713 (p.R713Q); esta variante se encontró afectando al gen SEM4A el cual se ubicada en el cromosoma 1. Se informó que el gen SEMA4A codifica a un miembro de la familia se-

maforina de proteínas solubles y transmembrana. Las semaforinas están involucradas en numerosas funciones, incluida la guía del axón, la morfogénesis, la carcinogénesis y la inmunomodulación. Las mutaciones en este gen están asociadas con enfermedades degenerativas de la retina, incluida la retinitis pigmentosa tipo 35 (RP35). Al realizar el análisis bioinformático por tecnología in-silico se encontró una predicción de patogenicidad en 1 de los 4 softwares utilizados. Así mismo, según los cuatro predictores bioinformáticos, se encontró una variante clasificada como patogénica en el gen PTPN11, miembro fundador de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP) que catalizan la hidrólisis de los monoésteres de fosfato específicamente en los residuos de tirosina; la variante encontrada (c.922 A>G) genera un cambio de Asparagina por Ácido aspártico en la posición 308, se ubica en el cromosoma 12 y se ha asociado fuertemente con el síndrome de Noonan. Finalmente, en el gen RAB40AL, que codifica una proteína Ras mitocondrial, se reportó la variante c.176A>G que causa un reemplazo del ácido aspártico por glicina el codón 59 (p.D59G); las variantes en este gen se ubican en el cromosoma X y se han asociado con síndrome de retardo mental Martin-Probst. Al realizar el análisis genómico-Bioinformático se determinó que la presencia de este cambio tiene una significancia clínica posiblemente patogénica.

Tabla 1. Análisis in-silico en variantes encontradas por secuenciación exómica

Gen	Posición	Mutación	Cambio de aminoácido	Patología asociada	Clinvar	SIFT	UMD Predictor	Provean	Mutation Taster
SE-MA4A	1:156146640	c.2138G>A	p.Arg713Gln	Retinitis Pigmentosa 35	rs41265017	Afecta la función de la proteína	Probable benigna	Neutral	Probable benigna
PTPN11	12:112915523	c.922A>G	p.Asn308Asp	Síndrome de Noonan 1	rs28933386	Afecta la función de la proteína	Patogénica	Patogénica	Patogénica
RA-B40AL	X:102192422	c.176A>G	p.Asp59Gly	Síndrome de retardo Mental Martin-Probst	Rs134606134	Afecta la función de la proteína	Probable Patogénica	Probable Patogénica	Probable Patogénica

Adicionalmente, buscando determinar interacciones entre los genes afectados que permitan encontrar una relación genotipo-fenotipo, facilitando el entendimiento del caso clínico, se construyó la red de interacción génica (Figura 1); En esta red se logró observar que los tres genes implicados en las patologías clínicas de la paciente se encontraron según el análisis con GeneMania, interactuando entre ellos y a su vez con otros 19 genes, teniendo diferentes niveles de interacción física y genética, co-expresión y rutas metabólicas. De esta manera se hizo posible visualizar la interacción entre los diversos genes, lo cual permite el conocimiento y entendimiento de la existencia de enfermedades complejas asociadas a causas poligénicas.

Los genes destacados por su alta expresión fueron PLXND1, FLT1 y PLXNB2. También, entre los genes con menor expresión se encontraron GAB1, GAB 2, LILRB4, GRB7 y PDGFRB. El gen SEMA4A presentó asociación con 6 genes diferentes, teniendo con 4 de ellos (PLXNB1, PLXNB2, PLXND1, PLXNB3) una alta interacción. El gen RAB40L tuvo una ligera y única interacción con el gen LILRB4, el cual tiene interacciones directas con CTLA4 que a su vez envía señales PTPN11. Finalmente, este último gen PTPN11, fue el que más interacciones génicas reportó (15), siendo las asociaciones con ANGPT1 y UNC5C las más fuertes en cuanto al porcentaje de interacción.

