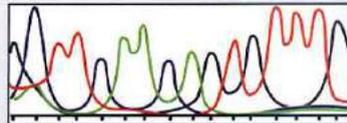
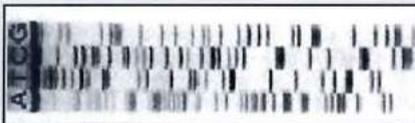
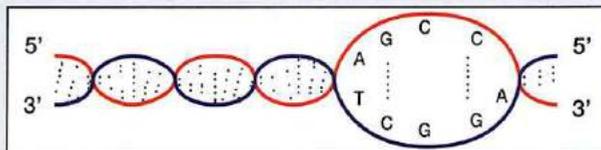
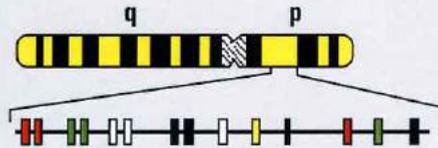




GENÉTICA MOLECULAR EN LA ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y/O DIAGNÓSTICO



GRUPO DE TRABAJO DE GENÉTICA MOLECULAR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

GENÉTICA MOLECULAR EN LA ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y/O DIAGNÓSTICO

GRUPO DE TRABAJO DE GENÉTICA MOLECULAR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Patrocinado por:

PHARMACIA

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Marzo 2001
Depósito Legal: B-23218 - 2001

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	5
INTRODUCCIÓN	7
A.- CENTROS DE TRABAJO	9
B.- DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS	11
1.- Suprarrenal	13
2.- Gónadas	13
3.- Crecimiento - Adenohipófisis	14
4.- Neurohipófisis	14
5.- Páncreas	14
6.- Tiroides	14
7.- Metabolismo Fosfocálcico	15
8.- Hiperlipemias	15
9.- Otros	16
C.- DIAGNÓSTICOS POR EJES HORMONALES.....	17
1.- Suprarrenal	19
2.- Gónadas	20
3.- Crecimiento – Adenohipófisis	21
4.- Neurohipófisis	22
5.- Páncreas	23
6.- Tiroides	23
7.- Metabolismo Fosfocálcico	24
8.- Hiperlipemias	25
9.- Otros	25
D.- DIAGNÓSTICOS POR LABORATORIOS	28
1.- Fundación Jiménez Díaz – Madrid	31
2.- Hospital de Basurto - Bilbao	32
3.- Hospital Clínic - Barcelona	33
4.- Hospital Conxo-FINGO - Santiago de Compostela	35
5.- Hospital de Cruces - Barakaldo.....	37
6.- Hospital Gregorio Marañón - Madrid	39
7.- Hospital La Paz - Madrid.....	40
8.- Hospital Miguel Servet - Zaragoza	42
9.- Hospital del Niño Jesús - Madrid	44
10.- Hospital Parc Taulí - Sabadell.....	45
11.- Hospital Sant Joan de Déu - Barcelona	46
12.- Hospital Vall d’Hebron - Barcelona	47
13.- Hospital Virgen Macarena - Sevilla	48
E.- DIRECCIONES DE CENTROS DE TRABAJO	49
F.- MATERIAL PARA ESTUDIOS DE GENÉTICA MOLECULAR Y DATOS DEL PACIENTE ..	55
G.- GRUPO DE TRABAJO DE GENÉTICA MOLECULAR DE LA SEEP.....	63

PRESENTACIÓN

La genética molecular, constituye en los inicios del siglo XXI, un arma de trabajo imprescindible para el diagnóstico de seguridad y el adecuado consejo genético de un conjunto de enfermedades, muchas de ellas objeto de estudio de los endocrinólogos pediátricos.

Es un motivo de satisfacción comprobar como la idea de la anterior Junta Directiva de nuestra Sociedad, ha fructificado en esta publicación que servirá como guía a los miembros de la SEEP, a la hora de planear el estudio de muchos de nuestros niños. Sería deseable que se planificara que los nuevos estudios se realizaran en grupos de trabajo concretos, ya que esto serviría para ahorrar esfuerzos y ganar experiencia y eficacia en estas tecnologías tan sofisticadas.

Quiero agradecer al Grupo de Trabajo de Genética Molecular de la SEEP, sus esfuerzos a la hora de realizar este trabajo y en concreto al Dr. L.Castaño como portavoz de los mismos.

Madrid, Marzo 2001

Dr. R. Gracia Bouthelier

INTRODUCCIÓN

El Grupo de Trabajo de Genética Molecular de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) se propuso como objetivos, el promover y difundir en su medida los conocimientos sobre genética molecular aplicables a la Endocrinología Pediátrica y del Adolescente, tanto a nivel clínico como básico y al mismo tiempo servir como organismo consultivo de la SEEP sobre esta temática.

Se estimó importante elaborar un documento informativo sobre los centros especializados en donde se realizan estudios genéticos de las diferentes enfermedades endocrinas para su difusión entre los miembros de la SEEP.

