

**Primera Reunión Científica Internacional del Síndrome KBG
6 junio, 2022**

Motivos de la Reunión

1. Reunir a los médicos clínicos que tratan con pacientes KBG y investigadores en las ciencias básicas.
2. Facilitar el intercambio de ideas y colaboración entre clínicos y investigadores para mejorar los conocimientos del origen del síndrome, como mejorar el diagnóstico y posibles tratamientos en individuos con el síndrome KBG.

Programa

Dra. Karen Low: Genetista Clínica

Síndrome KBG, Perspectiva desde le Reino Unido, Colaboraciones y Aspiraciones Futuros

Haria Betetti : Investigadora ciencias básicas

Expansión del espectro molecular en mutaciones del gene ANKRD11 en 33 pacientes con presentación clínica del síndrome KBG

Elke Boer: Investigadora ciencias básicas

Variaciones Missense en el gene ANKRD11 provocan el síndrome de KBG mediante alteraciones en la estabilidad o actividad transcripcional de la proteína encodada.

Dra. Maria Cristina Diglio: Cardióloga

Defectos congénitos del corazón en pacientes con KBG

Dra. Anastassia Voronova: Científica

Desde la comunidad hacía los laboratorios de investigación hacía el lado del paciente con KBG. ¿Que podemos aprender del modelo de investigación del ratón yoda?

Mike Harrison : Dentista Infantil

Problemas dentales en pacientes con KBG

Dr. Lyon Gholson

El síndrome KBG: Aspectos Clínicos y Direcciones Futuras

Dra. Karen Low: Genetista Clínica

Síndrome KBG , Perspectiva desde el Reino Unido, Colaboraciones y Aspiraciones Futuros

Comenta el origen de la detección de los defectos del gen ANKRD11 y la asociación de estas mutaciones a los fenotipos característicos del síndrome en pacientes con KBG.

La detección del síndrome KBG aumenta cuando se empieza a aplicar la secuenciación genómica masivo del exoma en pacientes con discapacidad intelectual y con alteraciones fenotípicas sin diagnóstico genético evidente. Se descubre que las mutaciones en el gen ANKRD11 están entre las mutaciones más frecuentemente afectadas en esta población de pacientes. Se empieza a asociar los fenotipos de estos individuos con el síndrome y se empieza a definir y diagnosticar cada vez más casos de KBG.

En el Reino Unido hay unas 150 familias con KBG y tienen una asociación KBG del Reino Unido. 67% de los individuos con KBG tienen mutaciones “de novo” o de nueva aparición, el resto son casos de KBG heredados.

Para la Dra. Low, como genetista clínica destaca el gran número de especialistas a quien tienen que acudir las familias para atender a las necesidades de sus hijos con KBG, un promedio de 8 especialistas y mucho más elevado que con otros síndromes.

Una encuesta del grupo revela que los trastornos de conducta y la gran dificultad de manejarlos son entre las preocupaciones más importantes de las familias y donde más buscan asesoramiento y recursos.

Refiere un alto nivel de trastornos emocionales y de conducta como:

Déficit de atención y hiperactividad

Ansiedad

Conductas agresivas

Conductas compulsivas

Describe ansiedades curiosas y atípicas, como ciertos sonidos, espacios, cambios en el tiempo.... (como ejemplo describe un chico con KBG que se niega a salir a la calle cuando hace viento y su madre tarda 2 horas en conseguirlo a base de berrinches, frustraciones y rabietas).

Para seguir estudiando los trastornos de conducta en este grupo de pacientes presenta:

1. The Cerebra Network for Neurodevelopmental Disorders

4 centros universitarios en el RU formado por psicólogos que estudian síndromes y enfermedades raras como el síndrome de Cornelia.

Los estudios se hacen a base de cuestionarios muy completos.

El Síndrome KBG acaba de ser aprobado para inclusión en este Network.

2. BEOND study (Behavioural and Emotional Outcomes in Neurodevelopmental Disorders)

Se puede acceder a esta organización de forma gratuita. Hay material y guías sobre muchos temas comunes en individuos con KBG por ejemplo, el autismo, dificultades y trastornos sensoriales, ansiedad, como tratar problemas de sueño, cómo sacar el pañal.

