



Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

Fecha del documento: 22 de febrero de 2021 (versión 1)

13 de febrero de 2024 (versión 2)

GRUPO DE TRABAJO DE METODOLOGÍA E INTERPRETACIÓN ANALÍTICA.

Coordinadora:

- Cristina Rodríguez-Antona, *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas*.

Miembros:

- María Apellániz, Navarrabiomed. Unidad de Medicina Genómica.
- Alberto Borobia, Hospital la Paz. Departamento de Farmacología Clínica.
- Anna Gonzalez-Neira, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
- Javier Lanillos, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
- Adrián Llerena, Universidad de Extremadura.
- Carmen Mata, Universidad de Extremadura.
- Miquel Tarón, Synlab Diagnósticos Globales SAU.
- Pablo Zubiaur, Hospital Universitario de la Princesa. Servicio de Farmacología Clínica.

DEFINICIONES GENERALES

- Un alelo es cada una de las configuraciones que puede tener un gen. Cada configuración se define como una combinación de nucleótidos en toda la secuencia codificante (y en ocasiones no codificante) del mismo.
- En farmacogenética, es habitual que cada alelo reciba un identificador numérico precedido de un asterisco. Habitualmente, el alelo más frecuente (puede haber variaciones según la población) se toma como referencia, recibe el identificador *1 y es considerado funcionalmente normal. Los sucesivos alelos son definidos por variantes en la secuencia de nucleótidos. Estos se definen con una numeración consecutiva (*2, *3, *4, etc.) en función de su prevalencia e impacto sobre la función de la proteína.
- Las variantes de la secuencia de nucleótidos incluyen, fundamentalmente, polimorfismos o variaciones de un único nucleótido (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*), así como pequeñas inserciones o deleciones (Indels). Existen otros tipos de variantes, como las variaciones en el número de copias del gen (CNV, del inglés *Copy Number Variation*).
- Los alelos pueden dar lugar a proteínas con función normal, función aumentada, pérdida parcial de función o pérdida completa de función. A continuación, se muestra un ejemplo simplificado de cuatro alelos para un hipotético gen que codifica para una enzima metabolizadora:

***1 (función normal):**

ATGCATGCATGACTGACTAGTCAGTCAGTCGACTGATCAG

***2 (pérdida parcial de función):**

ATGCATGCATGACTGACTAGT**G**AGTCAGTCGAC**A**GATCAG

***3 (pérdida completa de función):**

ATGCATGCATGACTGACTAGTCAGTCAGTCGAC**A**GATCAG

***4 (función aumentada):**

ATGCATGCATGACTGACTAGT**G**AGTCAGTCGACTGATCAG

- Teniendo en cuenta el carácter diploide del ser humano, cada individuo hereda dos alelos, uno paterno y otro materno. Dependiendo del tipo de alelos heredados, el individuo presentará un diplotipo que, a su vez, se ha asociado a un fenotipo metabolizador. Por ejemplo:

***4/*4: metabolizador ultrarrápido.**

***1/*4: metabolizador rápido.**

***1/*1: metabolizador normal.**

***1/*3: metabolizador intermedio.**

***2/*3: metabolizador lento.**

- El fenotipo farmacogenético permite elaborar recomendaciones clínicas de prescripción de fármacos. Cada gen tiene sus particularidades, por lo que hay que prestar atención a cada una de las tablas de definición de alelos de cada una de las guías de la SEFF, así como las tablas de asignación de fenotipos.

DETERMINACIONES GENÉTICAS Y TABLA DE DEFINICIÓN DE ALELOS

[Ver anexo de tecnologías asociadas](#)

- La técnica de referencia para la definición de alelos es la secuenciación, ya que nos permite conocer la combinación exacta de nucleótidos del gen. Sin embargo, en general, la estructura del gen está conservada y se conocen las posiciones en las que hay variaciones de nucleótidos.
- Dependiendo de la frecuencia de las variantes genéticas en cada población y su impacto funcional, se pueden definir cuáles se deben genotipificar, asumiendo que el resto de la secuencia del gen será la misma que la del alelo de referencia (*1).
- La posición de las variantes puede definirse de numerosas maneras. Sin embargo, es habitual referir los cambios genéticos mediante su identificador *RefSeq* (rs), o su posición cromosómica exacta indicando el genoma de referencia, nomenclatura a la que se adhiere la SEFF.
- Las tablas de definición de alelos reúnen las combinaciones de variantes que definen los alelos relevantes en población ibérica. A continuación, se muestra una simplificación del funcionamiento de estas tablas:

Posición genética y cambio			g.1520C>G	g.1530T>A	g.1550T>C	g.1585T>C
Alelo	Status funcional	Recomendación SEFF	rs11111	rs22222	rs33333	rs44444
*1	Actividad Normal	<i>Referencia</i>	C	T	T	T
*2	Pérdida parcial de función	Imprescindible	G	A		
*3	Pérdida completa de función	Imprescindible		A		
*4	Aumento de función	Imprescindible	G			
*5	Pérdida parcial de función	Recomendado			C	
*6	Pérdida completa de función	Recomendado				C

Los SNP indicados (rs11111, rs22222...) no corresponden a variantes reales.

- La SEFF considera **imprescindible** el genotipificado de determinados SNPs debido a una elevada frecuencia de los alelos que definen en población española y/o su impacto funcional. Siguiendo el ejemplo anterior, la SEFF consideraría imprescindible genotipificar rs11111 y rs22222.

DEFINICIÓN DEL DIPLOTIPO

- En la mayoría de ocasiones, el resultado del genotipificado permite la definición inequívoca de los alelos, lo que permite la definición del diplotipo y la inferencia fenotípica.
- En algunas ocasiones, si no se puede determinar de forma inequívoca si las variantes se localizan en el mismo alelo o en alelos distintos (heterocigosis compuesta), la definición del diplotipo y del fenotipo también son problemáticas. A continuación, se muestran algunos ejemplos:

Individuo	rs111111	rs22222	rs33333	rs44444
A	C/C	T/T	T/T	T/T
B	G/G	A/A	T/T	T/T
C	G/G	T/T	T/T	T/T
D	G/C	T/A	T/T	T/T

- Diplotipos inequívocos:
 - A: *1/*1.
 - B: *2/*2.
 - C: *4/*4.
- Diplotipo cuestionable:
 - D: *1/*2 (se asume que rs11111–G y rs22222–A se localizan en el mismo alelo) o *3/*4 (se asume que rs11111–G y rs22222–A se localizan en distintos alelos).
- La SEFF recomienda definir la combinación de alelos más prevalente (siempre que no pueda utilizarse una técnica alternativa que identifique el alelo como una PCR de largo alcance, o acceder a los padres del individuo). Por ejemplo, asumiendo las siguientes frecuencias alélicas: 95% para *1, 3% para *2, 0,2% para *3 y 0,1% para *4; la recomendación sería asignar el genotipo *1/*2, puesto que este diplotipo se esperaría encontrar con mayor frecuencia (1 de cada 35 individuos) comparado con la probabilidad de encontrar *3/*4 (1 de cada 500000 individuos).

DEFINICIÓN DEL FENOTIPO

- En las tablas de asignación de fenotipos de cada gen, incluidas en cada guía de la SEFF, se recogen las combinaciones de diplotipos posibles y sus fenotipos correspondientes.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

- Cada guía farmacogenética de la SEFF incluye recomendaciones clínicas en función de los fenotipos de cada gen en el texto principal de la misma.