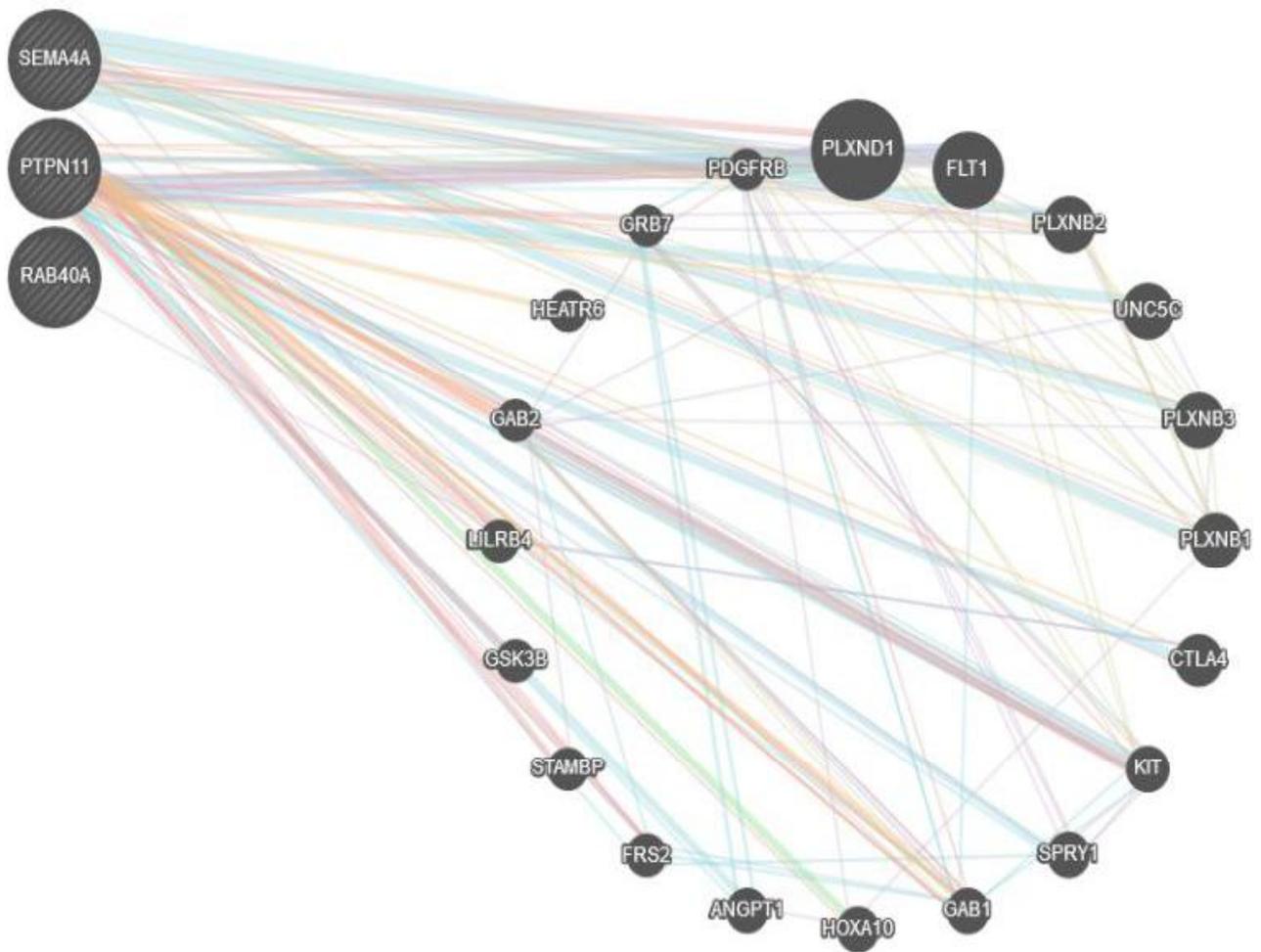


Figura 1. Red de interacción entre genes SEMA4, PTPN11 y RAB40AL usando GeneMania. [Fuente: Autores utilizando el programa GeneMania]

Las categorías GO para procesos biológicos de los genes encontrados (SEMA4A, PTPN11 y RAB40AL) integrando los genes adicionales encontrados en la red génica, se presentan en la tabla 2; esta búsqueda se realizó con el objetivo de relacionar funciones génicas asociadas, que permitieran comprender desde el punto de vista molecular el fenotipo complejo de la paciente en cuestión.

Se mostraron las primeras 24 categorías ontológicas con su respectivo GO-ID y p-valor correspondiente a procesos biológicos estadísticamente más representativos de la red. Se destacó la señalización mediada por fosfatidilinositol, las vías de señalización del receptor de la superficie celular reguladora de la respuesta inmune, respuesta al factor del crecimiento fibroblástico, vía de señalización de neutrofina y la morfogénesis de vasos sanguíneos.