Haria Betetti : Investigadora ciencias básicas

**Expansión del espectro molecular en mutaciones del gene ANKRD11:
33 pacientes con presentación clínica del síndrome KBG**

Charla muy técnica que explica variaciones en las mutaciones del gen ANKRD 11 y las técnicas genéticas diferentes que se pueden utilizar para incrementar la detección del síndrome.

Comenta la afectación sobre el Exón 9 / Región (16q24.3) del gen y las mutaciones diferentes, deleciones, duplicaciones, frameshift, nonsense, y missense, que básicamente provocan errores en la lectura y transcripción del gen que produce proteínas truncadas o no funcionales que tienen un papel clave en la corregulación de la cromatina en el ADN.

Las 3 técnicas de detección que se comentan son:

Next General Sequencing/NSG

(targeted enrichment where gene panels focus on a limited number of genes)

Exon focused Chromosomal Microarray analysis / CMA

PCR (gene expression analysis)

Elke Boer: Investigadora Ciencias Básicas

Variaciones MISSENSE en el gene ANKRD11 que provocan el síndrome de KBG

También charla muy técnica que explica variaciones en cuanto a las mutaciones del gen ANKRD11 que produce la producción de proteínas alteradas por missense en lugar de nonsense (proteína truncada) . Estos genes producen proteínas que son menos estables y pueden perder la capacidad de transcripción.

Hay dudas sobre que ocurre en estos individuos. La mayoría de las pacientes con estas mutaciones missense son individuos normales aunque se pueden producir algunos de los fenotipos asociados con el síndrome.

Dra. Maria Cristina Diglio

Defectos Congénitos del corazón en pacientes con KBG

Inicialmente se cree que el riesgo de base de presencia de defectos congénitos del corazón en la población KBG es del 9-25%.

Según su estudio la incidencia es más elevada, llegando al 38% de afectación y con una incidencia más elevada en mujeres.

Los defectos cardíacos más comunes son:

60% Obstrucciones de salida ventricular Izquierdo

(left ventricular outflow obstructions)

33% Defecto del tabique del ventrículo/ Defecto atrioventricular del canal

(ventricular septal defects).

Conclusiones:

1. La prevalencia de defectos congénitos del corazón se incrementa cuando todos los individuos con KBG se someten a una valoración (cribado) completo del corazón.
2. Los defectos anatómicos más frecuentes son obstrucciones de salida del ventrículo izquierdo y defectos del tabique del ventrículo.
3. La detección de un defecto atrioventricular del canal podría ser un marcador para detectar el síndrome KBG en niños con más síntomas.
4. El manejo clínico del síndrome KBG debería incluir una valoración completa y ecográfica del corazón de forma rutinaria en cuanto el paciente recibe el diagnóstico.

Dra. Anastassia Voronova (Científica)

Desde la comunidad hacia los laboratorios de investigación hacia el lado del paciente ¿Qué podemos aprender del modelo de investigación del ratón yoda?

Motivo: Como mejorar el diagnóstico de KBG y posibles tratamientos para mejorar la calidad de vida de pacientes con KBG.

Su estudio enfoca el desarrollo embrionario del cráneo/del corazón /de la cresta neural en el ratón yoda.

Qué /Cuándo /Cómo

¿Cuál es el origen patogénico del síndrome?

¿Cuándo ocurren las perturbaciones? (Posible ventana de intervención durante el desarrollo embrionario)

¿Porque o cómo ocurren las perturbaciones? (¿Hay (o qué) fármacos son eficaces y adecuadas para posibles intervenciones terapéuticas?)

Futuros estudios y investigación:

1. Cómo el gen ANKRD11 regula el desarrollo y la función del sistema nervioso.
2. Cómo defectos del gene ANKRD11 en las células madre neuronales afectan el desarrollo cerebral postnatal.
3. Como se puede rescatar la función del gene ANKRD11 (modelos in vitro y in vivo para desarrollar posibles fármacos)

Mike Harrison : Dentista Infantil
Problemas dentales en pacientes con KBG

Descripción de tipos de anomalías dentales en la población KBG
Pase de fotos de los dientes de niños con KBG

100% de individuos con KBG tienen macrodoncia. La medida del diente central tiene que ser un mínimo de 9.5mm para diagnosticar macrodoncia.

