

IV. Genes involucrados en craneosinostosis sindrómicas

Laura Rosa Cornejo-Roldán *

El presente apartado tiene como finalidad revisar los hallazgos mutacionales del genoma humano y que se correlacionan con los síndromes de: (SP), Saethre - Chotzen (SSO), Jackson -Weiss (SJW), Muenke

Introducción

Actualmente se identifican cuatro genes en los que se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con craneosinostosis de tipo sindrómico. Tres de los cuatro genes pertenecen a la familia de los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFRs, por sus siglas en inglés). El cuarto gen es el denominado Twist.

FGFRs 1, 2 y 3

La familia génica de los FGFRs está compuesta por cuatro integrantes. Su localización cromosómica es la siguiente (Figura 1): FGFR1 en el cromosoma 8, FGFR2 en el cromosoma 10, FGFR3 en el cromosoma 4 y FGFR4 en el cromosoma 5.¹

Los diferentes FGFRs tienen una estructura proteica similar que consiste en (Figura 2): tres áreas (dominios) conocidas como asas Igl, IgII e IgIII que pertenecen a la región extracelular de los FGFRs, un solo dominio localizado sobre la membrana y dos dominios llamados tirosina kinasa, asentados en el citoplasma.²

La cascada de acciones de los FGFRs se ha relacionado con diversos procesos celulares, entre ellos: mitogénesis, diferenciación, apoptosis y migración.³ La función de los FGFRs (de sus productos proteínicos), se lleva a cabo, principalmente mediante la interrelación con algún integrante (proteína) de la familia génica conocida como factores de crecimiento fibroblástico (FGFs, por sus siglas en Inglés). Estos últimos son un grupo de genes que en vertebrados está conformado, hasta ahora, por al menos 22 integrantes.⁴ El contacto de los diferentes FGFRs con alguno y/o varios de los FGFs involucra la unión tanto con el dominio IgII como con el dominio IgIII. Entonces, la magnitud de la participación biológica de los FGFRs es directamente proporcional a su capacidad

de interacción con cada uno de los FGFs en un momento del desarrollo así como en algún tipo de tejido, ambas en forma específica.

Twist

El gen produce una proteína de tipo nuclear con una estructura del tipo hélix -loop - hélix. Este dominio lo comparten múltiples proteínas llamadas de unión cuya función es la de participar como factor de transcripción.⁵ Se localiza en el cromosoma 7.¹

Correlación clínico – molecular

Receptores de los factores de crecimiento fibroblástico 1,2 y 3 (FGFRs 1, 2y3)

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGFR1; 136350 [OMIM], locus 8p11.2-p11.1 y reconocido también por las siglas FLT2 ó FLG). El producto proteico codificado por este gen consta de 822 aminoácidos, los cuales se producen (expresan) a través de la información contenida (orden en la secuencia de bases nitrogenadas) en 19 exones.⁶

En este gen se ha identificado a una sola mutación en al menos trece pacientes que cursan con cuadro clínico de SP^{1,7,8} y en un caso con fenotipo SJW.^{1,9}

La mutación se encuentra en el codon (3 bases nitrogenadas) número 252, el cambio de base consiste en CCT (normal) a CGT (mutado) lo que produce que la proteína tenga el aminoácido Argina (R anormal) en lugar de aminoácido Prolina (P normal).¹⁰

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2

(FGFR2; 176943 [OMIM], locus 10q26 y reconocido también por las siglas TK14). El producto proteico codificado por este gen consta de 254 aminoácidos, los cuales se expresan a través de la información contenida en 20 exones.¹¹

En este gen se han identificado múltiples mutaciones en pacientes afectados con alguno de los siguientes

* Académica Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Departamento de Genética, Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

