

## Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela

Karen Y. Sánchez L.\*, Elizabeth de Mendonca\*

### Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética hereditaria, causada por mutaciones en el gen CFTR, por lo que se requiere una prueba molecular de ADN (ácido desoxirribonucleico) para la confirmación del diagnóstico clínico, que oriente el pronóstico del paciente y permita dirigir el tratamiento más acertado así como la correcta asesoría familiar. La intención del siguiente trabajo es proveer una herramienta sencilla y precisa que permita la comprensión de la importancia de un examen de diagnóstico molecular en pacientes confirmados clínicamente o sospechosos de poseer fibrosis quística y su interpretación por parte del personal médico o del paciente. También se describen los últimos avances en el diagnóstico molecular de la FQ en la población venezolana, se reportan las mutaciones más frecuentes, el panel de mutaciones sugerido para esta población y también se reseña el estatus del servicio para diagnóstico molecular de FQ más robusto establecido en el país.

**Palabras Clave:** Diagnóstico molecular; fibrosis quística; Venezuela.

### Molecular diagnosis of Cystic Fibrosis in Venezuela

#### Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an inherited genetic disorder caused by mutations in the CFTR gene, which necessarily requires a molecular DNA test to confirm the clinical diagnosis, orient the patient's prognosis and to direct the most successful patient's treatment and proper family counseling. The objective of the following paper is to provide a simple and accurate tool that would allow the understanding of the importance of a molecular diagnostic test in patients with cystic fibrosis and their interpretation by the patient or medical personnel. Also we highlighted recent advances in the molecular diagnosis of CF in the Venezuelan population, reported the most frequent mutations, the mutations panel suggested and reported the status of the CF molecular diagnosis service more robust established the country.

**Key words:** Molecular diagnosis; cystic fibrosis; Venezuela.

### Interpretación e importancia de diagnosticar genéticamente la Fibrosis Quística

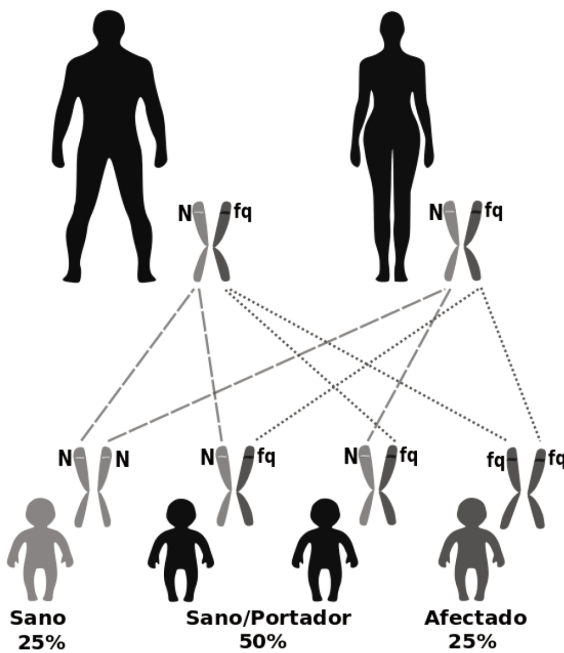
La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR)<sup>(1,2)</sup> esto quiere decir, que un individuo debe poseer dos alelos mutados, uno heredado de cada uno de sus progenitores y la enfermedad aparece cuando los dos alelos del gen CFTR del paciente presentan mutaciones que

---

\* Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

hacen que la proteína, bien no exista, o tenga alterada su funcionalidad (figura 1).

Figura 1. Ilustración del patrón de herencia recesiva de la Fibrosis quística <sup>(3)</sup>. (N) gen *CFTR* normal, (fq) gen *CFTR* portador de mutaciones causales de FQ, (N/N) Individuo fenotípicamente sano, no portador, (N/fq) Individuo fenotípicamente sano y portador (fq/fq) individuo afectado por FQ. Los porcentajes expresan la probabilidad de obtener determinado genotipo por cada evento de reproducción.