Este documento que ahora se presenta no pretende ser más que una guía informativa de las actividades que los distintos grupos de trabajo en el área de la genética molecular, y sus características básicas han de ser: el dinamismo para actualizarla en periodos cortos y su exactitud para que sea lo más real posible. En años venideros intentaremos completar estos datos, subsanar posibles errores, perfilar aspectos técnicos y profundizar en fondos bibliográficos. No podemos olvidar, que los estudios genéticos en la mayor parte de los casos no forman parte de las rutinas de los hospitales y aún se realizan sin el apoyo institucional deseado. Debéis tener en cuenta este aspecto cuando la solicitud de alguno de estos estudios no sea seguida de una respuesta totalmente satisfactoria y eficaz.

Aunque hemos tratado de recabar toda la información, pedimos disculpas si existe algún olvido o inexactitud en su elaboración. En ese caso infórmanos para conseguir que la próxima actualización sea más exacta.

Es para nosotros una satisfacción dar a la luz este documento a la espera de que sea de utilidad para todos.

Grupo de Trabajo de Genética Molecular de la SEEP

A.- CENTROS DE TRABAJO

FUNDACIÓN JIMÉNEZ DIAZ	MADRID
HOSPITAL DE BASURTO	BILBAO
HOSPITAL CLÍNIC	BARCELONA
HOSPITAL CONXO - FINGO	SANTIAGO DE COMPOSTELA
HOSPITAL DE CRUCES	BARAKALDO
HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN	MADRID
HOSPITAL LA PAZ	MADRID
HOSPITAL MIGUEL SERVET	ZARAGOZA
HOSPITAL NIÑO JESÚS	MADRID
HOSPITAL PARC TAULÍ	SABADELL
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU	BARCELONA
HOSPITAL VALL D'HEBRON	BARCELONA
HOSPITAL VIRGEN MACARENA	SEVILLA

B.- DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS

1.- SUPRARRENAL

- HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
 - Gen de la 21 hidroxilasa
 - Gen de la 11 β hidroxilasa
 - Gen de la 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa
 - Gen de la 17 α hidroxilasa - 17,20 desmolasa
 - Gen StAR (HSC lipoidea)
- HIPERALDOSTERONISMO
 - Gen de la aldosterona sintasa (CYP11B2)
 - (hipertensión endocrina)
- FEOCROMOCITOMA
 - Proto-oncogén RET
 - Gen Von Hippel Lindau

2.- GÓNADAS

- SÍNDROME DE TURNER
 - Detección del cromosoma "Y"
 - Estudio del gen SHOX
- DISGENESIA GONADAL
 - Detección del cromosoma "Y"
 - Análisis estructural del gen SRY
 - Estudio de micromosiacismos del cromosoma "X"
 - Microdelecciones del cromosoma "Y"
- SÍNDROME DE DENYS-DRASH / SÍNDROME DE FRASIER (DISGENESIA GONADAL Y NEFROPATÍA)
 - Gen WT1
- PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO
 - Déficit de 5 α reductasa
 - Alteración del receptor de los andrógenos
 - Déficit de 17 β deshidrogenasa III
- SÍNDROME DEL CROMOSOMA "X" FRÁGIL

3.- CRECIMIENTO - ADENOHIPÓFISIS

- ACONDROPLASIA / HIPOCONDROPLASIA
Gen FGFR3

- TALLA BAJA
Gen GH1
Gen del receptor de la GH
Gen SHOX-PHOG – Síndrome de Leri-Weill

- DÉFICIT HIPOFISARIO MÚLTIPLE CONGÉNITO
Gen PROP 1
Gen Pit 1
Gen LHX3
Gen HESX1

4.- NEUROHIPÓFISIS

- DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR
Gen de la arginina vasopresina

5.- PÁNCREAS

- INSULINORRESISTENCIA
Gen del receptor de la insulina

- DIABETES TIPO MODY
MODY 2 – Gen de la glucoquinasa
MODY 3 – Gen HNF 1 α
MODY 4 – Gen IPF 1

6.- TIROIDES

- CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES
Proto-oncogén RET

- CÁNCER DE TIROIDES

Detección de diseminación hematógica – ARNm de tiroglobulina

- HIPOTIROIDISMO

Gen del receptor de la TSH

Gen del receptor de la T3 y T4

Gen TTF1

Gen TTF2

Gen PAX 8

Véase apartado 3.- Adenohipófisis: déficit hipofisario múltiple congénito

7.- METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

- ALTERACIONES DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D

- SÍNDROME DE DI GEORGE O VELO-CARDIO-FACIAL

- PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO - Síndrome de McCune Albright
Gen GnaS1

- SÍNDROME DE WILLIAMS

8.- HIPERLIPEMIAS

Gen de la lipoprotein lipasa - LPL

Gen Apo B

Gen Apo E

Gen receptor de la LDL

Gen Apo CII

Gen Apo A1

Gen LCAT

Gen de la lipasa hepática

9.- OTROS

- SÍNDROME DE PRADER-WILLI – SÍNDROME DE ANGELMAN
- NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1 – MEN 1
 - Gen de la menina
- NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 – MEN 2
 - Proto-oncogén RET
- HEMOCROMATOSIS
 - Gen HFE
- HIPERFERRITINEMIA Y CATARATAS
 - Gen de la cadena ligera de la ferritina
- DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT
 - Gen de la miotonin-quinasa
- POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE tipo 1
 - Gen AIRE
- SÍNDROME DE KALLMANN
- SÍNDROME DE DI GEORGE O VELO-CARDIO-FACIAL Y CATCH 22
- DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
 - Gen del receptor de la AVP
- HIPERTENSIÓN ENDOCRINA
 - Gen ECA (enzima conversora de la angiotensina)
 - Gen del angiotensinógeno (polimorfismo M235T)
 - Gen del receptor de la angiotensina II (tipo 1)
 - Proto-oncogén RET (feocromocitoma)
 - Gen Von Hippel Lindau (feocromocitoma)
 - Véase hiperaldosteronismo (1.- Suprarrenal)
- Síndrome de MULLIBREY
 - Gen Mull

