

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 209**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6883 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2019 E 22199371 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 4177356**

54 Título: **Métodos para evaluar riesgo de desarrollar una enfermedad viral usando una prueba genética**

30 Prioridad:

08.08.2018 US 201862716072 P
08.08.2018 US 201862716183 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2024

73 Titular/es:

PML SCREENING, LLC (25.0%)
23 Corporate Plaza, Suite 150
Newport Beach, CA 92660, US;
UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY (25.0%);
THE ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE
PARIS (APHP) (25.0%) y
THE INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE
LARECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (25.0%)

72 Inventor/es:

HATCHWELL, ELI;
EIS, PEGGY S.;
SMITH, EDWARD B., III y
TAOUFIK, YASSINE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 989 209 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para evaluar riesgo de desarrollar una enfermedad viral usando una prueba genética

Antecedentes de la divulgación

5 La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección oportunista rara y potencialmente mortal del sistema nervioso central causada por un poliomavirus ubicuo, el virus de JC (JCV). Si bien el JCV está presente en tasas muy altas en la población general, la PML sigue siendo un trastorno raro, aunque importante debido a la baja supervivencia y las graves secuelas neurológicas, y la asociación recientemente demostrada con una variedad de terapias útiles, por ejemplo, natalizumab en la esclerosis múltiple (MS). Se han descrito varios factores de riesgo para la PML, pero es mejor visualizarlos como necesarios, pero no suficientes. Si bien 10 estos factores de riesgo son muy relevantes, por sí solos no predicen quién desarrollará PML, ya que la gran mayoría de las personas con estos factores de riesgo no desarrollarán el trastorno. Es necesario considerar otros factores y cada vez hay más pruebas del papel de los factores genéticos del huésped en la susceptibilidad a la PML. El documento US2017/016919 de Plavina et al., describe métodos para evaluar el riesgo de un paciente de desarrollar PML. Mills et al., en "Understanding Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with immunomodulatory Therapies: A Bird's eye view", A Bird's eye view"; 15 Front. Immunol. 9:138 describe las métricas utilizadas para predecir el riesgo de PML.

20 La capacidad de predecir con mayor precisión quién está en riesgo de desarrollar PML será de gran beneficio en el contexto del tratamiento farmacológico con compuestos que son altamente efectivos en el contexto de su enfermedad (natalizumab en la MS, por ejemplo) pero conllevan el riesgo de un trastorno devastador. Existe la necesidad de desarrollar una prueba diagnóstica complementaria, para excluir efectivamente a aquellos que estaban en riesgo de PML, en el proceso tranquilizando a aquellos con pruebas negativas acerca de su riesgo drásticamente reducido de desarrollar PML.

Breve descripción de los dibujos

25 Las características novedosas de la divulgación se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación con referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación, y los dibujos adjuntos.

La Figura 1 representa un ejemplo de un gen (PRKCB) afectado por la línea germinal y las CNV adquiridos.

La Figura 2 representa un ejemplo de genes (TNFRSF13C y CENPM) afectados por las CNV adquiridos.

30 La Figura 3 representa un ejemplo de un gen (PKHD1) afectado por la línea germinal y las CNV adquiridos.

La Figura 4 representa un ejemplo de un gen (BMPR2) afectado por una CNV (pérdidas homocigotas y heterocigotas).

La Figura 5 representa un ejemplo de un gen (COMMD6) afectado por una CNV (p. ej., duplicación homocigótica).

35 La Figura 6 representa un ejemplo de genes (KCTD7, RABGEF1) directa y potencialmente afectados por una CNV (p. ej., duplicación homocigótica).

La Figura 7 representa un ejemplo de un gen (FPR2) afectado por una CNV (p. ej., duplicación homocigótica).

La Figura 8 representa un ejemplo de un gen (PIK3CD) afectado por una CNV (p. ej., pérdida homocigótica).

40 La Figura 9 representa un ejemplo de un gen (CD180) potencialmente afectado por una ganancia de CNV intergénica (p. ej., duplicación homocigótica).

La Figura 10 representa un ejemplo de un gen (VDAC1) potencialmente afectado por una CNV intergénica (pérdida homocigótica).

La Figura 11 representa un ejemplo de genes (EGR1 y ETF1) potencialmente afectados por una CNV intergénica (pérdida homocigótica).

45 La Figura 12 representa un ejemplo de un gen (ITSN2) potencialmente afectado por una CNV intergénica (pérdida homocigótica).

La Figura 13 representa un ejemplo de interacciones proteicas conocidas y/o predichas utilizando la base de datos String para 21 de 43 genes (listado no redundante) informados en la Tabla 7. El número de casos de PML que albergan variantes que afectan a un gen determinado se indica junto a cada gen.

La Figura 14 representa un ejemplo de análisis de conjunto de genes de interacciones proteína-proteína utilizando la base de datos de String descrita en este documento. La lista de genes de entrada fue de 74 genes (véase la Tabla 42) y se representa la red más grande de la salida del análisis de la base de datos de String, una red de 24 genes. Los genes están codificados por colores en función de la identificación de la vía GO con la mayor cantidad de genes (26) que se encontraba entre los 5 mejores resultados de GO: GO:0006955, genes de color gris oscuro.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un medicamento inmunosupresor para usar como se define en la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método como se define en la reivindicación 9. En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método como se define en la reivindicación 10. Otras características se definen en las reivindicaciones dependientes.

La inmunodeficiencia puede ser agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), inmunodeficiencia común variable (CVID), inmunodeficiencia combinada grave (SCID), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), cánceres del sistema inmunitario (p. ej., leucemia), enfermedades por complejos inmunitarios (p. ej., hepatitis viral) o mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS). En algunas realizaciones, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS). En algunas realizaciones, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS).

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel, siponimod o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el sujeto no ha tomado el medicamento inmunosupresor. En algunas realizaciones, el sujeto ha tomado el medicamento inmunosupresor. En algunas realizaciones, el sujeto está tomando el medicamento inmunosupresor.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende natalizumab (p. ej., TYSABRI). En algunas realizaciones, se administran al menos aproximadamente 10 mg de natalizumab, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 mg, al menos aproximadamente 15 mg, al menos aproximadamente 20 mg, al menos aproximadamente 30 mg, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 50 mg, al menos aproximadamente 60 mg, al menos aproximadamente 70 mg, al menos aproximadamente 80 mg, al menos aproximadamente 90 mg, al menos aproximadamente 100 mg, al menos aproximadamente 150 mg, al menos aproximadamente 200 mg, al menos aproximadamente 250 mg, o al menos aproximadamente 300 mg de natalizumab. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10 mg de natalizumab se administran mediante infusión intravenosa. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10 mg de natalizumab se administran mediante infusión intravenosa en cuatro semanas. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en cuatro semanas. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 300 mg de natalizumab. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 300 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 300 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en cuatro semanas. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10 mg de natalizumab se administran mediante infusión intravenosa en seis semanas. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10 mg de natalizumab se administran mediante infusión intravenosa en ocho semanas. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en seis semanas. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en ocho semanas. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 300 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en seis semanas. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 300 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa en ocho semanas.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende fumarato de dimetilo. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg del fumarato de dimetilo, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg

a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 120 mg de fumarato de dimetilo. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 240 mg de fumarato de dimetilo.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende fumarato de diroximel. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende fumarato de diroximel. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de fumarato de diroximel, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg de fumarato de diroximel. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 462, 470, 480, 490 o 500 mg de fumarato de diroximel.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende fingolimod. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 5 mg de fingolimod, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.2 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.3 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.4 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.3 mg, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.4 mg, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.5 mg, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 0.4 mg, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 0.5 mg, de aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 0.5 mg, o de aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 0.6 mg de fingolimod. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 0.25 mg o 0.5 mg de fingolimod.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende rituximab. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de rituximab, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 900 mg de rituximab. La dosis puede ser por peso o una dosis fija. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 250 mg/m², 375 mg/m², 500 mg/m², 500 mg o 1000 mg de rituximab. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 250 mg/m², 375 mg/m², 500 mg/m², 500 mg o 1000 mg de rituximab cada semana, cada 2 semanas, cada 4 semanas, cada 8 semanas o cada 6 meses. En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 250 mg/m², 375 mg/m², 500 mg/m² 500 mg o 1000 mg de rituximab cada 8 semanas o cada 6 meses para tratar la MS. La dosis total puede ser de aproximadamente 50 y 4000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 75 y 3000 mg, de aproximadamente 100 y 2000 mg, de aproximadamente 100 y 1000 mg, de aproximadamente 150 y 1000 mg, o de aproximadamente 200 y 1000 mg, incluyendo dosis de aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 mg y 2000 mg. Estas dosis pueden administrarse como dosis única o como dosis múltiples, por ejemplo, de dos a cuatro dosis. Tales dosis se pueden hacer por infusiones, por ejemplo.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende siponimod. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de siponimod. En algunas realizaciones, se administra aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg de siponimod. En algunas realizaciones, se administra aproximadamente 1 mg o aproximadamente 2 mg de siponimod a un sujeto con un genotipo CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*2/*3.

En algunas realizaciones, el sujeto no tiene una o más variaciones genéticas asociadas con el riesgo de desarrollar PML. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene una o más variaciones genéticas asociadas con un alto riesgo de desarrollar PML.

En algunas realizaciones, la prueba genética comprende detectar las variaciones genómicas de las reivindicaciones en una muestra de ácido polinucleico del sujeto. En algunas realizaciones, la prueba genética comprende detectar una o más variaciones genómicas de las reivindicaciones en una muestra de ácido polinucleico del sujeto.

- 5 El sujeto puede necesitar terapia con natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod y el medicamento inmunosupresor puede ser natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod.

En un aspecto, la invención proporciona natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en el que se identifica que el sujeto no tiene variación genómica de las reivindicaciones.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod para uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en el que se identifica que el sujeto no tiene variaciones genómicas de las reivindicaciones.

- 20 En este documento se proporciona un método para reducir el riesgo de que un sujeto desarrolle leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) que comprende evaluar a un sujeto para detectar la presencia de una variación genómica de las reivindicaciones, determinar que el sujeto tiene la variación genómica y desaconsejar la administración de natalizumab al sujeto que se determinó que tenía al menos una de las variaciones genómicas.

- 25 En algunas realizaciones, se identifica que el sujeto no tiene riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) mediante una prueba genética. En algunas realizaciones, se identifica que el sujeto no tiene un alto riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) mediante una prueba genética.

- 30 En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso o los métodos de la invención comprenden además el análisis de la presencia de JCV en una muestra biológica del sujeto. En algunas realizaciones, el análisis comprende una prueba de anticuerpos contra JCV. En algunas realizaciones, la prueba de anticuerpos contra JCV tiene un resultado negativo. En algunas realizaciones, la prueba de anticuerpos contra JCV no detecta la presencia de JCV en la muestra biológica del sujeto. En algunas realizaciones, la prueba de anticuerpos contra JCV detecta la presencia de JCV en la muestra biológica del sujeto.

En algunas realizaciones, el sujeto está en una terapia inmunosupresora.

- 35 En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV comprende una prueba de anticuerpos contra JCV, una prueba de CD62L o una prueba de bandas oligoclonales de IgM de CSF. En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV se realiza antes de la prueba genética. En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV se realiza después de la prueba genética. En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV se realiza simultáneamente con la prueba genética. En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV identifica que el sujeto no tiene JCV. En algunas realizaciones, el análisis de la presencia de JCV identifica que el sujeto tiene un riesgo o un mayor riesgo de desarrollar PML. En algunas realizaciones, el resultado de la prueba genética identifica que el sujeto no tiene riesgo o no tiene un mayor riesgo de desarrollar PML.

- 45 En algunas realizaciones, el sujeto está inmunodeprimido. En algunas realizaciones, el sujeto tiene HIV. En algunas realizaciones, el sujeto tiene infección por HIV. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de infección por HIV.

En algunas realizaciones, la afección es un cáncer, una neoplasia maligna hematológica, un trasplante de órganos o una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la afección es linfocitopenia CD4+ idiopática (ICL).

- 50 En algunas realizaciones, la afección es una enfermedad autoinmune.

- 55 En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Addison, enfermedad de Behcet, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca - esprúe (enteropatía sensible al gluten), enfermedad de Crohn, dermatomiositis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo, penfigoide, anemia aplásica, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune, eritroblastopenia, púrpura trombocitopénica, síndrome de Evans, vasculitis, granulomatosis con poliangeitis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome

de Guillain-Barré, encefalitis anti-receptor de NMDA, enfermedad de Devic, pancreatitis autoinmune, síndrome de Opsoclonus myoclonus, enfermedad relacionada con IgG4, psoriasis, artritis reactiva, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, vitíligo o colitis ulcerosa.

5 En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende un interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámero, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, siponimod o cualquier combinación de los mismos.

10 En un aspecto, la invención proporciona natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámero, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod para uso en el tratamiento de un sujeto que lo necesita, en el que el sujeto tiene un riesgo reducido de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) debido a una infección del cerebro por el virus John Cunningham (JCV), en el que el riesgo reducido del sujeto se debe a la ausencia de una variación genómica de las reivindicaciones.

15 En un aspecto, la invención proporciona un medicamento inmunosupresor para usar en el tratamiento de una afección en un sujeto que necesita una terapia con medicamentos inmunosupresores, en el que el sujeto tiene un riesgo reducido de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) debido a una infección del cerebro por el virus de John Cunningham (JCV), en el que la disminución del riesgo del sujeto se debe a la ausencia de una variación genómica de las reivindicaciones.

20 En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende una molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma es una molécula de anticuerpo recombinante o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma es una molécula de anticuerpo humanizado o un fragmento de la misma. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma es una molécula de anticuerpo recombinante humanizado o fragmento de la misma. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende una secuencia en CAS registro número: 189261-10-7. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena pesada de anticuerpo. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende dos cadenas pesadas de anticuerpo. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena ligera de anticuerpo. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende dos cadenas ligeras de anticuerpo. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena pesada de anticuerpo y al menos una cadena ligera de anticuerpo.

En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma se produce en células de mieloma. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma se produce en células de hibridoma de conejo.

40 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma se une a un receptor. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma se une a una integrina. En algunas realizaciones, la integrina se expresa en la superficie de un leucocito. En algunas realizaciones, el leucocito es un neutrófilo. En algunas realizaciones, el leucocito no es un neutrófilo. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma se une a la integrina $\alpha 4\beta 1$, a la integrina $\alpha 4\beta 7$ o a ambas. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma se une a la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$, la integrina $\alpha 4\beta 7$ o ambas. En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o un fragmento de la misma inhibe la adhesión mediada por $\alpha 4$ de un leucocito a su receptor.