El gen de la FQ se ubica en el brazo largo del cromosoma 7, ocupa cerca de 190 kb a nivel genómico y está constituido por 27 exones<sup>(4,5)</sup> y codifica un transcrito principal del *CFTR* de una longitud aproximada de 6.130 nucleótidos<sup>(1)</sup>. El gen *CFTR* contiene 190.000 pares de base, y se han caracterizado más de 1900 mutaciones, lo que se traduce en que existe gran diversidad de variaciones presentes en el gen *CFTR*, y por tanto, no resulta sencillo realizar el análisis molecular del mismo. Actualmente las mutaciones presentes en este gen están listadas en bases de datos tales como *CFTR2* (*The Clinical and Functional Translation of CFTR 2*, disponible en: <http://www.cftr2.org/browse.php>)<sup>(6)</sup> y “*Cystic Fibrosis Mutation Database*” (disponible

en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>)<sup>(7)</sup>, y que pueden ser consultadas tanto por médicos como por pacientes.

Con la finalidad de entender más acerca de la fisiopatología de la FQ, las mutaciones se han clasificado en seis clases de acuerdo a la alteración que genera en la proteína como se describe en **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de las mutaciones presentes en el gen *CFTR* según su efecto en la proteína. Tomado y Modificado de Culling B., 2010<sup>(8)</sup>

Clase de Mutación	Efecto	Efecto en la Proteína <i>CFTR</i>	Ejemplos de Mutaciones*
I	Ausencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical.	Síntesis proteica defectuosa	<b>G542X</b> (p.Gly542*)
II	Ausencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical.	Procesamiento y Tráfico Anormal	<b>ΔF508</b> (p.Phe508del)
III	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, pero no es funcional.	Regulación Defectuosa	<b>G551D</b> (p.Gly551Asp)
IV	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, con alguna función residual.	Decrecimiento de la Conductancia	<b>R117H</b> (p.Arg117His)
V	Presencia de la proteína <i>CFTR</i> en la Membrana Apical, funcional, pero en cantidades reducidas.	Procesamiento y Tráfico reducido	<b>A455E</b> (p.Ala455Glu)
VI	Presencia de proteína <i>CFTR</i> inestables en la Membrana Apical.	Estabilidad disminuida	<b>4326delTC</b> (c.4194_4196delTC)

\* Los ejemplos son denotados utilizando la nomenclatura clásica y entre paréntesis la nueva nomenclatura según Human Genome Variation Society.

Cuando los pacientes presentan resultados no concluyentes o contradictorios en los exámenes clínicos de rutina utilizados como soporte del diagnóstico clínico de la FQ, se sugiere sean evaluados

---

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

a nivel molecular para corroborar su diagnóstico. Diversos estudios han tratado de encontrar las características clínicas que comparten los pacientes con FQ que portan un genotipo particular, pero solo se han podido agrupar y clasificar como pacientes en dos grupos: aquellos que presentan síntomas más severos, generalmente son los que presentan mutaciones de las clases I, II y/o III, y aquellos con síntomas más leves los que presentan mutaciones de las clases IV, V y VI<sup>(9,10)</sup>. En un intento por unificar los criterios que relacionen la genética con la parte clínica, la base de datos CFTR2 describe incluso las condiciones clínicas que presentan ciertos genotipos, sin embargo, esta descripción no representa a todos los casos, generalmente las excepciones están presentes.

La etnicidad de la población de donde provengan y la historia familiar de los pacientes, son factores determinantes para la presencia de mutaciones causales de FQ. En Latinoamérica, debido al mestizaje de la población, es aún más difícil realizar el diagnóstico genético de esta enfermedad<sup>(11)</sup>. De ahí la importancia de que cada población tenga su propia base de datos genética, donde se puedan obtener las frecuencias de las mutaciones más comunes y diseñar protocolos de diagnóstico molecular acordes a cada población. Pues al utilizar estuches comerciales diseñados para otras poblaciones estaríamos corriendo el riesgo de obtener falsos negativos.