C.- DIAGNÓSTICOS POR EJES HORMONALES

1.- SUPRARRENAL

- HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Gen 21 hidroxilasa

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid
E. Monrós	H. Sant Joan de Déu - Barcelona
N. Potau	H. Vall d'Hebron - Barcelona

Gen 11 β hidroxilasa

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. Compostela
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

Gen 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

Gen de la 17 α hidroxilasa - 17,20 desmolasa

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
----------	-----------------------------------

Gen StAR (hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea)

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
-----------	-----------------------

- HIPERALDOSTERONISMO

Gen de la aldosterona sintasa (CYP11B 2) (hipertensión endocrina)

Polimorfismo-344T

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
-----------	-----------------------

Hiperaldosteronismo suprimible con corticoides (entrecruzamiento) CYP11B1-CYP11B2)

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

- FEOCROMOCITOMA (véase OTROS)

2.- GÓNADAS

- DETECCIÓN DEL CROMOSOMA "Y" Y RIESGO A GONADOBLATOMA (SÍNDROME DE TURNER, DISGENESIA GONADAL,)

C. Ramos	F. Jiménez Díaz - Madrid
C. Quinteiro	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza
N. Potau	H. Vall d'Hebron - Barcelona

- SÍNDROME DE TURNER

Gen SHOX

B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

- DISGENESIA GONADAL PURA

Estructura del Gen SRY

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
------------	-----------------------

- DETECCIÓN DE MICROMOSAICISMOS POR MICROSATÉLITES DEL "X"

B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón -Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza

- SÍNDROME DE DENYS-DRASH / SÍNDROME DE FRASIER

Gen WT1

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

- PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

Gen de la 5 α reductasa

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
L. Audí	H. Vall d'Hebron - Barcelona

Gen del receptor de los andrógenos

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
L. Audí	H. Vall d'Hebron - Barcelona

Gen de la 17 β deshidrogenasa III

L. Castaño	H. Cruces Barakaldo
------------	---------------------

- SÍNDROME DEL CROMOSOMA "X" FRÁGIL

C. Ramos	F. Jiménez Díaz - Madrid
I. Tejada	H. Basurto - Bilbao
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza
E. Monrós	H. Sant Joan de Déu - Barcelona
M. Lucas	H. Virgen Macarena - Sevilla

3.- CRECIMIENTO - ADENOHIPÓFISIS

- ACONDROPLASIA / HIPOCONDROPLASIA

Gen FGFR3

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

- TALLA BAJA

Gen GH1

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
C. Quinteiro	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
J. Varela	H. La Paz - Madrid
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid
L. Audí	H. Vall d'Hebron - Barcelona

Gen receptor de la GH

C. Quinteiro	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid

Gen SHOX-PHOX (Síndrome de Leri-Weill)

B. Ezquieta	H. Gregorio Marañón - Madrid
J. Varela	H. La Paz - Madrid

- DÉFICIT HIPOFISARIO MÚLTIPLE CONGÉNITO

Gen PROP1

C. Quinteiro	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid

Gen Pit 1

C. Quinteiro	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid

Gen LHX3

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid

Gen HESX1

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Argente	H. Niño Jesús - Madrid

4.- NEUROHIPÓFISIS

- DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR

Gen de la arginina - vasopresina

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

5.- PÁNCREAS

- INSULINORRESISTENCIA

Gen del receptor de la insulina

N. Potau

H. Vall d'Hebron - Barcelona

- DIABETES TIPO MODY

MODY 2 - Glucoquinasa

J. Oriola

H. Clínic - Barcelona

L. Castaño

H. Cruces - Barakaldo

. Solera

H. La Paz - Madrid

MODY 3 - HNF 1 α

J. Oriola

H. Clínic - Barcelona

L. Castaño

H. Cruces - Barakaldo

J. Solera

H. La Paz - Madrid

MODY 4 - IPF 1

L. Castaño

H. Cruces - Barakaldo

6.- TIROIDES

- CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Proto-oncogén RET

J. Oriola

H. Clínic - Barcelona

L. Loidi

H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

L. Castaño

H. Cruces - Barakaldo

- CÁNCER DE TIROIDES

ARNm de tiroglobulina - detección de diseminación hematogena

L. Loidi

H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

- HIPOTIROIDISMO

Gen del receptor de la TSH

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

Gen del receptor de la T3 y T4

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
-----------	-----------------------

Gen TTF1 (*thyroid transcription factor 1*)

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
------------	-----------------------

Gen TTF2 (*thyroid transcription factor 2*)

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
------------	-----------------------

Gen PAX 8

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
------------	-----------------------

7.- METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

- GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Audí	H. Vall d'Hebron - Barcelona