50 En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprende una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 3275 (QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DTYIHWWRQA PQRLEWVWGR IDPANGYTKY DPKFQGRVTI TADTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG YYGNYGVYAM DYWGQGLT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP SCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKLSLSLSLGK). En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia que tiene aproximadamente un 50 % - 100 % de identidad, por ejemplo, aproximadamente un 50 % - 60 %, aproximadamente un 50 % - 70 %, aproximadamente un 60 % - 70 %, aproximadamente un 60 % - 80 %, aproximadamente un 70 % - 80 %, aproximadamente un 70 % - 90 %, aproximadamente un 80 % - 90 %, aproximadamente un 80 % - 95 %, aproximadamente un 90 % - 95 %, aproximadamente un 90 % - 99 %,

ES 2 989 209 T3

aproximadamente 90 % - 100 %, aproximadamente 95 % - 99 %, o aproximadamente 99 % - 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 3275.

5 En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprende una secuencia que tiene al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 3528 (DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKTSQDIN KYMAWYQQTP GKAPRLLIHY TSALQPGIPS RFSGSGSGRD YFTFTISLQP EDIATYYCLQ YDNLWTFGGG TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS DYSLEHQSTLVTL SKAVLEHQSTLVD SSPVTKSFNRGEC).

10 En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia que tiene aproximadamente un 50 % - 100 % de identidad, por ejemplo, aproximadamente un 50 % - 60 %, aproximadamente un 50 % - 70 %, aproximadamente un 60 % - 70 %, aproximadamente un 60 % - 80 %, aproximadamente 70 % - 80 %, aproximadamente 70 % - 90 %, aproximadamente 80 % - 90 %, aproximadamente 80 % - 95 %, aproximadamente 90 % - 95 %, aproximadamente 90 % - 99 %, aproximadamente 90 % - 100 %, aproximadamente 95 % - 99 %, o aproximadamente 99 % - 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 3276.

15 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena pesada de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ de la misma, que comprende CDR no humanas en las posiciones 31-35 (CDR1), 50-65 (CDR2) y 95-102 (CDR3) (numeración de Kabat) de un anticuerpo anti- $\alpha 4$ de ratón y que tiene residuos no humanos en las posiciones del marco 27-30 (numeración de Kabat), en la que las posiciones 27-30 tienen la secuencia de aminoácidos Phe 27, Asn 28, Ile 29 y Lys 30.

20 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena ligera de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ de la misma, que comprende: una CDR1 de cadena ligera (LC) con una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 3529 (KTSQDINKYMA), una CDR2 de LC con una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 3530 (YTSALQP) y una CDR3 de LC con una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO.: 3531 (LQYDNLWT).

25 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena ligera de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ del mismo, que comprende: una CDR1 de cadena ligera (LC) con una secuencia de aminoácidos de la 3532 (QASQDIKYLN), una CDR2 de LC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3533 (EASNLQA), y una CDR3 de LC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3534 (QQYQSLPYT).

30 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena ligera de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ del mismo, que comprende: una CDR1 de cadena ligera (LC) con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3535 (KASQSVTNDVA), una CDR2 de LC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3536 (YASNRYT), y una CDR3 de LC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3537 (QQDYSSPYT).

35 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena pesada de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ del mismo, que comprende: una CDR1 de cadena pesada (HC) con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3538 (DTYIH), una CDR2 de HC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3539 (RIDPANGYTKYDPKFQG), y una CDR3 de HC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3540 (EGYYGNYGVYAMDY).

40 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende al menos una cadena pesada de anticuerpo, o un fragmento de unión a $\alpha 4$ del mismo, que comprende: una CDR1 de cadena pesada (HC) con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3541 (DTYMH), una CDR2 de HC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3542 (RIDPASGDTKYDPKFQV), y una CDR3 de HC con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO.: 3543 (DGMWVSTGYALDF).

45 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende una cadena pesada humanizada, o un fragmento de la misma que se une a $\alpha 4$, que comprende: una región de cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO.: 3544

50 (MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLQESGPGLVSRPSTLSLTCTVSGFNIKDTYMHWRQPPGR GLEWIGRIDPASGDTKYDPKFQVKATITADTSSNQFSLRLLSSVTAADTAVYYCADGMWVSTGY ALDFWQGTTVTVSSGES), SEQ ID NO.: 3545

(QVQLQESGPGLVSRPSTLSLTCTVSGFNIKDTYMHWRQPPGRGLEWIGRIDPASGDTKYDPKF QVRVTMLVDTSSNQFSLRLLSVTSEDVAVYYCADGMWVSTGYALDFWQGTTVTVSSGES), SEQ ID NO.: 3546

(MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLQESGPGGLVRPSQTLSTCTVSGFNKDTYMHWWKQRPGR GLEWIGRIDPASGDTKYDPKFQVRVTMLVDTSSNQFSLRLSSVTAADTAVYYCADGMWVSTGY ALDFWQGQTTTVSSGES), SEQ ID NO.: 3547

5 (MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLQESGPGGLVRPSQTLSTCTASGFNIKDTYMHWVRQPPGR GLEWIGRIDPASGDTKYDPKFQVRVTMLVDTSSNQFSLRLSSVTAADTAVYYCADGMWVSTGY ALDFWQGQTTTVSSGES), and SEQ ID NO.: 3548

(QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGFNIKDTYIHWVRQAPGQRLEWMGRIDPANGYTKYDP KFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGYGNYGVYAMDYWGQGLTVTVSS).

10 En algunas realizaciones, la molécula de anticuerpo o fragmento de la misma comprende una cadena ligera humanizada, o un fragmento de la misma que se une a $\alpha 4$, que comprende una región de cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO.: 3549

(MGWSCIIILFLVATATGVHSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVTNDVAWYQQKPKGKAP KLIYYASNRYTGVPDRFSGSGYGTDFFTISSLQPEDATYYCQQDYSSPYTFGQGTKVEIKRK), SEQ ID NO.: 3550

15 (MGWSCIIILFLVATATGVHSSIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVTNDVAWYQQKPKGKAP KLIYYASNRYTGVPDRFSGSGYGTDFFTISSLQPEDATYYCQQDYSSPYTFGQGTKVEIKRK), SEQ ID NO.: 3551

20 (MGWSCIIILFLVATATGVHSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVTNDVAWYQQKPKGKAP KLIYYASNRYTGVPDRFSGSGYGTDFFTISSLQPEDATYYCQQDYSSPYTFGQGTKVEIKRK), and SEQ ID NO.: 3552

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKTSQDINKYMAWYQQTPGKAPRLLIHYTSALQPGIPSRFSGS GSGRDYFTISSLQPEDATYYCLQYDNLWTFGQGTKVEIKRTV).

25 En algunas realizaciones, un producto biológico puede ser un producto biológico aprobado por una agencia reguladora. Por ejemplo, el producto biológico puede ser aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En algunas realizaciones, el producto biológico puede ser un producto de referencia. En algunos casos, el producto biológico puede ser un producto biosimilar. En algunas realizaciones, el producto biológico puede ser un producto intercambiable.

