

## GEN GP6, DEFICIENCIA DE GLICOPROTEÍNA VI, ESTUDIO GENETICO MOLECULAR POR SECUENCIACION DEL EXON 6

Actualizado en diciembre 2023 por BQ Constanza Ley  
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

| Código del Examen                      | : 2665                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-------|-----------|
| Nombres del Examen                     | : Estudio genético molecular de deficiencia de glicoproteína VI mediante secuenciación del exón 6 del gen GP6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Laboratorios de Procesamiento          | : <table><tr><th>Laboratorio</th><th>Días de Procesamiento</th><th>Plazo de Entrega de Resultados</th></tr><tr><td>Biología Molecular</td><td>Lunes a viernes</td><td>10 días hábiles</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                     | Laboratorio                    | Días de Procesamiento    | Plazo de Entrega de Resultados | Biología Molecular | Lunes a viernes       | 10 días hábiles |       |           |
| Laboratorio                            | Días de Procesamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Plazo de Entrega de Resultados |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Biología Molecular                     | Lunes a viernes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 días hábiles                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Preparación del Paciente               | : No requiere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Muestra Requerida                      | : <div><div></div>Sangre completa</div> <div>Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 1 mL de sangre</div> <div>NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Estabilidad de la Muestra <sup>4</sup> | : <table><tr><th>Muestra</th><th>T° Ambiente (20 - 25 °C)</th><th>Refrigerada (2 a 8 °C)</th><th>Congelada (-20°C)</th></tr><tr><td>Sangre Total con EDTA</td><td>3 días</td><td>1 mes</td><td>No aplica</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                  | Muestra                        | T° Ambiente (20 - 25 °C) | Refrigerada (2 a 8 °C)         | Congelada (-20°C)  | Sangre Total con EDTA | 3 días          | 1 mes | No aplica |
| Muestra                                | T° Ambiente (20 - 25 °C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Refrigerada (2 a 8 °C)         | Congelada (-20°C)        |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Sangre Total con EDTA                  | 3 días                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 mes                          | No aplica                |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Condiciones de Envío al Laboratorio    | : <div>*Dentro de Santiago y en el día<br/>Sangre Total con EDTA: Ambiente Sí/ Refrigerada Sí/ Congelada NO</div> <div>*Desde fuera de Santiago<br/>Sangre Total con EDTA: Ambiente Sí/ Refrigerada Sí/ Congelada NO</div> <div>*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.</div>                                                                                                                                                               |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Método Utilizado                       | : Para este estudio se analiza el exón 6 del gen GP6 por secuenciación de Sanger.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Intervalos de Referencia               | : No aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Valor Crítico                          | : No aplica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Parámetros de Desempeño                | : El análisis se realiza por secuenciación del exón 6 del gen GP6 (incluyendo unión intron-exón) con el fin de identificar la variante c.711dup. En un trabajo realizado en Chile se estudiaron a cuatro familias no relacionadas, identificándose en todas estas una duplicación de adenina en el exón 6 (c.711dup) de forma homocigota.                                                                                                                                   |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |
| Información Clínica <sup>1,2,3</sup>   | : La deficiencia de glicoproteína VI (OMIM 614201) es un trastorno poco frecuente, asociado con una disminución en la capacidad de formar coágulos. Los afectados tienen mayor riesgo de presentar hemorragias nasales (epistaxis) y sangrado anormal después de una lesión o cirugía. En algunas personas se produce acumulación de sangre debajo de la piel (equimosis). Las mujeres afectadas a menudo presentan hemorragia intensa o prolongada en el periodo menstrual |                                |                          |                                |                    |                       |                 |       |           |

(menorrhagia).