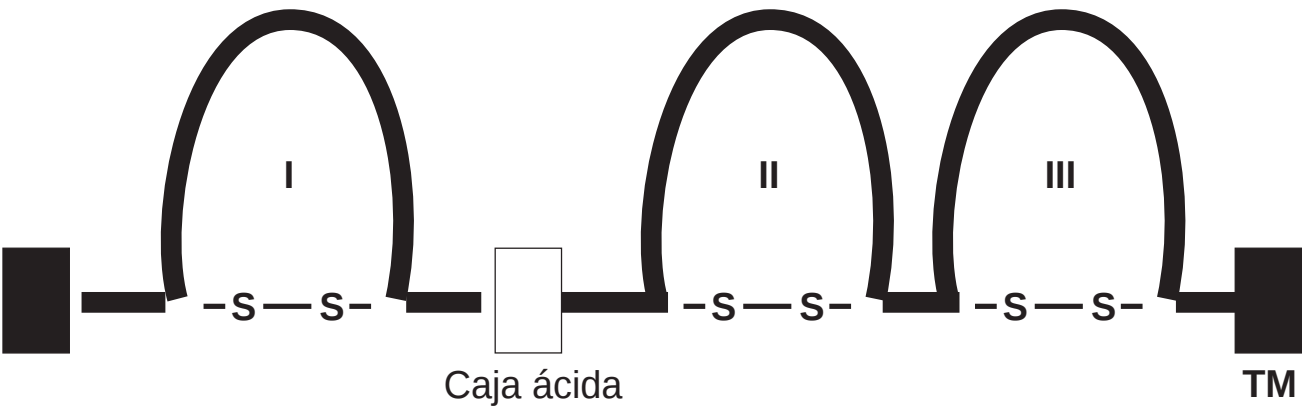


Figura 1. Esquema de los FGRs que comparten con mucha semejanza los tipos 1,2 y 3. TM: Porción Transmembrana.

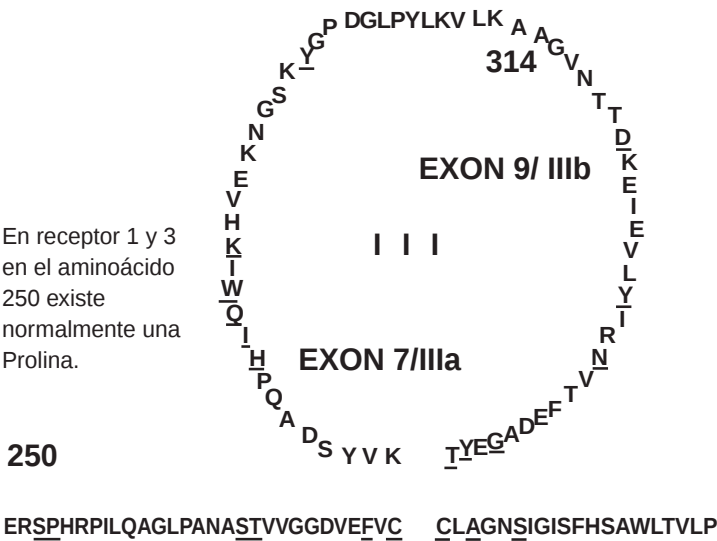


Figura 2. Esquema del asa III donde se encuentran los aminoácidos (abreviaturas) con mayor cantidad de mutaciones para los síndromes de Apert, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Saethre-Chotzen y Crouzon.

cuadros clínicos: SA,^{12,13} SP,^{12,14-20,23,25,26,28,32,33} SSC,^{21,22,25} SJW^{20,25,29,32,33} y SC.^{16,19-20,23-35}

Síndrome de Apert

En el SA se han identificado hasta la fecha seis diferentes mutaciones.²² Dos de ellas son, con mucho, las más frecuentes (aproximadamente del 95 al 99%), una de las mutaciones es exclusiva para SA y la segunda, se puede encontrar también en el fenotipo de SP (ver más adelante). Al menos, ciento treinta pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro I.

Síndrome de Pfeiffer

En el SP se han identificado hasta la fecha al menos treinta mutaciones.¹⁴⁻²⁰ Diecinueve de éstas son exclusivas para

este síndrome, ninguna ha mostrado algún predominio sobre las demás. Al menos veinticuatro pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro II.

Síndrome de Saethre-Chotzen

En el SSC se han identificado hasta la fecha al menos cincuenta y seis diferentes mutaciones en los genes FGFR2 y twist.^{21,22} Únicamente dos de ellas en el gen FGFR2, una de estas últimas mutaciones es exclusiva para este síndrome.²¹ Solamente un paciente se ha correlacionado con la mutación que se describe en el cuadro III.

Síndrome de Jackson-Weiss

En el SJW se han identificado hasta la fecha seis diferentes mutaciones.^{20,22} Ninguna de ellas ha mostrado ser

exclusiva para este fenotipo debido a que se han encontrado las mismas mutaciones en el SP y SC (ver más adelante).