30 En algunas realizaciones, un producto biosimilar puede ser similar a un producto de referencia (véase, p. ej., la Tabla 67). En algunas realizaciones, un producto biosimilar puede no tener diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia. En algunas realizaciones, un producto biosimilar puede tener los mismos componentes clínicamente inactivos. En algunas realizaciones, un producto biosimilar puede tener diferentes componentes clínicamente inactivos. En algunas realizaciones, un producto biosimilar interactúa específicamente con un sustrato y el producto de referencia interactúa específicamente con el mismo sustrato. En algunas realizaciones, la tasa de respuesta de los sujetos humanos a los que se les administró el producto biosimilar puede ser del 50 % al 150 % de la tasa de respuesta de los sujetos humanos a los que se les administró el producto de referencia. Por ejemplo, la tasa de respuesta de sujetos humanos a los que se administró el producto biosimilar puede ser del 50 % - 100 %, del 50 % - 110 %, del 50 % - 120 %, del 50 % - 130 %, del 50 % - 140 %, del 50 % - 150 %, 60 % - 100 %, 60 % - 110 %, 60 % - 120 %, 60 % - 130 %, 60 % - 140 %, 60 % - 150 %, 70 % - 100 %, 70 % - 110 %, 70 % - 120 %, 70 % - 130 %, 70 % - 140 %, 70 % - 150 %, 80 % - 100 %, 80 % - 110 %, 80 % - 120 %, 80 % - 130 %, 80 % - 140 %, 80 % - 150 %, 90 % - 100 %, 90 % - 110 %, 90 % - 120 %, 90 % - 130 %, 90 % - 140 %, 90 % - 150 %, 100 % - 110 %, 100 % - 120 %, 100 % - 130 %, 100 % - 140 %, 100 % - 150 %, 110 % - 120 %, 110 % - 130 %, 110 % - 140 %, 110 % - 150 %, 120 % - 130 %, 120 % - 140 %, 120 % - 150 %, 130 % - 140 %, 130 % - 150 % o 140 % - 150 % de la tasa de respuesta de sujetos humanos a los que se administró el producto de referencia. En algunas realizaciones, un producto biosimilar y un producto de referencia pueden utilizar el mismo mecanismo o mecanismos de acción para la afección o condiciones de uso prescritas, recomendadas o sugeridas en el etiquetado propuesto, pero solo en la medida en que el mecanismo o mecanismos sean conocidos para el producto de referencia.

50 En algunas realizaciones, un producto intercambiable puede ser un producto biosimilar que cumple estándares adicionales de intercambiabilidad. En algunas realizaciones, un producto intercambiable puede producir el mismo resultado clínico que un producto de referencia en todas las condiciones de uso licenciadas del producto de referencia. En algunas realizaciones, un producto intercambiable puede ser sustituido por el producto de referencia por un farmacéutico sin la intervención del proveedor de atención médica que recetó el producto de referencia. En algunas realizaciones, cuando se administra más de una vez a un individuo, el riesgo en términos de seguridad o disminución de la eficacia de alternar o cambiar entre el uso del producto biológico y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin dicha alternancia o cambio. En algunas realizaciones, un producto intercambiable puede ser un producto aprobado por una agencia

- reguladora. En algunas realizaciones, la tasa de respuesta de los sujetos humanos a los que se les administró el producto intercambiable puede ser del 80 % - 120 % de la tasa de respuesta de los sujetos humanos a los que se les administró el producto de referencia. Por ejemplo, la tasa de respuesta de sujetos humanos a los que se administró el producto intercambiable puede ser del 80 % - 100 %, del 80 % - 110 %, del 80 % - 120 %, del 90 % - 100 %, del 90 % - 110 %, del 90 % - 120 %, 100 % - 110 %, 100 % - 120 % o 110 % - 120 % de la tasa de respuesta de sujetos humanos a los que se administró el producto de referencia.
- En algunas realizaciones, natalizumab se administra mediante infusión intravenosa. En algunas realizaciones, se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab.
- En algunas realizaciones, el método comprende probar la predisposición genética del sujeto a la PML con un ensayo genético. En algunas realizaciones, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de al menos el 5 %. En algunos casos, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de al menos un 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %. En algunos casos, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de aproximadamente 1 % - 5 %, 1 % - 10 %, 1 % - 20 %, 5 % - 10 %, 5 % - 20 %, 10 % - 20 %, 10 % - 30 %, 20 % - 30 %, 20 % - 40 %, 30 % - 40 %, 30 % - 50 %, 40 % - 50 %, 40 % - 60 %, 50 % - 60 %, 50 % - 70 %, 60 % - 70 %, 60 % - 80 %, 70 % - 80 %, 70 % - 90 %, 80 % - 90 %, 80 % - 95 %, 90 % - 95 %, 90 % - 99 %, 90 % - 100 %, 95 % - 99 % o 99 % - 100 %. En algunas realizaciones, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de al menos el 20 %.
- En un aspecto, la invención proporciona un método para identificar a un sujeto que no tiene riesgo de desarrollar PML, que comprende: (a) analizar una muestra de ácido polinucleico del sujeto para una variación genómica de las reivindicaciones, en el que la variación genómica no está presente en la muestra de ácido polinucleico; y (b) identificar que el sujeto no tiene riesgo de desarrollar PML.
- Descripción detallada de la divulgación
- Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos, las reivindicaciones y en la presente descripción. Otras características, objetivos y ventajas de las realizaciones de la invención divulgadas y contempladas en este documento serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el artículo "un, uno, una" significa uno o más, a menos que se disponga explícitamente lo contrario.
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, términos tales como "contiene", "que contiene", "incluye", "que incluye" y similares significan "que comprende".
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "o" puede ser conjuntivo o disyuntivo. Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, cualquier realización se puede combinar con cualquier otra realización.
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, algunas realizaciones de la invención en este documento contemplan intervalos numéricos. Cuando hay intervalos presentes, los intervalos incluyen los extremos del intervalo. Además, cada subintervalo y valor dentro del intervalo está presente como si estuviera escrito explícitamente.
- Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico de referencia y sus equivalentes gramaticales incluyen un intervalo de valores de más o menos el 10 % de ese valor, tal como un intervalo de valores de más o menos el 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de ese valor. Por ejemplo, la cantidad "aproximadamente 10" incluye cantidades de 9 a 11.
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "producto biológico" se refiere a un virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado sanguíneo, producto alergénico, proteína (cualquier polímero de alfa aminoácido con una secuencia específica definida que tiene un tamaño mayor a 40 aminoácidos), o producto análogo, o arsfenamina o derivado de arsfenamina (o cualquier compuesto orgánico trivalente de arsénico), aplicable a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o afección de los seres humanos.
- Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "producto biosimilar" se refiere a 1) un producto biológico que tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a un producto de referencia; 2) un producto biológico que tiene una secuencia de aminoácidos diferente (p. ej., truncamientos del extremo terminal N o C) de un producto de referencia; o 3) un producto biológico que tiene una modificación postraduccional diferente (p. ej., glicosilación o fosforilación) de un producto de referencia, en el que el producto biosimilar y el producto de referencia utilizan el mismo mecanismo o mecanismos de acción para la prevención, el tratamiento o la cura de una enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, "mecanismo de acción" se refiere a una interacción o actividad a través de la cual un producto farmacéutico (p. ej., un producto biológico) produce un efecto farmacológico.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "producto intercambiable" se refiere a un producto biosimilar, en el que la tasa de respuesta de un sujeto humano al que se le administró el producto intercambiable es del 80 % al 120 % de la tasa de respuesta del sujeto humano al que se le administró el producto de referencia.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "producto de referencia" se refiere a 1) un producto biológico que tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a un producto biosimilar; 2) un producto biológico que tiene una secuencia de aminoácidos diferente (p. ej., truncamientos del extremo terminal N o C) de un producto biosimilar; o 3) un producto biológico que tiene una modificación postraduccional diferente (p. ej., glicosilación o fosforilación) de un producto biosimilar, en el que el producto de referencia y el producto biosimilar utilizan el mismo mecanismo o mecanismos de acción para la prevención, el tratamiento o la cura de una enfermedad o afección.