La glicoproteína VI (GPVI) es una proteína de membrana que está embebida en la membrana externa de las plaquetas y es codificada por el gen *GP6*. Este gen se localiza en el cromosoma 19 y está formado por 8 exones. En respuesta a una lesión que causa sangrado, la GPVI se une al colágeno y comienza la formación del coágulo. Esta unión es también una señal para que otras plaquetas migren al sitio de la lesión y así aumentar el tamaño del coágulo. Variantes patogénicas en el gen *GP6* provocan que se genere una proteína no funcional o que ésta posea una menor capacidad de unión a colágeno, llevando a problemas de coagulación. Se han reportado variantes patogénicas en este gen (cambios de una base, delecciones/inserciones pequeñas) ubicadas en diferentes exones. También se han reportado dos pacientes heterocigotos compuestos para estas variantes<sup>1, 2</sup>.

En un estudio en Chile que incluyó a cuatro familias no relacionadas, se identificó en todas ellas una duplicación de adenina en el exón 6 (c.711dup) de forma homocigota. Esta variante cambia el marco de lectura y genera un codón de stop prematuro en el sitio 242 de la proteína. Los sujetos heterocigotos para esta variante no presentaron problemas de coagulación (herencia autosómica recesiva)<sup>3</sup>.

Este examen permite identificar la variante c.711dup en el gen GP6 y otras posibles alteraciones que se localicen en el exón 6.

**Limitaciones:** Esta técnica no permite detectar delección/duplicación completa del gen GP6 ni tampoco variantes fuera de la región estudiada. La ausencia de variantes patogénicas en el gen GP6 no explica todos los casos de deficiencia de GPVI, como la causada por algunas enfermedades autoinmunes (trombocitopenia inmune primaria, enfermedad de Graves y lupus eritematoso sistémico).

### Interpretación de Resultados:

- c.[=];[=]                      [=]: secuencia idéntica a la secuencia de referencia.  
La/El paciente no presenta alteraciones en la región estudiada del gen *GP6*.
- c.[XXXX];[=]                  [=]: Secuencia idéntica a la secuencia de referencia.  
p.[XXXX];[=]  
La/El paciente presenta la variante XXXX en uno de los alelos del gen *GP6*, el otro alelo no presenta alteraciones.
- c.XXXX(;)XXXX  
p.XXXX(;)XXXX  
La/El paciente presenta la variante XXXX probablemente en ambos alelos del gen *GP6*, aunque no se puede descartar que un alelo esté deletado.
- c.XXXX(;)AAAA  
p.XXXX(;)AAAA  
La/El paciente presenta las variantes XXXX y AAAA en forma heterocigota en la región estudiada del gen *GP6*. Con esta metodología no se puede determinar la fase de estas variantes, por lo que se recomienda estudiar a los padres.

Se informa con nomenclatura según recomendaciones de Human Genome Variation Society (HGVS), [www.HGVS.org](http://www.HGVS.org). Se reportan variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto de acuerdo con la guía ACMG-AMP del 2015 (PMID: 25741868).

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

Factores Interferentes:

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

## Referencias

1. Dumont, B., Lasne, D., Rothschild, C., Bouabdelli, M., Ollivier, V., Oudin, C., Ajzenberg, N., Grandchamp, B., Jandrot-Perrus, M. Absence of collagen-induced platelet activation caused by compound heterozygous GPVI mutations. *Blood*. 2009. 114: 1900-1903.
2. Hermans, C., Wittevrongel, C., Thys, C., Smethurst, P. A., Van Geet, C., Freson, K. A compound heterozygous mutation in glycoprotein VI in a patient with a bleeding disorder. *J. Thromb. Haemost.* 2009. 1356-1363.
3. Matus V1, Valenzuela G, Sáez CG, Hidalgo P, Lagos M, Aranda E, Panes O, Pereira J, Pillois X, Nurden AT, Mezzano D. An adenine insertion in exon 6 of human GP6 generates a truncated protein associated with a bleeding disorder in four Chilean families. *J Thromb Haemost.* 2013.11(9):1751-9.
4. Richardson A. *et al* (2006) Blood storage at 4 °C. Factors involved in ADN yield and quality. *J.Lab.Clin. Med*; 147 (6): 290-294.