En un principio, la búsqueda de mutaciones en individuos afectados, estaba limitada a evaluar la presencia o no de la mutación p.Phe508del, debido a que esta es la mutación más frecuente y más severa en la población mundial estudiada oscilando entre un 40-50% en población europea<sup>(12)</sup> y entre un 25-35% en población latinoamericana<sup>(11)</sup>, pero este procedimiento resulta notablemente deficiente.

Los servicios de diagnóstico y estuches comerciales disponibles actualmente contemplan en su búsqueda de 45 a 100 mutaciones dentro de las 1900 reportadas, siendo aún insuficiente, ya que puede resultar en la no detección de mutaciones y arrojar un resultado negativo para un paciente. De tal manera que ante un examen genético negativo

con alguno de estos estuches comerciales, pero en presencia de la sintomatología clínica y electrolitos de sudor sugestivos de FQ, se sugiere que no sea descartado el diagnóstico de FQ.

En el caso antes mencionado, un resultado molecular negativo, puede ser considerado de valor, ya que este resultado, al menos, excluye la presencia de las mutaciones consideradas en el examen, que con frecuencia son las causales de las formas clínicas más severas. Otra posibilidad es sugerir al paciente la realización de un examen molecular que incluya un mayor número de mutaciones o utilice otra metodología como la secuenciación directa, que debido al desarrollo de esta técnica, hace posible la búsqueda simultánea de miles de mutaciones, mediante “caminatas sobre el ADN” permitiendo evaluar muchos más sitios posibles que puedan estar mutados<sup>(13)</sup>.

Sí con la realización de un examen genético, se detecta mutación en un solo alelo en un individuo sano, podemos referirlo como un “individuo portador”, pero, si se detecta mutación en un solo alelo de un individuo con sintomatología clínica asociada a la enfermedad, se sugiere, no descartar el diagnóstico de FQ. Obtener un resultado genético que identificó dos mutaciones causales de FQ en un individuo, confirma desde el vista molecular el diagnóstico clínico de FQ.

En ocasiones, ya sea con el uso de estuches comerciales o por secuenciación directa, ante el hallazgo de dos mutaciones causales de FQ, y sobre todo en individuos sanos, se requiere verificar que no se trate de un alelo complejo<sup>(14)</sup>, esto es, cuando en un solo alelo está presente más de una mutación (en posición Cis), y el individuo simplemente es portador de dos mutaciones ubicadas en el mismo alelo, pues un alelo complejo puede considerarse como un falso positivo. El estudio de familias o, al menos, de uno o ambos de los padres biológicos del individuo es sugerido cuando se sospeche de la existencia de un alelo complejo, el efecto de estos alelos depende en gran medida de la otra mutación con la que se presente. Los alelos complejos más frecuentemente reportados según la base de datos [www.genet.sickkids](http://www.genet.sickkids) se encuentra

disponible en el enlace <http://www.genet.sick-kids.on.ca><sup>(7)</sup>.

A la fuente de variabilidad genética que es el gen CFTR, se añadirá también la acción de genes modificadores, principalmente genes moduladores de la respuesta inmune por su importancia a nivel de infecciones y respuesta inflamatoria en las vías respiratorias, la principal afección que compromete la vida de estos pacientes<sup>(15)</sup>, los factores medioambientales y la efectividad de los tratamientos médicos. La interacción entre este grupo de factores, dificulta aún más el diagnóstico y pronóstico de la FQ, es importante en este punto señalar, que el criterio médico es la razón de peso determinante ante la decisión de diagnosticar y tratar a un paciente.

#### Avances de la evaluación genética de FQ en Venezuela

En Venezuela, mediante la reevaluación genética de 105 pacientes incorporados al Programa Nacional de FQ, en primera instancia se analizó la secuencia total de los exones 7, 10, 11, 19, 20 y 21, conteniendo las mutaciones más comunes reportadas para Latinoamérica. En nuestros resultados, once mutaciones diferentes fueron identificadas; entre ellas, las encontradas con frecuencias mayores a 1% fueron: p.Phe508del (26,17%), p.Gly542\* (3,33%), p.Arg334Trp (1,43%) y p.Arg1162\* (1,43%)<sup>(16)</sup>.