Síndrome de Crouzon

En el SC se han identificado hasta la fecha treinta y tres diferentes mutaciones.^{16,19,20,23-35} Veintiuna de las mutaciones son exclusivas para este síndrome, dos de ellas han mostrado predominio sobre las demás, las que se encuentran cambiando los codones 347 y 354 (Cuadro IV). Al menos cincuenta pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro IV.

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico

(FGFR3, 134934 [OMIM] y locus 4p16.3). El producto proteico obtenido de este gen consta de 806 aminoácidos,

los cuales se producen mediante la información contenida en 19 exones.³⁶

En este gen se ha identificado hasta la fecha, una sola mutación en por lo menos doce pacientes con cuadro clínico de craneosinostosis tipo Muenke.³⁷

La mutación se encuentra en el codón número 391, el cambio de base consiste en GCG (normal) a GAG (mutado), lo que produce que la proteína tenga el aminoácido ácido glutámico (E anormal) en lugar del aminoácido alanina (A normal).

Twist

Twist (601622 [OMIM] y locus 7p21). El gen produce una proteína que contiene 29 aminoácidos a partir de la información contenida en 2 exones.^{38,39}

En este gen se han identificado 54 diferentes mutaciones en alrededor de 73 pacientes con cuadro clínico de síndrome de Saethre-Ohtzen.²²

Cuadro I.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
2	252	TCG	TIT	Serina	Fenilalanina	12
128	253	CCT	CGT	Prolina	R Arginina	12

Cuadro II.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
1	252	TCG	TIT	Serina	Fenilalanina	14
	253	CCT	ICT	Prolina	Serina	
1	288	18	Ninguno	QWIKLV	del	15
5	290	TGG	TGI	W Triptófano	Cisteína	16
4	314	GCC	ICC	Alanina	Serina	17
4	321	GAC	GCC	Dácido aspártico	Alanina	18
3	340	TAT	TGT	Y Tirosina	Cisteína	15
3	341	ACG	CCG	Tirosina	Prolina	19
1	342	TGC	TCT	Cisteína	Serina	15
1	342	TGC	GGC	Cisteína	Serina	15
1	344	GCG	CCG	Alanina	Prolina	20

Cuadro III.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
1	269-270	6	de	Valina	del	21

Cuadro IV.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
2	105	<u>T</u> AT	TGT	YTirosina	Cistina	23
1	268-269	-	803-804Ins3	-	Glicina	20
1	281	<u>T</u> AC	<u>T</u> GC	Y Tirosina	Cisteína	24
1	287-289	9	858-866del	Histidina Isoleucina QGlutamina	del	25
3	290	<u>I</u> GG	<u>C</u> GG	WTriptófano	RArginina	25
2	290	<u>I</u> GG	<u>G</u> GG	WTriptófano	Glicina	26
1	292	<u>A</u> AG	<u>G</u> AG	KLisina	EÁcido Glutámico	27
1	301	<u>T</u> AC	<u>T</u> GC	YTirosina	Cisteína	28
1	328	<u>T</u> AT	<u>T</u> GT	YTirosina	Cisteína	29
1	331	AAT	AIT	NAspargina	Isoleucina	30
1	337	<u>G</u> CT	<u>C</u> CT	Alanina	Prolina	31
1	337-338	-	1011-1012ins6	-	DÁcido aspár- tico alanina	30
3	338	<u>G</u> GG	<u>C</u> GG	Glicina	RArginina	32
2	338	<u>G</u> GG	GAG	Glicina	EÁcido Glutámico	23
6	340	IAT	CAT	YTirosina	Histidina	33
3	342	<u>T</u> GC	<u>T</u> IC	Cisteína	Fenilalanina	25
9	347	<u>T</u> CT	<u>T</u> GT	Serina	Cisteína	29
8	354	<u>T</u> CT	<u>T</u> GT	Serina	Cisteína	33
1	355	<u>G</u> CA	GIA	Alanina	Valina	34
1	356-358	9	1066-1074del	WTriptófano Leucina Treonina	del	30
1	357	<u>T</u> IG	<u>T</u> CG	Leucina	Serina	35