Tabla 2. Categorías GO para procesos biológicos de genes asociados

GO-ID	Descripción	p-Valor
0048015	Señalización mediada por fosfatidilinositol	2.25e-11
0048017	Señalización mediada por lípido inositol	2.26e-11
007173	Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico	4.01e-7
0038127	Vía de señalización ERBB	4.01e-7
0038095	Vía de señalización del receptor Fc-Epsilon	2.38e-6
002768	Vía de señalización del receptor de la superficie celular reguladora de la respuesta inmune	3.26e-6
0014066	Regulación de la señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa.	7.24e-6
0038093	Vía de señalización del receptor Fc	1.03e-5
0014065	Señal de fosfatidilinositol 3-quinasa	2.73e-5
008543	Vía de señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos	6.24e-5
004344	Respuesta celular al estímulo del factor de crecimiento de fibroblastos.	8.18e-5
0071774	Respuesta al factor de crecimiento de fibroblastos	8.18e-5
0014068	Regulación positiva de la señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa.	1.68e-4
0048011	Vía de señalización del receptor TRK de la neurotrofina	6.77e-4
0038179	Vía de señalización de neurotrofina	6.81e-4
0071526	Vía de señalización de semaforina-plexina	8.09e-4
0050900	Migración de leucocitos	4.85e-3
0048514	Morfogénesis de vasos sanguíneos	2.99e-2
0072012	Desarrollo de la vasculatura glomerular	4.18e-2
008360	Regulación de la forma celular	4.18e-2
0040017	Regulación positiva de locomoción	4.18e-2
0061437	Desarrollo vascular del sistema renal	4.18e-2
002521	Diferenciación de leucocitos	5.03e-2
001525	Angiogénesis	5.94e-2

Discusión

Los resultados obtenidos en el análisis molecular permitieron relacionar las manifestaciones clínicas de la paciente con tres patologías específicas: Retinitis pigmentosa 35, Síndrome de Noonan y Síndrome de retardo mental Martin-Probst.

En el primer caso, la retinitis pigmentosa es un trastorno genético que está presente en aproximadamente 1:4000 individuos, aunque en algunos casos se han reportado frecuencias más altas como en poblaciones asiáticas (1:930 en el sur de la india) (12) y en China (1:1000) (13). Esta enfermedad se caracteriza por depósitos de pigmento retiniano visibles en el examen ocular y la pérdida primaria de células fotorreceptoras de bastones, seguida de la pérdida secundaria de fotorreceptores de conos. A medida que su condición progresa, pierden su campo visual periférico y, finalmente, también su visión central (13,14). Específicamente, la Retinitis pigmentosa 35 (RP35), está relacionada con la retinitis pigmentosa y el cáncer de células pequeñas del pulmón. Uno de los genes más importantes asociado con la Retinitis Pigmentosa 35 es SEMA4A (Semaforin 4A), el cual desempeña un papel importante en la señalización célula-célula, es requerido para la diferenciación y migración normal de las células neuronales durante la corticogénesis cerebral y para el desarrollo cerebral embrionario normal (14).

Actualmente, se han reportado cerca de 60 variantes diferentes para dicho gen, y uno de los cambios más estudiados ha sido Arg713Gln, debido a su frecuencia en diferentes poblaciones alrededor del mundo. Los estudios han reportado que tener esta variante no es suficiente para causar retinitis pigmentosa autosómica recesiva u autosómica dominante y que es poco probable que sea patógena (15). Para el presente trabajado, no se encontraron signos ni síntomas clínicos en la paciente, asociados a retinitis pigmentosa, aun cuando presenta una variante en el

gen SEMA4A. Los Softwares usados mostraron significados clínicos diferentes: 2 predictores determinaron la variante como probablemente benigna, uno como neutral y uno reporta que podría afectar la función normal de la proteína, sin embargo, al igual que lo reportado en la literatura en conjunto no se asocia con una patogenicidad especificada.

También se encontró una variante asociada al síndrome de Noonan; esta enfermedad se caracteriza por talla baja, dismorfias faciales y un amplio espectro de defectos cardíacos presentes al nacimiento (16). Las dismorfias faciales consisten en frente amplia, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas descendentes, paladar alto y arqueado y orejas malrotadas. En varones es común la criptorquidia. Las anomalías cardíacas están presentes hasta en 90% de los pacientes, siendo las más comunes estenosis pulmonar y cardiopatías hipertróficas. Este síndrome aparece en uno de cada 1.000-2.500 recién nacidos y tiene un carácter autosómico dominante. El diagnóstico se realiza clínicamente, aunque esto puede ser muy difícil debido a que se presenta una gran variabilidad en la expresión fenotípica, razón por la que actualmente los estudios moleculares están complementando la información para reconocer dicha variabilidad (17).