- SÍNDROME DE DI GEORGE O VELO - CARDIO - FACIAL

C. Ramos	F. Jiménez Díaz - Madrid
F. Barros	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

- PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO / SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT

Gen GnaS1

F. Barros	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

- SÍNDROME DE WILLIAMS

C. Ramos	F. Jiménez Díaz - Madrid
L. Loidi	H. Conx-FINGO - S. de Compostela
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza
M. Guitart	H. Parc Taulí - Sabadell
E. Monrós	H. Sant Joan de Déu - Barcelona

8.- HIPERLIPEMIAS

Gen lipoprotein lipasa (LPL)

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
M. Pocovi	H. Miguel Servet - Zaragoza

Gen APO B

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
M. Pocovi	H. Miguel Servet - Zaragoza

Gen APO E

F. Barros	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
M. Pocovi	H. Miguel Servet - Zaragoza

Gen LDL receptor - Hipercolesterolemias familiar

F. Barros	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
M. Pocovi	H. Miguel Servet - Zaragoza

Genes Apo CII, Apo AI, LCAT, lipasa hepática

M. Pocovi	H. Miguel Servet - Zaragoza
-----------	-----------------------------

9.- OTROS

- SÍNDROME DE PRADER-WILLI / SINDROME DE ANGELMAN

C.Ramos	F. Jiménez Díaz - Madrid
M.Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza
M. Guitart	H. Parc Taulí - Sabadell
E. Monrós	H. Sant Joan de Déu - Barcelona

- NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 1 - MEN 1

Gen de la menina

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

- NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2 - MEN 2

Proto-oncogén RET

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

- FEOCROMOCITOMA

Proto-oncogén RET

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo

Gen Von Hippel Lindau

J. Oriola	H. Clínic - Barcelona
F. Barros	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

- HEMOCROMATOSIS

Gen HFE- Cromosoma 6

L. Loidi	H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Molano	H. La Paz - Madrid
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza

- HIPERFERRITINEMIA Y CATARATAS

Gen de la cadena ligera de la ferritina - Cromosoma 19

L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
------------	-----------------------

- DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13

I. Tejada	H. Basurto - Bilbao
L. Castaño	H. Cruces - Barakaldo
J. Molano	H. La Paz - Madrid
M. Calvo	H. Miguel Servet - Zaragoza
E. Monrós	H. Sant Joan de Déu - Barcelona
M. Lúcas	H. Virgen Macarena - Sevilla

- POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE TIPO 1

Gen AIRE

L. Loidi H. Conxo-FINGO - S. de Compostela

- SÍNDROME DE KALLMANN (por FISH)

M. Calvo H. Miguel Servet - Zaragoza

- SÍNDROME DE DI GEORGE O VELO - CARDIO - FACIAL Y CATCH 22

C. Ramos F. Jiménez Díaz - Madrid
F. Barros H. Conxo-FINGO - S. de Compostela
M. Calvo H. Miguel Servet - Zaragoza

- DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

Gen del receptor de la AVP

J. Oriola H. Clínic - Barcelona

- HIPERTENSIÓN ENDOCRINA

(Véase hiperaldoesteronismo en 1.- Suprarrena)

Gen ECA (enzima convertora de la angiotensina)

Gen del angiotensinógeno (polimorfismo M235T)

Gen del receptor de la angiotensina II (tipo 1)

J. Oriola H. Clínic - Barcelona

- SÍNDROME DE MULLIBREY

Gen Mull

J. Varela H. La Paz - Madrid

D.- DIAGNÓSTICOS POR LABORATORIOS

1.- FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ - MADRID

Servicio: Genética

Persona a contactar:

Dra. C. Ramos / Dra. C. Ayuso

Estudios que se realizan:

- Síndrome Prader Willi / Síndrome Angelman (por técnica FISH)
 - Síndrome Williams
 - Síndrome de Di George / Síndrome Velo-cardio-facial / CATCH 22
- Microdelección 22q11
- Síndrome del cromosoma "X" frágil
 - Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):

Detección de gen SRY

Microdeleciones del cromosoma "Y"

2.- HOSPITAL DE BASURTO - BILBAO

Servicio: Genética

Persona a contactar:

Dra. I. Tejada

Estudios que se realizan:

- Síndrome del cromosoma "X" frágil
- Distrofia miotónica de Steinert
Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13

3.- HOSPITAL CLÍNIC - BARCELONA

Servicio: Laboratorio de Hormonología

Persona a contactar:

Dr. J. Oriola

Estudios que realizan:

- Diabetes insípida central familiar
Gen de la arginina vasopresina
- Diabetes insípida nefrogénica
Gen del receptor de la AVP
- Diabetes
MODY 2 (Gen de la glucoquinasa)
MODY 3 (Gen HNF-1 α)
- Neoplasia endocrina múltiple, tipo 1 - MEN 1
Gen de la menina
- Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2 - MEN 2
Proto-oncogén RET
- Carcinoma medular de tiroides
Proto-oncogén RET
- Feocromocitomas
Gen Von Hippel Lindau
Proto-oncogén RET
- Pseudohermafroditismo masculino:
Gen del receptor de los andrógenos
- Hipotiroidismo
Gen del receptor de la TSH
Gen del receptor de la T3 y T4 (THR β)