15 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, cualquier nombre común o genérico de un producto biológico incluye el producto biológico y cualquier producto biosimilar del mismo. Por ejemplo, el nombre común, filgrastim, se refiere al producto biológico vendido bajo el nombre comercial NEUPOGEN; también incluye el producto biosimilar, filgrastim-sndz, vendido bajo el nombre comercial ZARXIO. En otro ejemplo, el nombre común, natalizumab, se refiere al producto biológico vendido bajo el nombre comercial TYSABRI; también incluye cualquier producto biosimilar del producto biológico.

20 Todas las moléculas y compuestos de fármacos proporcionados en el presente documento incluyen todas sus sales, polimorfos, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc., de los mismos.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML)

25 La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una enfermedad viral rara y generalmente mortal que se caracteriza por daño progresivo o inflamación de la sustancia blanca del cerebro en múltiples ubicaciones. La causa de la PML puede ser un tipo de poliomavirus llamado virus de John Cunningham (JC) (o JCV), que puede ser inofensivo excepto en casos de sistemas inmunitarios debilitados. Si bien el JCV está presente en tasas muy altas en la población general, la PML sigue siendo un trastorno raro, aunque importante debido a las secuelas clínicas.

30 **[0065]** La PML puede ocurrir en pacientes con inmunodeficiencia severa, lo que permite la reactivación del virus de JC, tales como: 1) más comúnmente entre pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS) que resulta de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), 2) pacientes con medicamentos inmunosupresores tales como corticosteroides para trasplante de órganos (p. ej., riñón, hígado, pulmón y corazón) y en personas con cáncer (p. ej., enfermedad de Hodgkin, leucemia o linfoma y neoplasias mieloproliferativas tales como mielofibrosis), y 3) personas con enfermedades autoinmunes (p. ej., esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y lupus eritematoso sistémico) con terapias que deprimen la respuesta inmunitaria. Se han informado varios fármacos inmunosupresores en el contexto de la PML inducida por fármacos o la PML asociada a fármacos. Por ejemplo, véase: Melis et al., CNS. Drugs 2015;29(10):879-91); Maas et al. J Neurol. 2016 octubre; 263 (10): 2004-21; Colin et al., Fundam Clin Pharmacol. octubre 13 de 2016. Los medicamentos inmunosupresores pueden incluir, pero no se limitan a, un glucocorticoide, citostático, anticuerpo, fármaco que actúa en la inmunofilinas, interferón, opioide, proteína de unión a TNF, micofenolato, agente biológico pequeño, molécula pequeña, compuesto orgánico, antagonista A2aR, inhibidor de Akt, anti CD20, agente anti-amiloidótico (AA), proteína terapéutica anti-CD37, mAb anti-CTLA4, Anti-CXCR4, mAb anti-huCD40, mAb anti-LAG3, mAb anti-PD-1, agente anti-PD-L1, agente anti-PD-L1, mAb anti-PD-L1, mAb anti-TGFb, mAb anti-TIGIT, mAb anti-TIM-3, inhibidor de aurora quinasa, inhibidor de Bcl-2, proteína de fusión bifuncional dirigida a TGFb y PD-L1, mAb anti-PD-1 y anti-LAG3 biespecífico, ligando de CD1d, agonista de CD40, inhibidor C5a del complemento, inhibidor de CSF1R, inhibidor de EZH2, inhibidor de FGFR3, inhibidor de FGFR4, inhibidor de FGFR3, agonista del gen relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoide [GITR], inhibidor de glutaminasa, anticuerpo monoclonal humano contra IL-12, agonista de ICOS, inhibidor de IDO1, mAb anti-IL2, agonista del receptor de IL2, inhibidor MEK, inhibidor del receptor tirosina quinasa multidireccionado, inhibidor de la neutrófilo elastasa, inhibidor de Notch, inhibidor de MAPK p38, inhibidor de PD-1, Flt3L humano recombinante, inhibidor de ROCK, modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato, inhibidor de Src, agonista de TLR4, agonista deTLR9, abatacept (p. ej., ORENCIA), abrilumab, acalabrutinib, adalimumab, hormona adrenocorticotrópica, agatolimod sódico, AJM300, aldesleucina, alefacept, alemtuzumab, alisertib, clorhidrato de alvespimicina, alvocidib, ambrisentan (p. ej., LETAIRIS), aminocamptotecina, amiselimod, anakinra, andecaliximab, andrografólidos (una hierba medicinal botánica también conocida como IB-MS), anifrolumab, Ig antitimocito, apatinib, apelisib, asparaginasa, atacept, atezolizumab, avelumab, azacitidina, azatioprina, bafetinib, baminercept, baricitinib, basiliximab, becatecarina, begelomab, belatacept, belimumab, bemcentinib, bendamustina, bendamustina (p. ej., clorhidrato de bendamustina), betalutina con lilotomab, bevacizumab, BIIB033, BIIB059, BIIB061, bimekizumab, binimetinib, bleomicina, blinatumomab, BNZ-1, bortezomib (p. ej., VELCADE), brentuximab