El 50% de los casos de síndrome de Noonan se explican por genes implicados en las vías RAS-MAKP, también llamadas RAS-opatías, una clase de trastornos del desarrollo causado por mutaciones de la línea germinal en genes que codifican componentes de la vía de la proteína quinasa. Estas vías participan desde la embriogénesis hasta la homeostasis celular específica del tejido en el adulto. Por tanto, no es raro que mutaciones de la línea germinal puedan tener un profundo efecto perjudicial sobre el desarrollo, además de una amplia posibilidad de desarrollar tumores (17,18). El otro 50% de los casos clínicos, se explica por mutaciones en el gen PTPN11, que codifica la proteína tirosina fosfataza SHP-2 (19). Las mutaciones en este gen se pueden asociar en un 30% a discapacidad intelectual usualmente leve y en 10-25% a alteraciones auditivas. Se ha reportado una relación genotipo: fenotipo cuando está presente la mutación en PTPN11, ya que estos pacientes presentan estenosis pulmonar a diferencia de los pacientes sin mutaciones en PTPN11 (16). Diferentes estudios han encontrado que la variante más frecuentemente observada es la transición A>G (Exon 8) presente en el nucleótido 922, lo que produce la sustitución de aspartato en lugar de asparagina en el aminoácido 30

(18, 19), esta variante está asociada actualmente con patogenicidad (20), y permite, en el caso del presente trabajo explicar el fenotipo de la paciente asociada con estatura baja, maloclusión e hipoplasia dental, trastorno en el neurodesarrollo y anomalías cardíacas, corroborando su relación con la variante encontrada.

Por último, se encontró una variante en el gen RAB40AL asociada al síndrome de Martin-Probst, enfermedad reportada por primera vez en el año 2000, la cual se caracteriza por pérdida auditiva neurosensorial progresiva, deterioro cognitivo, dimorfismo facial y otras características variables, transmitidas por la herencia recesiva aparente ligada a X. Hasta el momento, se tienen pocas variantes encontradas en el gen, sin embargo, se ha reportado patogenicidad de la variante p.Asp59Gly, debido a que produce inestabilidad de la proteína RAB40AL y altera su localización citoplásmica (21). Esta es la mutación causal en la paciente y no un polimorfismo raro no relacionado, dada la similitud del fenotipo y los otros estudios funcionales realizados. Como RAB40AL codifica para una de las proteínas RAS, una mutación en este gen podría conllevar al desarrollo de características similares a las de otras RAS-opatías, tales como el síndrome de Noonan, afecciones con cierta tendencia a desarrollar tumores. Sin embargo, debido a que cada uno de los síndromes se debe a mutaciones en genes específicos afectados y variantes distintas dentro de ese gen, cada uno podría tener características fenotípicas únicas (21,22).

Finalmente, las categorías GO extraídas de la interacción génica observada en la red permite explicar en gran parte la sintomatología clínica; ya que la paciente presentó anomalías cardíacas, reporte anterior de enfermedad de Kawasaki (vasculitis) y alteraciones hematológicas. Algunos de los genes que interactúan con PTP11, con alta interacción como FLT1 o baja interacción PLXND1, PDGFRB, ANGPT1 están relacionados directamente con procesos biológicos como la morfogénesis de vasos sanguíneos, angiogénesis y disrupción de la homeostasis vascular lo que permite explicar las afecciones reportadas; así mismo, otros genes con baja interacción que se relacionaron también con PTP11 como FRS2, KIT, GAB1, están relacionados con factores de crecimiento de fibroblásticos, los cuales son fundamentales para la formación de la red de células interconectadas que se distribuyen entre el colágeno endomisial que rodea a los cardiomiocitos (23). De otro lado, la interacción entre genes como FRS2, GAB1, GAB2, KIT, PDGFRB y GSK3B asociados a la señal

lización de neurotrofina, permiten explicar el trastorno en el desarrollo de las funciones cerebrales, los problemas en el lenguaje y aprendizaje, ya que los factores de crecimiento y señalización de neurotrofinas promueven la supervivencia, el desarrollo y la función de las neuronas, permitiendo señalar células para que sobrevivan, se diferencien o crezcan.