En el 63,35% de los pacientes no se encontró ninguna mutación, indicando que era necesario analizar un mayor número de exones del gen CFTR<sup>(16)</sup>. En tal sentido, la secuencia completa de las regiones codificantes del gen CFTR (exónicas y las regiones de unión con los intrones) en 110 individuos venezolanos fue analizada y reportada<sup>(17)</sup>, obteniendo, 36 mutaciones diferentes, y de estas, se identificaron 8 mutaciones nuevas tanto para la población venezolana, como para las bases de datos de FQ<sup>(17)</sup>, de estas, 6 son mutaciones causales de FQ, cuatro son mutaciones no sinónimas p.Trp277\* (número de registro ClinVar (CVAN): SCV000196072)<sup>(18)</sup>, p.Asp373Asn (CVAN: SCV000196070)<sup>(19)</sup>, p.Glu815\* (CVAN: SCV000196071)<sup>(20)</sup>, y p.Asu900Lys (CVAN: SCV000196069)<sup>(21)</sup>; una origina defecto de empalme a nivel de ARNm, c.3963 + 1G>A (CVAN: SCV000196067)<sup>(22)</sup>; y una mutación desplaza el

marco de lectura c.49\_50dupTT (CVAN: SCV000196068)<sup>(23)</sup>.

En esta investigación, en un 40% de los pacientes no se detectó ninguna mutación en las regiones examinadas, indicando que los criterios clínicos para diagnosticar de FQ deben ser, idealmente, fortalecidos con la validación del examen genético; adicionalmente se determinó que el panel de mutaciones sugeridas específicamente para la población venezolana, es tal como se ilustra en la. La consecuencia lógica de este conocimiento sería poder aplicar pruebas diagnósticas y tratamientos concretos a cada paciente basándose en su información genética individual. Esta forma de hacer medicina constituye la denominada medicina personalizada<sup>(24)</sup>.

Tabla 2. Panel de Mutaciones causantes de Fibrosis Quística, recomendado para evaluación Molecular en la población venezolana<sup>(17)</sup>

Alelos simples	Frecuencia (%)	Exón
p.Asu1303Lys	1	21
p.Glu815*	1	13
p.Tyr109Cys	1	4
p.Arg334Trp	1.4	7
p.Arg1162*	1.4	19
c.2988+ 1G> A	3	16
p.Gly542*	3	11
p.Phe508del	27	10
Alelos complejos	Frecuencia (%)	Exón
p.[Gly628ArgSer1235Arg]	1	13/20

Este panel de mutaciones, se incluye en un examen de diagnóstico molecular de FQ diseñado y ofrecido en la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (UEGF-IVIC), que es utilizado para confirmar, o no, el diagnóstico en pacientes clínicos, así como para detectar las mutaciones en nuevos individuos portadores, a nivel pre-natal o neo-natal.

Este servicio fue creado en el año 2014 por la Dra. Karen Sánchez, se estableció en la UEGF-IVIC, fué financiado por el Programa de Estímulo

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

a la Innovación e Investigación del Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación y contó con la asesoría del Dr. Howard Takiff y la colaboración de la Lic. en Biología Celular Elizabeth de Mendoca, quien desde entonces ha sido la encargada del mismo (mas información disponible en: <http://www.ivic.gob.ve/microbiologia/uegf/?mod=diagnostico.php>)<sup>(25)</sup>.

Durante más de 2 años (Junio 2014-Septiembre 2016), este servicio ha sido utilizado por pacientes referidos de las dos unidades de referencia del Programa Nacional de Fibrosis quísticas, Hospital Algodonal de Caracas y Hospital J.M de los Ríos, así como por la comunidad en general. Específicamente el servicio permite la detección de mutaciones en 13 exones del gen CFTR por individuo (exones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 16, 17b, 19, 20, 21, incluyendo regiones las intrónicas flanqueantes); con el análisis de estos exones se pueden detectar las mutaciones del panel sugerido para la población venezolana, así como las recomendadas por protocolos de estándares internacionales<sup>(26)</sup>, convirtiéndolo el servicio más robusto en el país.