vedotina, briostatina 1, bucilamina, buparlisib, busulfano, canakinumab, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, maleato de cediranib, cemiplimab, ceralifimod, cerdulatinib, certolizumab (p. ej., certolizumab pegol), cetuximab, chidamida, clorambucilo, CHS-131, cilengitida, cirmtuzumab, cisplatino, cladribina, clazakizumab, clemastina, cloquinol, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, quimioterapia citotóxica, daclizumab, dalfampridina (p. ej., AMPYRA), daprolizumab pegol, daratumumab, dasatinib, defactinib, defibrotida, denosumab, dexametasona, diacereína, fumarato de dimetilo, dinaciclib, fumarato de diroximel (p. ej., VUMERITY), doxorubicina, doxorubicina (p. ej., clorhidrato de doxorubicina), durvalumab, duvelisib, duvortuzumab, eculizumab (p. ej., SOLIRIS), efalizumab, efitlagimod alfa, EK-12 (una combinación de neuropéptidos de metencefalina y tridecactida), elezanumab, elotuzumab (p. ej., EMPLICITI), encorafenib, enfuvirtida (p. ej., FUZEON), entinostat, entospletinib, enzastaurina, epacadostat, eprirubicina, epratuzumab, eritoran tetrasódico, etanercept, etopósido, etrolizumab, everolimus, evobrutinib, filgotinib, fingolimod (p. ej., clorhidrato de fingolimod), firategrast, fludarabina, fluorouracilo, fontolizumab, clorhidrato de forodesina, fostamatinib, galunisertib, ganetespib, ganitumab, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, gerilimzumab, glasdegib, glassia, acetato de glatirámero, glembatumumab vedotina, glesatinib, golimumab (p. ej., SIMPONI), guadecitabina, hidrocortisona, sulfato de hidroxiclortona, hidroxíurea, ibritumomab tiuxetano, ibrutinib, ibudilast, idarrubicina, idebenona, idelalisib, ifosfamida, iguratimod, imatinib, imexona, IMU-838, infliximab, inotuzumab ozogamicina, interferón alfa-2, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1, ipilimumab, irofulveno, isatuximab, ispinesib, itacitinib, ixazomib, lapatinib, laquinimod, laromustina, 1d-aminopterina, leflunomida, lenalidomida, lenvatinib, letrozol (p. ej., FEMARA), levamisol, levocabastina, ácido lipoico, lirilumab, lonafamib, lumiliximab, maraviroc (p. ej., SELZENTRY), masitinib, mavrilimumab, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilprednisona, milatuzumab, mitoxantrona, mizoribina, mocetinstat, monalizumab, mosunetuzumab, difosfato de motesanib, moxetumomab pasudotox, muromonab-CD3, mofetil micofenolato (p. ej., clorhidrato de mofetil micofenolato), ácido micofenólico, namilumab, natalizumab, navitoclax, neihulizumab, nerispiridina, neurovax, niraparib, nivolumab, mesilato de obatoclax, obinutuzumab, oblimersen sódico, ocrelizumab, ofatumumab, olokizumab, opicinumab, oprelvequina, osimertinib, otelixizumab, oxaliplatino, oxcarbazepina, ozanimod, paclitaxel, pacritinib, palifermina, panobinostat, pazopanib, peficitinib, pegfilgrastim (p. ej., NEULASTA), peginterferón beta-1a, pegsunercept (peg stnf-ri), pembrolizumab, pemetrexed, penclomedina, pentostatina, perifosina, pevonedistat, pexidartinib, picoplatino, pidilizumab, pivanex, pixantrona, pleneva, acetato de plovamero, polatuzumab vedotina, pomalidomida, ponatinib, ponesimod, prednisona/prednisolona, piroxamida, R-411, ravulizumab-cwvz (p. ej., ULTOMIRIS), IL-12 recombinante, relatlimab, rhigf-1, rhigm22, rigosertib, rilonacept, ritonavir (p. ej., NORVIR), rituximab, ruxolitinib, SAR442168/PRN2246, sarilumab, secukinumab, selumetinib, simvastatina, sintilimab, siplizumab, siponimod (p. ej., MAYZENT), sirolimus (rapamicina), sirukumab, sitravatinib, sonidegib, sorafenib, acetato de sotrastaurina, sunitinib, galato de sunfenona epigalocatequina, tabalumab, tacrolimus (p. ej., tacrolimus anhidro), mesilato de talabostat, talacotuzumab, tanespimicina, tegafur/gimeracilo/oteracilo, temozolomida, temsirolimus, tenalisib, terameprocol, teriflunomida, talidomida, tiarabina, tiotepa, tipifarnib, tirabrutinib, tislelizumab, tivozanib, tocilizumab, tofacitinib, TR-14035, tregalizumab, tremelimumab, treosulfano, ublituximab, umbralisib, upadacitinib, urelumab, ustekinumab, varlilumab, vatelizumab, vedolizumab, veliparib, veltuzumab, venetoclax, vinblastina, vincristina, ditartrato de vinorelbina, visilizumab, vismodegib, vistusertib, voriconazol (p. ej., VFEND), vorinostat, vosaroxina, ziv-aflibercept, 2B3-201, 3PRGD2, 4SC-202, 506U78, ácido 6,8-bis(benciltio)octanoico, 68Ga-BNOTA-PRGD2, 852A, 89Zr-DFO-CZP, ABBV-257, ABL001, ABP 501, ABP 710, ABP 798, ABT-122, ABT-199, ABT-263, ABT-348, ABT-494, ABT-555, ABT-874, ABX-1431 HCl, ACP-196, ACP-319, ACT-128800, ACY-1215, AD 452, Ad-P53, ADCT-301, ADCT-402, ADL5859, ADS-5102, AFX-2, AGEN1884, AGEN2034, AGS67E, AIN457, AK106-001616, ALD518, ALKS 8700, ALT-803, ALT-803, ALX-0061, ALXN1007, ALXN6000, AMD3100, AMG 108, AMG 319, AMG 357, AMG 570, AMG 592, AMG 714, AMG 719, AMG 827, AMP-110, AP1903, APL A12, APO866, APX005M, AQ4N, AR-42, ARN-6039, ARQ 531, ARRY-371797, ARRY-382, ARRY-438162, ART-102, ART621, ASK8007, ASN002, ASP015K, ASP1707, ASP2408, ASP2409, ASP5094, AT-101, AT7519M, AT9283, ATA188, ATN-103, ATX-MS-1467, AVL-292, AVP-923, AZD4573, AZD5672, AZD5991, AZD6244, AZD6738, AZD9056, AZD9150, AZD9567, AZD9668, B-701, BAF312, BAY1830839, BBI608, BCD-054, BCD-055, BCD-063, BCD-089, BCD-100, BCD-132, BCD-145, BEZ235, BG00012, BG9924, BGB-3111, BGB-A333, BGG492, BHT-3009, BI 655064, BI 695500, BI 695501, BI 836826, BI-1206, BIBR 796 BS, BIIB017, BIIB023, BIIB057, BIIB061, BIIL 284 BS, BLZ945, BMMNC, BMN 673, BMS-247550, BMS-582949, BMS-817399, BMS-936558, BMS-936564, BMS-945429, BMS-986104, BMS-986142, BMS-986156, BMS-986195, BMS-986205, BMS-986213, BMS-986226, BMS-986251, BNC105P, BOW015, BP1001, BT061, BTT-1023, C105, CAL-101, CAM-3001, CAT-8015, CB-839, CBL0137, CC-1088, CC-115, CC-122, CC-292, CC100, CCI-779, CCX 354-C, CDKI AT7519, CDP323, CDP6038, CDP870, CDX-1127, CDX-301, CE-224535, CF101, CFZ533, CGP 77116, CH-1504, CH-3051, CHR-5154, CHS-0214, CK-2017357, CLAG-M, CLR 131, CMAB008, CMP-001, CNF2024 (BIIB021), CNM-Au8, CNTO 1275, CNTO 136, CNTO 148, CNTO 6785, CP-195543, CP-461, CpG 7909, CPI-1205, CR6086, CRx-102, CS-0777, CS1002, CT-011, CT-1530, CT-P10, CV301, CX-3543, DAC-HYP, DCDT2980S, DI-B4, DPA-714 FDG, DS-3032b, DT2219ARL, DTRM-505, DTRM-555, DTRMWXHS-12, DWP422, E6011, E7449, EK-12, ELND002, ENIA11, EOC202, ETBX-011, F8IL10, FBTA05, FEDAA1106 (BAY85-8101), FGF401, FKB327, FPA008, FR104, FS118, FTY720, G100, GCS-100, GDC-0199, GDC-0853, GEH120714, GLPG0259, GLPG0634, GNBAC1, GNKG168, GP2013, GP2015, GRN163L, GS-1101, GS-5745, GS-9219, GS-9820, GS-9876, GS-9901, GSK1223249, GSK1827771, GSK2018682, GSK21110183, GSK239512, GSK2618960, GSK2831781, GSK2982772, GSK3117391, GSK3152314A, GSK3196165, GSK3358699, GSK706769, GW-1000-02,