Mutaciones repotadas en más craneosinostosis síndrómica

Fenotipo	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref*
A,P	352	T <u>C</u> G	T <u>G</u> G	Serina	WTriptófano	12
C,N	352	T <u>C</u> G	<u>T</u> IG	Serina	Leucina	14
P,SC,C	267	<u>I</u> CC	<u>C</u> CC	Serina	Prolina	25
P,C	276	<u>I</u> TT	<u>G</u> TT	Fenilalanina	Valina	28
P,JW,C	278	TGC	<u>T</u> IC	Cisteína	Fenilalanina	25
JW,C	289	CAG	<u>C</u> CG	QGlutamina	Prolina	25
P,C	342	<u>T</u> GC	<u>T</u> AC	Cisteína	YTirosina	33
P,JW,C	342	<u>I</u> GC	<u>C</u> GC	Cisteína	RArginina	33
P,JW,C	342	TGC	<u>T</u> CC	Cisteína	Serina	32
P,JW,C	342	<u>I</u> GC	AGC	Cisteína	Serina	33
P,C	342	T <u>G</u> C	<u>T</u> GG	Cisteína	WTriptófano	26
C,U	344	<u>G</u> CG	<u>G</u> CA	Alanina	Alanina	33
JW,C	344	<u>G</u> CG	GGG	Alanina	Glicina	29
P,U	351	<u>T</u> CC	<u>T</u> GC	Serina	Cisteína	23
P,C	359	<u>G</u> TT	<u>I</u> TT	Valina	Fenilalanina	20

A=Apert, P=Pfeiffer, SC=Saethre-Chotzen, JW=Jackson.Weiss, N=Normal y U=no clasificada.

* Las referencias corresponden a la primera cita en donde fue publicada la mutación.