Hasta el momento, se han evaluado 37 muestras (27 referidas del sector de salud pública, 4 del sector de salud privado y 6 particulares), de las cuales en 10 individuos, se detectó la presencia de 2 mutaciones, confirmando de manera definitiva el diagnóstico de esta enfermedad, Se detectó al menos 1 mutación en 10 individuos y en el resto de los individuos ninguna mutación fue detectada. Parte de la información de estos estudios, previa autorización de los usuarios mediante la firma de un consentimiento informado, complementa la base de datos genéticos de FQ que se registra en la UEGF, pionera en el país. Las frecuencias alélicas registradas hasta el momento, se muestran en la tabla 3, encontrando que nuevas variantes han sido detectadas, incrementando la variabilidad genética descrita en estudios anteriores<sup>(16,17)</sup>, confirmando la pertinencia de realizar los estudios genéticos de mutaciones causales de FQ en nuestra población.

El logro más importante de este servicio, es ofrecer la oportunidad de acceder a un prueba diagnóstica oportuna, a bajos costos y en tiempos muy

**Tabla 3. Frecuencias alélicas de mutaciones en el gen CFTR para la población venezolana**

Nomenclatura del Alelo			Frecuencia (N= 274)
ADN	Proteína		
Silvestre	--		48.91
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del		25.18
c.2988+1G>A	--		2.92
c.1624G>T	p.Gly542*		2.92
c.1-8G>C	--		0.73
c.1000C>T	p. Arg334Trp		1.09
c.[1882G>A3705T>G]	p.[Gly628ArgSer1235Arg]		1.09
c.3484C>T	p.Arg1162*		1.46
c.3909C>G	p.Asn1303Lys		0.73
c.2443G>T	p.Glu815*		1.09
c.326A>G	p.Tyr109Cys		1.09
c.1116+1G>A	--		0.36
c.274-1G>A	--		0.73
c.489+1G>T	--		0.36
c.579+1G>T	--		0.73
c.948delT	--		0.36
c.49_50dupTT	--		0.36
c.2051_2052delAAinsG	--		0.36
c. 3963+1G>A	--		0.36
c.3196C>T	p.Arg1066Cys		1.09
c.3472C>T	p.Arg1158*		0.36
c.3485G>T	p.Arg1162Leu		0.36
c.220C>T	p.Arg74Trp		0.36
c.2374C>T	p.Arg792*		0.36
c.2700T>A	p.Asn900Lys		0.36
c.1117G>A	p.Asp373Asn		0.36
c.3922G>T	p.Glu1308*		0.36
c.254G>A	p.Gly85Glu		0.36
c.[1521_1523delCTT3080T>C]	p.[Phe508delIle1027Thr]		0.36
c.1673T>C	p.Leu558Ser		0.36
c.613C>T	p.Pro205Ser		0.36
c.1647T>G	p.Ser549Arg		0.36
c.3846G>A	p.Trp1282*		0.36
c.830G>A	p.Trp277*		0.36
c.3041A>G	p.Tyr1014Cys		0.36
c.1706A>G	p.Tyr569Cys		0.36
c.1657C>T	p.Arg553*		0.36
c.1523T>G	p.Phe508Cys	†	0.36
c.1408A>G	p.Met470Leu	†	0.36
c.1675G>A	p.Ala559Thr	†	0.36
c.3140-26A>G	†	--	0.36
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	†	0.36

(†) Variantes nuevas reportadas para la población venezolana.

competitivos a estos pacientes y al público en general, con el fin de acceder a un diagnóstico y tratamiento certero, así como a la debida orientación genética de sus familiares, siendo una herramienta única, robusta y disponible para la población venezolana.

El logro más importante de este servicio, es ofrecer la oportunidad de acceder a una prueba diagnóstica oportuna, a bajos costos y en tiempos muy competitivos a estos pacientes y al público en general, con el fin de acceder a un diagnóstico y tratamiento certero, así como a la debida orientación genética de sus familiares, siendo una herramienta única, robusta y disponible para la población venezolana.

### **Conclusión**

El diagnóstico certero de la FQ mediante evaluación molecular de ADN, es la mejor forma de aproximarnos a conocer la incidencia y prevalencia real de esta enfermedad dentro de una población, así como el porcentaje de individuos sanos portadores y mutaciones autóctonas presentes.