5 GW274150, GW406381, GW856553, GZ402668, HCD122, HE3286, HL2351, HL237, hLL1-DOX (IMMU-115),
 HLX01, HM71224, HMPL-523, HSC835, HZT-501, ICP-022, IDEC-C2B8, ILV-094, IMG529, IMMU-114, IMO-
 2125, INCAGN02385, INCB018424, INCB028050, INCB039110, INCB047986, INCMGA00012, INNO-406,
 INT131, INT230-6, INVAC-1, IPI-145, IPX056, ISF35, ISIS 104838, ITF2357, JCARH125, JHL1101, JNJ
 38518168, JNJ-39758979, JNJ-40346527, JNJ-63723283, JS001, JTE-051, JTX-2011, KB003, KD025, KPT-
 330, KW-2449, KW-2478, KX2-391, L-778123, LAG525, LAM-002A, LBEC0101, LBH589, LFB-R603, LMB-2,
 LX3305, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY3009104, LY3090106, LY3300054, LY3321367, LY3337641,
 M2951, M7824, M923, MBG453, MBP8298, MBS2320, MD1003, MDG013, MDV9300, MDX-1100, MDX-1342,
 10 MDX-1411, ME-401, MEDI-522, MEDI-538, MEDI-551, MEDI4920, MGA012, MGCD0103, MGD007, MIS416,
 MK-0873, MK-4280, MK-4827, MK-8457, MK-8808, MK0359, MK0457, MK0752, MK0782, MK0812, MK2206,
 MLN1202, MLTA3698A, MM-093, MN-122, MN-166, anticuerpo monoclonal M-T412, anticuerpo monoclonal
 mono-dgA-RFB4, MOR00208, MOR103, MORAb-022, MP-435, MP470, MRC375, MRG-106, MS-533,
 MSB11022, MSC2490484A, MT-1303, MT-3724, MTIG7192A, MTRX1011A, NBI-5788, NC-503, NI-0101, NI-
 071, NIS793, NKTR-214, NNC 0141-0000-0100, NNC 0151-0000-0000, NNC0109-0012, NNC0114-0000-0005,
 15 NNC0114-0006, NNC0142-0002, NNC0215-0384, NNC109-0012, NOX-A12, NT-KO-003, NU100, OMB157,
 OMP-313M32, ON01910 Na, ONO-2506PO, ONO-4641, ONTAK, OPB 31121, OSI-461, OTS167IV, P1446A-
 05, PBF-509, PBR06, PCI 32765, PCI-24781, PD 0360324, PDA001, PDR001, PF-04171327, PF-04236921,
 PF-04308515, PF-04629991, PF-05280586, PF-06342674, PF-06410293, PF-06438179, PF-06650833, PF-
 06651600, PF-06835375, PG-760564, PH-797804, PLA-695, PLX3397, PLX5622, POL6326, PROB 1921,
 20 PRO283698, PRTX-100, PS-341, PTL201, R(+)-XK469, R788, RAD001, RC18, REGN1979, REGN3767,
 REGN2810, REGN4659, RFT5-SMPT-dgA, RG2077, RGB-03, RGI-2001, RHB-104, RNS60, RO5045337,
 RO7123520, Rob 803, RPC1063, RWJ-445380, S 55746, SAIT101, SAN-300, SAR245409, SB-681323,
 SB683699, SBI-087, SC12267 (4SC-101), SCH 727965, SCIO-469, SD-101, SG2000, SGN-40, SHC014748M,
 SHR-1210, SHR0302, SHR1020, SJG-136, SKI-O-703, SMP-114, SNS-032, SNS-062, SNX-5422,
 25 SPARC1103 I, SPC2996, SSR150106, mesilato de STA 5326, Sunpharma1505, SyB L-0501, Sym022,
 Sym023, SYN060, T-614, T0001, TA-650, TAB08, TAK-715, TAK-783, TAK-901, TGR-1202, TH-302, TL011,
 TMI-005, TMP001, TNFa Kinoid, TP-0903, TRU-015, TRU-016, TSR-022, TSR-033, TSR-042, TXA127,
 VAY736, VP-16, VSN16R, VX-509, VX-702, VX-745, VX15/2503, XCEL-MC-ALPHA, XL228, XL844,
 XmaB13676, XmaB5574, XOMA 052, YRA-1909, Z102, ZEN003365 o cualquier combinación de los mismos.

30 Los ejemplos de medicamentos inmunosupresores de molécula pequeña incluyen fumarato de dimetilo,
 fingolimod, fumarato de diroximel y ruxolitinib. En algunas realizaciones, una terapia inmunosupresora se
 clasifica como un agente terapéutico de Clase 1 (alto riesgo), tal como efalizumab y natalizumab como se
 informa en Calabrese L.H. et al., *Nat Rev Rheumatol.* (2015).

35 En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser agentes de entrecruzamiento de ADN y/o
 ARN, incluidos agentes alquilantes, agentes alquilantes de mostaza nitrogenada, inhibidores de topoisomerasa,
 antraciclinas y fármacos anticancerosos basados en platino. En algunos casos, los medicamentos
 inmunosupresores pueden ser inhibidores de quinasa, incluyendo fosfoinositido-3-quinasa, quinasa
 dependiente de ciclina (por ejemplo, CDK9), Aurora quinasa, ROCK, Akt o PKC. En algunos casos, los
 40 medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de tirosina quinasa, incluidos los inhibidores del
 homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson de la región del grupo del punto de ruptura de
 la proteína de fusión (BCR-ABL), la tirosina quinasa de Bruton (BTK), el receptor del factor de crecimiento
 epidérmico (EGFR), Janus quinasa (JAK), Syk, Lyn, MEK, FAK, BRAF, AXL o el factor de crecimiento endotelial
 vascular (VEGF). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser anticuerpos
 monoclonales y/o conjugados de anticuerpo - fármaco dirigidos a proteínas, incluidas las proteínas del grupo
 45 de diferenciación (CD), tales como CD2, CD3, CD11a, CD20, CD30, CD52, CD-19, CD-38, CD-26, CD-37, CD-
 22, CD-33, CD-23, CD-74, CD-162, CD-79, CD-123, CD-4, CD-137, CD-27, CD-36, CD-39, CD-73, CD-226,
 CD-155, CD-40; interleuquinas (IL), tales como IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23; proteínas de la familia del factor de
 necrosis tumoral (TNF), tales como TNF α ; e integrinas, tales como la integrina α 4, α ν β 3, α ν β 5, α ν β 3, o α 2. En
 algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser anticuerpos monoclonales y/o conjugados de
 50 anticuerpo - fármaco dirigidos al receptor 1 de muerte celular programada (PD-1), ligando 1 de muerte celular
 programada (PD-L1), proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), gen 3 de activación de linfocitos
 (LAG-3), inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 3 (TIM-3), inmunorreceptor de células
 T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), también conocido como WUCAM o Vstm3, atenuador de linfocitos B y T
 (BTLA), gen relacionado con la familia TNFR inducido por glucocorticoides (GITR), OX40, HSP90, receptor tipo
 55 inmunoglobulina de células asesinas (KIR), receptor 9 tipo Toll (TLR9), receptor 4 tipo Toll (TLR4),
 metalopeptidasa 9 de matriz (MMP), receptor de interferón, interferón gamma, factor 1b de crecimiento
 transformante (TGF β), receptor del factor 1 de crecimiento de insulina (IGF1 R), receptor del factor de
 crecimiento de fibroblastos (FGFr3, FGFR4), neuromedina B, receptor del factor estimulante de colonias de
 granulocitos-macrófagos (GM-CSF R), receptor de células asesinas naturales (NKG-2a), proteína 1 que
 60 contiene un dominio similar a la inmunoglobulina y repeticiones ricas en leucina (LINGO 1), factor de activación
 de células B (BAFF), coestimulador de células T inducibles (ICOS). En algunos casos, el conjugado anticuerpo
 monoclonal/anticuerpo-fármaco puede activar el objetivo.