- Metabolismo fosfocálcico
Gen del receptor de la vitamina D

- Talla baja
Gen GH1

- Hiperplasia suprarrenal congénita
Gen de la 21 - hidroxilasa

- Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea
Gen StAR

- Hipertensión endocrina
Gen de la aldosterona sintasa (CYP11B2)
Polimorfismo - 344T
Hiperaldosteronismo primario suprimible con
glucocorticoides.
Gen ECA (enzima convertora de la angiotensina)
Gen del angiotensinógeno (polimorfismo M235T)
Gen del receptor de la angiotensina II (tipo 1)

4.- HOSPITAL CONXO-FINGO SANTIAGO DE COMPOSTELA

Servicio: Unidad de Medicina Molecular

Persona a contactar:

Dr. F. Barros, Dra. L. Loidi, Dra. C. Quinteiro.

Estudios que se realizan:

- Talla baja
 - Gen GH1
 - Gen del receptor de la GH

- Talla baja con déficit hipofisario múltiple congénito
 - Gen PROP 1
 - Gen Pit 1

- Acondroplasia - Hipocondroplasia
 - Gen FGFR3

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Gen de la 21 hidroxilasa
 - Gen de la 11 β hidroxilasa
 - Gen de la 17 α hidroxilasa
 - Gen de 3 β hidroxioesteroide deshidrogenasa

- Hipertensión endocrina:
 - Gen de la aldosterona sintasa (Hiperaldosteronismo primario suprimible con glucocorticoides) (Gen CYP11B2)

- Poliendocrinopatía autoinmune tipo 1
 - Gen AIRE

- Pseudohipoparatiroidismo tipo IA / Síndrome McCune Albright
 - Gen proteína GnaS1

- Cáncer de tiroides (detección de diseminación hematógica)
Análisis de ARNm de tiroglobulina
- Carcinoma medular de tiroides
Proto-oncogén RET
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 - MEN 2
Proto-oncogén RET
- Feocromocitomas
Proto-oncogén RET
Gen Von Hippel Lindau
- Hiperlipemias
Hipercolesterolemia familiar: análisis de ligamiento
del gen del receptor de LDL (con microsatélites)
Gen APO B
Gen APO E
- Síndrome de Di George / Síndrome Velo-cardio-facial / CATCH 22
Microdelección 22q11
- Síndrome de Williams
- Hemocromatosis
Gen HFE
- Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):
Detección del gen SRY

5.- HOSPITAL DE CRUCES - BARAKALDO

Servicio: Grupo de Investigación en Endocrinología

Persona a contactar:

Dr. L. Castaño

Estudios que se realizan:

- Diabetes insípida central familiar
Gen de la arginina vasopresina
- Talla baja con déficit hipofisario múltiple congénito
Gen LHX3
Gen HESX1
Gen PROP 1
Gen PIT 1
- Pseudohermafroditismo masculino
Gen de la 17 β deshidrogenasa III
Gen del receptor de los andrógenos
Gen de la 5 α reductasa
- Análisis de la presencia o de la estructura del cromosoma "Y"
(mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):
Detección del gen SRY
Análisis estructural del gen SRY
- Diabetes
MODY 2 (Gen de la glucoquinasa)
MODY 3 (Gen HNF-1 α)
MODY 4 (Gen IPF-1)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 - MEN 1
Gen de la menina

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 - MEN 2
Proto-oncogén RET
- Carcinoma medular de tiroides
Proto-oncogén RET
- Feocromocitomas
Proto-oncogén RET
- Hemocromatosis e hiperferritinemia:
Gen HFE
Gen de la cadena ligera de la ferritina - Cromosoma 19
(hiperferritinemia y cataratas)
- Distrofia miotónica de Steinert
Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13
- Pseudohipoparatiroidismo tipo IA / Síndrome McCune Albright
Gen proteína GnaS1
- Hiperlipemias
Gen lipoproteinlipasa LPL
Gen APO B
Gen APO E
- Hipotiroidismo
Gen TTF1 (*Thyroid transcription factor 1*)
Gen TTF2 (*Thyroid transcription factor 2*)
Gen PAX 8
Gen del receptor de la TSH
- Síndrome de Denys-Drash / Síndrome de Frasier
Gen WT1

6. HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN - MADRID

Servicio: Bioquímica

Persona a contactar:

Dra. B. Ezquieta

Estudios que se realizan:

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Gen de la 21 - hidroxilasa
 - Gen de la 11 β hidroxilasa
 - Gen de la 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):
 - Detección de genes SRY, DYZ3, TSPY, PABY, ZFY, sY85 y región heterocromática.
- Detección de micromosaicismos por microsatélites del "X"
- Acondroplasia e hipocondroplasia
 - Gen FGFR3
- Talla baja
 - Gen del receptor de la GH
 - Gen SHOX-PHOG
- Síndrome de Leri-Weill:
 - Gen SHOX-PHOG
- Síndrome de Denys-Drash / Síndrome de Frasier
 - Gen WT1

7. HOSPITAL LA PAZ - MADRID

Servicio: Bioquímica

Persona a contactar:

Dr. J. Varela / Dr. J. Solera / Dr. J. Molano

Estudios que se realizan:

- Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Gen de la 21 hidroxilasa
 - Gen de la 11 β hidroxilasa
 - Gen de la 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa

- Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):
 - Detección de genes SRY, DYZ3, TSPY, PABY, ZFY, sY85 y región heterocromática.