En Venezuela, en estos últimos años, se ha incrementado sustancialmente el conocimiento molecular de esta enfermedad. Adicionalmente, con el desarrollo y optimización de un protocolo de detección de mutaciones del gen CFTR causales de la FQ eficiente y sencillo, se ha establecido un sistema que permitirá dar sostenibilidad en el tiempo al estudio genético de esta dolencia. A través de la puesta en marcha de este servicio de diagnóstico molecular, se permite satisfacer la necesidad de diagnóstico molecular a nivel clínico y hacer el debido seguimiento epidemiológico, con la intención de orientar el diseño de las políticas de salud pública necesarias para nuestros pacientes.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a todo el personal médico del Programa Nacional de Fibrosis Quística, a los individuos y familiares que colaboraron con este estudio. Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por permitir la realización del estudio y al Programa de Estimulo a la Innovación e Investigación del Observatorio Nacional de

Ciencia, Tecnología e Innovación (Proyecto PEII-ONCTI: número 2012000763) por el financiamiento del mismo.

### **Referencias**

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 de septiembre de 1989;245(4922):1066-73.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 8 de September de 1989;245(4922):1073-80.
3. Klug W. S., Cumming M. R.s, Spencer C. A. *Conceptos de Genética*. 8va edición. Madrid: Pearson Educación, S.A.; 2006.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 8 de septiembre de 1989;245(4922):1059-65.
5. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. mayo de 1991;10(1):214-28.
6. CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children. CFTR2@Johns Hopkins - Search Database [Internet]. CFTR2. 2011 [consultada 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.cftr2.org/browse.php>
7. Ruslan Dorfman PhD, Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011 [consultada 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>
8. Culling B, Ogle R. Genetic counselling issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. junio de 2010;11(2):75-9.
9. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. diciembre de 2002;123(6):1857-64.
10. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. julio de 2001;85(1):62-6.
11. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mayo de 2007;6(3):194-208.
12. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Hum Mutat*. 1994;4(3):167-77.
13. Martiniano SL, Hoppe JE, Sagel SD, Zemanick ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Adv Pediatr*. agosto de 2014;61(1):225-43.
14. El-Seedy A, Girodon E, Norez C, Pajaud J, Pasquet M-C, de Becdelièvre A, et al. CFTR mutation combinations producing frequent complex alleles with different clinical and functional outcomes. *Hum Mutat*. noviembre de 2012;33(11):1557-65.
15. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Angel A, et al. [Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications]. *Rev Investig Clínica Organo Hosp Enfermedades Nutr*. abril de 2006;58(2):139-52.
16. Sánchez K, Arcia O, Matute X, Mindiola L, Chaustre I, Takiff H. Frequency of common CFTR gene mutations in Venezuelan patients with cystic fibrosis. *Investig Clínica*. marzo de 2014;55(1):44-54.
17. Sánchez K, de Mendonca E, Matute X, Chaustre I, Villalón M,

---

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FIBROSIS QUÍSTICA EN VENEZUELA

- Takiff H. Analysis of the CFTR gene in Venezuelan cystic fibrosis patients, identification of six novel cystic fibrosis-causing genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2016;9:33-8.
18. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.830G>A (p.Trp277Ter) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/162000/>
  19. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.1117G>A (p.Asp373Asn) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161998/>
  20. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.2443G>T (p.Glu815Ter) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161999/>
  21. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.2700T>A (p.Asn900Lys) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161997/>
  22. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.3963+1G>A Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/161996/>
  23. Clin Var. NM\_000492.3(CFTR):c.49\_50dupTT (p.Trp19Alafs) Simple - Variation Report - ClinVar - NCBI [Internet]. NCBI. [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/53979/>
  24. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. *Clin Nurse Spec CNS*. febrero de 2013;27(1):36-43.
  25. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. IVIC [Internet]. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. 2008 [consultada 9 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.ivic.gob.ve/microbiologia/uegf/?mod=diagnostico.php26>. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. abril de 2001;3(2):149-54