Más del 70% de individuos con KBG tienen otras anomalías dentales e irregularidades.

1. Macrodoncia dientes superiores
2. Macrodoncia de incisivos inferiores que provoca apiñamiento del resto de los dientes
3. Hipodoncia (falta de algunos dientes, normalmente molares)
4. Hipomineralización del esmalte dental

Concluye que la mutación del gen ANKRD11 provocó alteraciones en la morfología, mineralización y número de coronas en pacientes con KBG.

Los pacientes con KBG tienen un riesgo elevado de caries, enfermedades dentales e inflamación de encías dado la gran dificultad de acceso por apiñamiento y otras irregularidades dentales además de la poca colaboración en la higiene dental que demuestran muchos de estos pacientes. El Dr. Harrison recomienda sellar todos los dientes permanentes con una resina sobre el esmalte dental para protegerlas de las caries cuanto antes.

El 36% de pacientes con KBG necesitan el uso de sedación /anestesia general para los tratamientos dentales debido a la dificultad de la exploración y la poca colaboración de muchos individuos con KBG durante la exploración.

Dr. Lyon Gholson

El síndrome KBG: Aspectos Clínicos y Direcciones Futuras

Se comenta la herramienta **Face2Gene Clinic**.

Ya que la secuenciación masiva del exoma no está al alcance de todos, se comenta este programa cómo opción para ayudar a los genetistas clínicos en la detección del síndrome KBG.

Se trata de un programa donde se introduce una foto de un individuo y el programa sugiere posibles síndromes (existen unos 300 síndromes diferentes en este programa).

El programa detecta las características faciales fenotípicas (tecnología Gestalt) y produce un listado de posibles síndromes.

El estudio de Gholson introduce fotos de 25 individuos con KBG dentro del programa y el mismo programa detecta el síndrome de KBG en el 80% de los casos. En el 50% de pacientes el síndrome KBG sale entre las primeras 4 posibilidades y en el resto de los casos entre los primeros 30. En el 20% de los casos de individuos con KBG, no sale el diagnóstico en este programa.

Comenta que es mucho más difícil usar esta tecnología en pacientes que tienen una mutación MISSENSE de KBG.

Se comenta otra tecnología en investigación para este grupo de pacientes :
El ClinVar Data Base .

La relación entre el síndrome KBG y la discapacidad intelectual

Gholson indica que según su experiencia con KBG y otras enfermedades parecidas, la gran mayoría de pacientes con KBG tienen solo un mínimo o leve afectación intelectual. Indica que al contrario que otras enfermedades genéticas, es raro ver un individuo con KBG con un déficit cognitivo profundo, pero subraya, mientras NO TENGAN epilepsia.

Sus Conclusiones Preliminares (Dice que hay que verificarles)

1. La presencia de epilepsia tiene consecuencias negativas sobre el desarrollo cognitivo del individuo con KBG.
2. La detección precoz de epilepsia mediante EEG de base es muy recomendable en todos los individuos con KBG. Hay que valorar el uso de antiepilépticos en estos casos para mejorar el pronóstico cognitivo.

(La Dra. Low **NO** está de acuerdo con esta conclusión e indica que en el Reino Unido no se recomienda un EEG de base a todos los pacientes con KBG sin síntomas neurológicos)

3. La detección precoz de autismo puede permitir una terapia ABA precoz

4. La detección precoz de KBG puede permitir una valoración/cribado de patología cardiaca.
5. Hace falta más investigaciones sobre el uso de la hormona de crecimiento en estos individuos.

Directivos Futuros

Estudios transversales (en el tiempo) del desarrollo de individuos con KBG

Colaboración entre registros nacionales y internacionales

Guías de tratamiento

Ensayos funcionales eficaces para el diagnóstico de KBG

(High throughput functional assays)

Derivación de células madres pluripotentes de individuos con KBG para seguir estudiando el gene.

Se cierra la reunión y se comenta que la próxima reunión tendrá lugar en 10/22

***Preparado y traducido por la
Dra. Leila C. Onbargi***