- Detección de micromosaicismos por microsatélites del "X"

- Acondroplasia e hipocondroplasia
 - Gen FGFR3

- Talla baja
 - Gen del receptor de la GH
 - Gen SHOX-PHOG
 - Gen GH1

- Síndrome de Leri-Weill
 - Gen SHOX-PHOG

- Síndrome de Denys-Drash / Síndrome de Frasier
 - Gen WT1

- Síndrome de Mullibrey
 - Gen Mull

- Diabetes

MODY 2 (Gen de la glucoquinasa) (J. Solera)

MODY 3 (Gen HNF-1 α) (J. Solera)

- Hemocromatosis

Gen HFE (J. Molano)

- Distrofia miotónica de Steinert

Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13 (J.Molano)

8.- HOSPITAL MIGUEL SERVET – ZARAGOZA

8.A.- Servicio: Unidad de Genética Molecular

Persona a contactar:

Dra. M^a Teresa Calvo

Estudios que se realizan:

- Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma):
 - DetECCIÓN del gen SRY
 - Microdelecciones del cromosoma "Y"
- Estudio de genes homólogos del "XY"
- Detección de micromosaicismos por microsatélites del "X"
- Síndrome de Prader Willi / - Síndrome de Angelman (por técnica molecular y FISH)
- Síndrome de Kallmann (por técnica FISH)
- Síndrome del cromosoma frágil "X"
- Hemocromatosis:
 - Gen HFE
- Distrofia miotónica de Steinert
 - Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13
- Síndrome de Williams
- Síndrome CATCH 22 (por técnica FISH)

8.B.- Servicio: Medicina Interna - Laboratorio Biología Molecular

Persona a contactar:

Dr. F Civeira, Dra. A. Cenarro, Dr. M. Pocovi

- Hiperlipemias

Genes del receptor de LDL y de la Apo B, gen Apo E,
Genes LPL y Apo CII, gen Apo AI, LCAT y lipasa hepática.

9.- HOSPITAL NIÑO JESÚS - MADRID

Servicio: Endocrinología Pediátrica

Persona a contactar:

Dr. J. Argente

Estudios que realizan:

- Talla baja

Gen GH1

Gen del rGH

- Talla baja con déficit hipofisario múltiple congénito

Gen LHX3

Gen HESX1

Gen PROP 1

Gen PIT 1

10.- HOSPITAL PARC TAULÍ - SABADELL

Servicio: Genética

Persona a contactar:

Dra. M. Guitart

Estudios que se realizan:

- Síndrome de Prader Willi - Síndrome de Angelman
(por técnica FISH)
- Síndrome de Williams

11.- HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU - BARCELONA

Servicio: Genética

Persona a contactar:

Dra. E. Monrós

Estudios que realizan:

- Hiperplasia suprarrenal congénita
Gen de la 21 hidroxilasa
- Síndrome de Prader Willi - Síndrome de Angelman
- Distrofia miotónica de Steinert
Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13
- Síndrome del Cromosoma "X" frágil
- Síndrome de Williams

12.- HOSPITAL VALL D'HEBRON - BARCELONA

12.A.- Servicio: Laboratorio Hormonal

Persona a contactar:

Dra. N. Potau

Estudios que se realizan

- Insulinorresistencia
Gen del receptor de la insulina
- Análisis de la presencia del cromosoma "Y" (mosaicos en Síndrome de Turner o disgenesias gonadales y riesgo de gonadoblastoma)
Detección del gen SRY
- Hiperplasia suprarrenal congénita - Forma no clásica
Gen de la 21 - Hidroxilasa

12.B.- Servicio: Laboratorio de Investigación

Persona a contactar:

Dra. L. Audí

Estudios que se realizan:

- Talla baja
Gen GH1
- Pseudohermafroditismo masculino
 - Gen del receptor de los andrógenos
 - Gen de la 5 α reductasa
- Metabolismo fosfocálcico
 - Gen del receptor de la vitamina D

13.- HOSPITAL VIRGEN MACARENA - SEVILLA

Servicio: Laboratorio de Biología Molecular

Persona a contactar:

Dr. M. Lucas

Estudios que realizan:

- Síndrome del cromosoma frágil "X"
- Distrofia miotónica de Steinert
Gen de la miotonin-quinasa - Cromosoma 13

E.- DIRECCIONES DE CENTROS DE TRABAJO

ARGENTE, Jesús

Hospital del Niño Jesús - Servicio de Endocrinología Pediátrica
Madrid

Teléfono: 91 503 59 12 / 91 503 59 15 / 91 503 59 39

Fax: 91 503 5915

E-mail: argenteFEN@teleline.es

AUDÍ, Laura

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron - Unidad de Investigación
Paseo del Vall d'Hebron, 119