El uso de software predictivos resulta útil en la interpretación de las variantes y su significancia, el estudio de

interacciones génicas implicadas en diversos procesos fisiopatológicos y la asociación del fenotipo con respecto al genotipo, permite un diagnóstico personalizado y el conocimiento de la etiología de las enfermedades complejas.

Conflicto de intereses y financiación.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. El presente trabajo tuvo recursos propios de financiación.

Referencias

1. López Aparicio L, Santiesteban-Toca C, Giráldez Rojo R. Inferencia de redes de asociación de genes empleando algoritmos genéticos y topología de grafos. *Rev cuba cienc informat.* 2017; 11(3): 21-35.
2. Santillán-Garzón S, Diego-Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Carbonero L, Valero-Hervás et al. Diagnóstico Molecular de Enfermedades genéticas: Del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. *Rev Med Clin Las Condes.* 2015; 26(4): 458-469.
3. Costa L, Argibay P. Metodología de la investigación avanzada: introducción al estudio de los sistemas complejos y sus aplicaciones. Parte VII: Estudios de interacción de genes (epistasia y aprendizaje automático). *Rev. Hosp. Ital. B.Aires* 2014; 34(1): 27-30.
4. Dameron O, Bettembourg C, Le Meur N. Measuring the Evolution of Ontology Complexity: The Gene Ontology Case Study. *PLoS ONE.* 2013; 8 (10): 1-18
5. Rodríguez A, Satizabal JM, Sánchez A, Montoya J, García-Vallejo F. Complejidad y construcción de una red de genes asociados a preeclampsia. *Rev. Asoc. Col. Cienc (Col.).* 2014; 26:38-48
6. Genetaq. Bioinformática para no iniciados: Capítulo V. 2016 [Internet]. [Consultado 12 Marzo 2019]. Disponible en: <http://genetaq.com/es/blog/bioinformatica-para-no-iniciados-capitulo-v>
7. <http://mutationtaster.org/>
8. <http://provean.jcvi.org/index.php>
9. <http://umdpredictor.eu/>,
10. <https://genemania.org/>
11. http://www.informatics.jax.org/vocab/gene_ontology/GO:0008150).
12. Sen P, Bhargava A, George R, Ve Ramesh S, Hemamalini A, Prema R, G, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in South Indian population aged above 40 years. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15: 279-281.
13. Xu L, Hu L, Ma K, Li J, Jonas JB. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol.* 2006, 16: 865-866.
14. MalaCards. Retinitis pigmentosa 35. 2017. Disponible en: https://www.malacards.org/card/retinitis_pigmentosa_35
15. Bryant L, Lozynska O, Han G, Morgan JIW, Gai X, Maguire A. et al. On Variants and disease-causing mutations: Case studies of SEMA4A variant identified in inherited blindness. *Ophthalmic Genet.* 2018; 39(1): 144-146.
16. Gonzales-Huerta N, Gonzales- Huerta LM, Rivera-Vega M, Mendoza E, Marquez L, Cuevas S. Análisis molecular del gen PTPN11 en el síndrome de Noonan. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2008; 71 (3): 141-145
17. Lloreda- García JM, Martínez Aedo MJ, Tartaglia M, López-Siguero JP. Síndrome de Noonan por mutación en el gen PTPN11. *An pediatr.* 2006;65(6):525-651
18. Tidyman WE, Rauen KA. Expansion of the RASopathies. *Curr Genet Med Rep.* 2016;4(3):57-64.
19. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat D, Van Der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan Syndrome: Molecular Spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(6):1555-63.

20. Clinvar. rs28933386. 2017 [Internet]. [Consultado 12 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/13326/>
21. Martin D, Probst F, Camper S, Petty E. Characterization and genetic mapping of a new X linked deafness syndrome. *BMJ Journals*. 2000; 37:836-841
22. Probst F, Hedera P, Sclafani A, Pompei M, Neri G, Tyson J et al. Skewed X-Inactivation in carriers establishes linkage in an X-linked deafness-mental retardation syndrome. *Am J Med Genet*. 2004; 131(A):209.212
23. Wang W, Xu S, Yin M, Jin ZG. Essential roles of Gab1 tyrosine phosphorylation in growth factor-mediated signaling and angiogenesis. *Int J Cardiol*. 2014; 181:180-4.