Referencias

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, Md.) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, Md.). World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nih.gov/omim>
2. **Houssaint E, Blanquet PR, Champion-Arnaud P, Gesnel MO, Torriglia A, Courtois Y, et al.** Related fibroblast growth factor receptor genes exist in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8180-8184.
3. **Goldfarb M.** Functions of fibroblast growth factors in vertebrate development. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:311-325.
4. **Ornitz DM, Itoh N.** Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001;2:30005.1-30005.12.
5. **Bourgeois P, Stoetzel O, Bolcato - Bellemin AL, Mattei MG, Perrin - Schmitt F.** The human H-twist gene is located and encodes a b-HIH protein that is 96% similar to its murine M-twist counterpart. *Mamm Genome* 1996;7:915-917.
6. **Ruta M, Burgess W, Givol D, Epstein J, Neiger N, Kaplow J, et al.** Receptor for acidic fibroblast growth factor is related to the tyrosine kinase encoded by the FMS-like gene (FGL). *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:8722-8726.
7. **Robin NH, Feldman GJ, Mitchell HF, Lorenz P, Wilroy RS, Zackai EH, et al.** Linkage of Pfeiffer syndrome to chromosome 8 centromere and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Molec Genet* 1994;3:2153-2158.
8. **Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, et al.** A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994;8:269-274.
9. **Roscioli T, Flanagan S, Kumar P, Masel J, Gattas M, Hyland VJ, et al.** Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature. *Am J Med Genet* 2000;93:22-28.
10. **JC Jorde LB, Carey, Bamshad MJ, White RL.** Genética Médica. En: JC Jorde LB, Carey, Bamshad MJ, White RL, editores. *Biología Celular Básica: estructura y función de los cromosomas*. Segunda Ed. España: Harcourt; 1999. p. 17.
11. **Dionne CA, Crumley G, Bellot F, Kaplow JF, Searfoss G, Ruta, et al.** Cloning and expression of two distinct high-affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO* 1990;9:2685-2692.
12. **Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockey A, et al.** Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995;9:165-172.
13. **Oldridge M, Zackai EH, McDonatd - McGinn, Iskei S, Morris - Kay GM, et al.** De novo *Alu* element insertion in FCFF2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:446-461.
14. **Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, McDonald-McGinn, Muenke M, Moloney DM, et al.** Genotype-Phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII - IgIII linker of FGFR2. *Hum Mol Genet* 1997;6:137-143.
15. **Cornejo - Roldán LR, Roessler E, Muenke M.** Analysis of the mutational spectrum of the FGFR2 gene in Pfeiffer syndrome. *Hum Genet* 1999;104:425-431.
16. **Schefer F, Anderson C Can B, Say B.** Novel mutation in the FGFR2 gene at the same codon as the Crouzon syndrome mutations in a severe Pfeiffer syndrome type 2 case. *Am J Med Genet* 1998;75:252-255.
17. **Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, de Die - Smulders C, et al.** Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Molec Genet* 1995;4:323-328.
18. **Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J, Munnich A, Le Merrer, Renier D.** FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1995;9:108.
19. **Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, et al.** Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995;9:173-176.
20. **Meyers GA, Day D, Goldberg R, Daentl DL, Przylepa KA, Abrams U, et al.** FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. *Am J Hum Genet* 1996;58:491-498.
21. **Paznekas WA, Ounningham ML, Howard TD, korf BR, Lipson MH, Grix AW, et al.** Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TIWST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet* 1998;62:1370-1380.
22. **Muenke M, Wilkie ACM.** The metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease. *Craniosynostosis Syndromes*. In: Scriver OHR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. Editors. Eighth Ed. EUA: McGraw-Hill; 2001. p.6117-6146.
23. **Pulleyn LJ, Reardon W, Wilkes D, Rutland P, Jones BM, Hayvard R, et al.** Spectrum of craniosynostosis phenotypes associated with novel mutations at the fibroblast growth factor receptor 2 locus. *Eur J Hum Genet*, 1996;4:283-291.
24. Wilkie, unpublished.
25. **Oldridge M, Wilkie ACM, Slaney SF, Poole MD, Pulleyn U, Rutland P, et al.** Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1077-1082.
26. **Park WJ, Meyers JA, Li X Theda C, Day D, Orloff SJ, et al.** Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson - Weiss syndromes show allelic heterogeneity and phenotypic variability. *Hum Mol Genet* 1995;4:1229-1233.
27. **Steinberg D, Collmann H, Schmalenberger B, Muller U.** A novel mutation (a886g) in exon 5 of FGFR2 in members of a family with Crouzon phenotype and plagiocephaly. *J Med Genet* 1997;34:420-423.
28. **Steinberg D, Vried G, Mulliken JB, Müller U.** The mutations in FGFR2-associated craniosynostoses are clustered in five structural elements of immunoglobulin-like domain III of the receptor. *Hum Genet* 1998;102:145-149.
29. **Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, et al.** Jackson - Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature Genet* 1994;8:275-279.
30. **Steinberg D, Mulliken JB, Müller U.** Crouzon syndrome: previously unrecognized deletion, duplication, and point mutation within FGFR2 gene. *Hum Mut* 1996;8:386-390.
31. **Passos - Bueno MR, Sertié AL, Richieri - Costa A, alonso LG, Zatz M, Alonso N, et al.** Description of a new mutation and characterization of FGFR1, FGFR2 and FGFR3 mutations among Brazilian patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet* 1998;78:237-241.
32. **Gorry MC, Preston RA, White GJ, Zhang Y, Singhal VK, Losken HW, et al.** Crouzon syndrome: mutations in two splice forms of FGFR2 and a common point mutation shared with Jackson - Weiss syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1387-1390.

33. **Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn U, Jones BM, Malcolm S.** Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994;8:98-103.
34. **Manchester DK, Allen JK, Handler M, Schafer FV.** Novel FGFR2 mutation associated with a partial Aped syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 1999;65(Supp):A477.
35. **Hertz JM, Juncker I, Molhave B, Sunde L, Christensen L, Ostergaard JR, et al.** Mutations in the FGFR2 - gene in Crouzon syndrome. *Eur J Hum Genet* 1997;5(Supp 1):155-159.
36. **Pérez-CastroAV, Wilson J, Atherr MF.** Genomic organization of the human fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene and comparative sequence analysis with the mouse Fgfr3 gene. *Genomics* 1997;41:10-16.
37. **Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartien SP, et al.** A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60:555-564.
38. **El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, et al.** Mutations of the twist gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997;15: 42-46.
39. **Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Dansa JM, Bloch-Zupan A, Yoshida K, Stoetzel, et. al.** The variable expressivity and incomplete penetrance of the twist -null heterozygous mouse phenotype resembles those of human Saethre -Chotzen syndrome. *Hum Molec Genet* 1998;7:945-957.