08035 Barcelona

Teléfono: 93 489 40 30

Fax: 93 489 40 32

E-mail: laudi@cs.vhebron.es

BARROS, Francisco

Hospital Conxo-FINGO - Medicina Molecular

Rúa Ramón Baltasar, s/n

15706 Santiago de Compostela

Teléfono: 981 95 18 89

Fax: 981 91 16 79

E-mail: apimlbar@usc.es

CALVO, M.^a Teresa

Hospital Infantil Miguel Servet - Laboratorio de Genética Molecular

C/. Isabel la Católica, 1-3

50009 Zaragoza

Teléfono: 976 76 55 00 ext. 3153

Fax: 976 76 56 33

CASTAÑO, Luis

Hospital de Cruces - Unidad de Investigación

48903 Barakaldo - Vizcaya

Teléfono: 94 600 63 76

Fax: 94 600 60 76

E-mail: lcastano@hcru.osakidetza.net

CIVIERA, F - CENARRO, A - POCOVI, M

Hospital Miguel Servet - Servicio de Medicina Interna.
Laboratorio de Investigación Molecular.
C/. Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
Teléfono 976 76 55 84 / 976 76 56 29

EZQUIETA, Begoña

Hospital Gregorio Marañón - Bioquímica, Diagnóstico Molecular
C/. Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
Teléfono: 91 586 84 66
Fax: 91 586 80 18
E-mail: bezqzubi@teleline.es

GUITART, Miriam

Corporación Sanitaria Parc Taulí - Servicio de Genética
08208 Sabadell - Barcelona
Teléfono: 93 745 84 47
Fax: 93 716 20 04
E-mail: mguitart@cspt.es

LOIDI, Lourdes

Hospital Conxo-FINGO - Medicina Molecular
Rúa Ramón Baltasar, s/n
15706 Santiago de Compostela
Teléfono: 981 95 18 89
Fax: 981 91 16 79
E-mail: lloidi@usc.es

LUCAS, Miguel

Hospital Virgen Macarena - Laboratorio de Genética
Sevilla
Teléfono: 95 500 81 14
E-mail: lucas@cica.es

MONRÓS, Eugenia

Hospital Sant Joan de Déu - Sección de Genética
Av. Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues (Barcelona)
Teléfono: 93 253 21 03
[www\hsjsdbcn.org](http://www.hsjsdbcn.org)
E-mail: emonroshsjdbcn.org

ORIOLA, Josep

Hospital Clínic - Servicio de Hormonología
C/. Villarroel, 170
08036 Barcelona
Teléfono: 93 227 54 00 ext. 2667
Fax: 93 227 54 54
E-mail: joriola@clinic.ub.es

POTAU, Neus

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron - Laboratorio de Hormonas
Paseo del Vall d'Hebrón, 119
08035 Barcelona
Teléfono: 93 489 30 00 ext 6980 y 6982
Fax: 93 274 68 37
E-mail: neus.potau@deinfo.es

QUINTEIRO, Celsa

Hospital Conxo-FINGO - Medicina Molecular
Rúa Ramón Baltasar, s/n
15706 Santiago de Compostela
Teléfono: 981 95 18 88
Fax: 981 91 16 79
E-mail: celquin@latinmail.com

RAMOS, Carmen / AYUSO, Carmen

Fundación Jiménez Díaz - Laboratorio de Genética
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
Teléfono: C. Ayuso: 91 544 69 03 (mañana)
91 550 48 72 (tarde)
C. Ramos : 91 550 48 72 ó 73 (todo el día)
E-mail: cayuso@fjd.es

TEJADA, Isabel

Hospital de Basurto - Genética
Bilbao
Teléfono: 94 400 61 54
Fax: 94 400 61 80
E-mail: itejada@hbas.osakidetza.net

VARELA, José / MOLANO, Jesús / SOLERA, Jesús

Hospital La Paz - Laboratorio de Bioquímica
Madrid
Teléfonos:
J. Varela 91 727 70 11
J. Molano 91 727 73 81
J. Solera 91 727 73 41
Fax: 91 727 70 90

**F.- MATERIAL PARA ESTUDIOS DE
GÉNETICA MOLECULAR
Y DATOS DEL PACIENTE**

1.- MATERIAL DE ESTUDIO

Los ácidos nucleicos de una célula son el **ADN genómico** y el ARN, formado a su vez por ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y **ARN mensajero (ARNm)**. El ADN genómico está en todas las células por igual e incluye todo el ADN, con sus intrones y con sus exones. El ARN mensajero resulta de la transcripción de los exones del ADN genómico en ARN.

En el laboratorio, utilizando una reacción de retrotranscripción, se puede hacer *in vitro* **ADN complementario (ADNc)** a partir del ARN mensajero de las células. Como el ADNc deriva del ARNm su estructura estará formada solamente por los exones del gen (sin intrones).

Un estudio genético se puede realizar a partir de ADN genómico o de ARN mensajero (o de ADN complementario, que puede ser un parámetro indirecto del ARN).

El ADN genómico nos dará información de las características estructurales de un gen (por ejemplo si existe o no una mutación) pero no nos indicará como esta mutación está implicada en el trastorno celular. Por otro lado el estudio de ARN mensajero nos indicará una información más funcional de la célula (nos indicará su capacidad funcional en la producción de proteína) o sea la consecuencia funcional de la mutación estructural del ADN (por ejemplo los cambios en la cantidad o en la forma del ARN y consecuentemente de la proteína).

El ADN genómico está en todas las células del organismo, por el contrario el ARN mensajero se encuentra sólo en las células en las que ese gen se expresa (aquellas células que producen la proteína). Así, por ejemplo si el ADN genómico de un gen como la insulina está en todas las células, el ARNm de insulina sólo estará en las células del páncreas (aquellas que expresan insulina). En este sentido, si queremos tener ADN complementario de la insulina tendremos que extraer el ARN mensajero de las células del páncreas.

Hay dos tipos de mutaciones, **mutaciones germinales** (aquellas que están en todas las células y se transmiten a la generación siguiente) y que son la mayoría y las **mutaciones somáticas** (aquellas que aparecen de novo en un individuo y que sólo están en algún tipo celular del mismo). Las mutaciones somáticas generalmente no se transmiten (salvo que el tipo celular en el que se hayan producido de *novo* sean los gametos).

Como la mayoría de las mutaciones (o cambios estructurales del ADN) son germinales y por lo tanto se pueden detectar en todas las células del organismo, se pueden estudiar en cualquier tipo celular. Por este motivo se emplea células nucleadas de la sangre para extraer el ADN genómico ya que son las de más fácil acceso. Solamente en caso de mutaciones somáticas, en que sólo un tejido está alterado, es necesario extraer el ADN genómico del propio tejido afectado (por ejemplo en algunos tumores), ya que en sangre total no detectaríamos la mutación. También, si queremos estudiar el ARN mensajero de un tejido, para ver como una mutación incide en la funcionalidad de una célula tendremos que acudir al órgano específico.

Para realizar un estudio genético se debe de contactar siempre y previamente con el centro de referencia que realizará el estudio donde nos indicarán la información clínica necesaria, el tiempo aproximado y las condiciones para hacer el estudio. También nos indicarán el tipo de muestra, las condiciones de extracción del material para estudio y la forma de envío.

Hay que saber que el ADN es bastante estable y no es muy problemático el envío de una muestra sanguínea para su estudio, sin embargo el ARN es muy lábil y las condiciones de extracción de la muestra y del envío deben de ser muy estrictas.

Como orientación podríamos indicar aquí algunas condiciones muy generales del material de estudio para un análisis de ADN (aunque insistimos que cada laboratorio puede tener normas diferentes).

Así:

- 1. SE NECESITA SANGRE TOTAL SIN COAGULAR Y SIN SEPARAR.**
- 2. Se sacarán aproximadamente 10 ml de sangre total en uno o dos tubos con anticoagulante EDTA (tubos lila). La cantidad podría ser menor si se trata de un niño pequeño.**
- 3. Se enviará en el día de extracción (o en un servicio de 24 horas) la muestra al Laboratorio de Estudio. Se puede enviar a temperatura ambiente, si no hace mucho calor, si no, se enviará refrigerada.**
- 4. Si no se puede mandar en el día, mantener en nevera no más de 24-48 horas. Si no es posible enviarla en las próximas 24-48 horas se podría en algunos casos congelar a -20°C y después, cuando se pueda se enviará congelada. Si se congela la muestra, ha de tenerse la precaución de previamente cambiar la sangre del tubo de extracción (generalmente**

de cristal) a un tubo de plástico que aguante la congelación (el cristal puede estallar al congelarlo).

5. Se debe etiquetar perfectamente el tubo de sangre con nombre y apellidos del individuo.
6. Generalmente los estudios genéticos se realizan a la familia completa (caso índice, padres, hermanos e hijos). Es importante a veces disponer del material de los padres o de hermanos sanos para concluir un estudio genético.
7. Si se quiere hacer estudio de ARN o se quiere estudiar un tejido (por ejemplo un tumor) es importante congelar el tejido inmediatamente a la extracción pero, como indicábamos anteriormente el ARN es muy lábil, por lo que es imprescindible contactar al laboratorio previamente para obtener las indicaciones precisas.

2.- DATOS DEL PACIENTE

En primer lugar la indicación de un análisis genético y la aproximación al gen a estudiar debe realizarla el médico clínico en función de la historia clínica y de los análisis y pruebas complementarias del paciente. Los análisis genéticos son muy caros y complicados por lo que es fundamental transmitir al laboratorio una orientación adecuada del paciente.

Se debe de enviar un resumen de los datos clínicos del paciente con la sospecha del trastorno genético y algunos datos fundamentales del paciente. Aunque los datos precisos (una ficha de estudio) te los demandará el propio laboratorio de análisis, existen unos datos mínimos generales.

Así:

Nombre y apellidos:

Nº de historia clínica:

Fecha de extracción:

Fecha de nacimiento:

Diagnóstico (si es familiar de un paciente enviar datos del paciente y grado de familiaridad):

Antecedentes familiares y personales:

Médico que sigue al paciente:

G.- GRUPO DE TRABAJO DE GENÉTICA MOLECULAR DE LA SEEP

Los miembros de dicho Grupo son los siguientes:

Dra. Laura Audí

Unidad de Investigación
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Dr. Luis Castaño (Coordinador)

Unidad de Investigación
Hospital de Cruces. Barakaldo - Vizcaya.

Dra. Begoña Ezquieta

Laboratorio de Bioquímica
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Dra. Lourdes Ibáñez

Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Dr. José Ignacio Labarta

Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Dr. Carlos Pavía

Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Dra. Neus Potau

Laboratorio de Hormonas
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.