En algunos casos, el conjugado de anticuerpo monoclonal/anticuerpo-fármaco puede inhibir el objetivo. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de RANKL (activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la proteína 90 de choque térmico (HSP90). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la citidina desaminasa (CDA). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la vía de señalización Hedgehog (incluidos Sonic Hedgehog y Smoothed). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la alfa-1-proteínasa. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores del complemento (C5a). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores del receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF1R). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de Notch. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de quinesina. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la fametiltransferasa. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de células precursoras neurales expresadas, subreguladas desde el punto de vista del desarrollo (NEDD8). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la quinasa 2 de repeticiones ricas en leucina (LRRK2). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de las proteínas del punto de control inmunitario. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la indolamina 2,3-dioxigenasa-1 (IDO1). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de los receptores de quimiocinas (CCR4, CCR5, CCR7). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser terapias que inducen inmunosupresión tales como células T o células T reguladoras modificadas con un receptor de antígeno quimérico (CAR-T, CAR-Treg). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser lípidos estructurados. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser miméticos de Ras. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de la proteína 3 que contiene el dominio de purina del receptor de tipo NOD (NLRP3). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de mTOR y/o de calcineurina. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores del complemento. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser antimetabolitos inmunosupresores, inhibidores metabólicos de nucleósidos, nucleósidos de imidazol, análogos de nucleótidos, inhibidores de la síntesis de nucleósidos, inhibidores de la síntesis de purina, inhibidores de la síntesis de pirimidina o inhibidores de la pirimidina sintasa. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser proteínas recombinantes, tales como interferón beta recombinante, IL-2, IL-11, proteína de fusión de linfotóxina B, vacuna peptídica terapéutica receptora de células T, factor de crecimiento de queratinocitos o receptor del factor de necrosis tumoral (TNF).

En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato y/o del receptor de acetilcolina nicotínico. Por ejemplo, se puede usar siponimod (BAF312) para el tratamiento de la MS progresiva secundaria (Kappos L et al., 2018, PMID 29576505). Otro medicamento, ibudilast (MN-122), se puede utilizar para el tratamiento de la MS progresiva (Fox R et al., 2016, PMID 27521810). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser anticuerpos terapéuticos, incluida la inmunoglobulina G. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores de asparaginasa. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inhibidores específicos del estimulador de linfocitos B (BLyS). En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser moduladores de la coestimulación de células T. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser inmunosupresores de polipéptidos cíclicos y/o polipéptidos sintéticos que modifican los procesos inmunitarios. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser corticosteroides. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser fármacos quimioterapéuticos citotóxicos. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser antibióticos glicopeptídicos citotóxicos y/o mezclas de los mismos. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser moléculas que inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores pueden ser análogos de talidomida.

En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor del Complemento C5a. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un agonista de CD40. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor de p38. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor de CSF1R. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor de MEK. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor de neutrófilo elastasa. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser un inhibidor de FGFR3. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede ser mAb anti-LAG3, anti-CXCR, agonista del gen relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides [GITR], inhibidor de IDO1, agonista de ICOS, inhibidor de glutaminasa, Flt3L humano recombinante, agonista de TLR9, inhibidor de EZH2, mAb anti-CTLA4, inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, mAb anti-PD-L1, inhibidor de FGFR4, mAb anti-PD-1 y anti-LAG3 biespecífico, agonista de TLR4, inhibidor de Bcl-2 o mAb anti-LAG3. En algunos casos, los medicamentos inmunosupresores

pueden ser inhibidores de las vías de degradación celular, tales como los inhibidores del proteasoma. En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede seleccionarse entre antagonista de A2aR, inhibidor de Akt, anti CD20, agente antiamiloidótico (AA), proteína terapéutica anti-CD37, mAb anti-CTLA4, anti-CXCR4, mAb anti-huCD40, mAb anti-LAG3, mAb anti-PD-1, agente anti-PD-L1, agente anti-PD-L1, mAb anti-PD-L1, mAb anti-TGFb, mAb anti-TIGIT, mAb anti-TIM-3, inhibidor de Aurora quinasa, inhibidor de Bcl-2, proteína de fusión bifuncional dirigida a TGFb y PD-L1, mAb anti-PD-1 y anti-LAG3 biespecífico, ligando de CDId, agonista de CD40, inhibidor del complemento C5a, inhibidor de CSF1R, inhibidor de EZH2, inhibidor de FGFR3, inhibidor de FGFR4, inhibidor de FGFR3, agonista del gen relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides [GITR], inhibidor de glutaminasa, anticuerpo monoclonal humano contra IL-12, agonista de ICOS, inhibidor de IDO1, muteína de IL2, agonista del receptor de IL2, inhibidor de MEK, inhibidor del receptor tirosina quinasa multidireccionado, inhibidor de neutrófilo elastasa, inhibidor de Notch, inhibidor de MAPK p38, inhibidor de PD-1, Flt3L humano recombinante, inhibidor de ROCK, modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato, inhibidor de Src quinasa, agonista de TLR4, agonista de TLR9.

En algunos casos, el medicamento inmunosupresor puede seleccionarse entre 2B3-201, 3PRGD2, 4SC-202, 506U78, ácido 6,8-bis(benciltio)octanoico, 68Ga-BNOTA-PRGD2, 852A, 89Zr-DFO-CZP, ABBV-257, ABL001, ABP 501, ABP 710, ABP 798, ABT-122, ABT-199, ABT-263, ABT-348, ABT-494, ABT-555, ABT-874, ABX-1431 HCl, ACP-196, ACP-319, ACT-128800, ACY-1215, AD 452, Ad-P53, ADCT-301, ADCT-402, ADL5859, ADS-5102, AFX-2, AGEN1884, AGEN2034, AGS67E, AIN457, AK106-001616, ALD518, ALKS 8700, ALT-803, ALT-803, ALX-0061, ALXN1007, ALXN6000, AMD3100, AMG 108, AMG 319, AMG 357, AMG 570, AMG 592, AMG 714, AMG 719, AMG 827, AMP-110, AP1903, APL A12, APO866, APX005M, AQ4N, AR-42, ARN-6039, ARQ 531, ARRY-371797, ARRY-382, ARRY-438162, ART-I02, ART621, ASK8007, ASN002, ASP015K, ASP1707, ASP2408, ASP2409, ASP5094, AT-101, AT7519M, AT9283, ATA188, ATN-103, ATX-MS-1467, AVL-292, AVP-923, AZD4573, AZD5672, AZD5991, AZD6244, AZD6738, AZD9056, AZD8156, AZD8150 B-701, BAF312, BAY1830839, BBI608, BCD-054, BCD-055, BCD-06 3, BCD-089, BCD-100, BCD-132, BCD-145, BEZ235, BG00012, BG9924, BGB-3111, BGB-A333, BGG492, BHT-3009, BI 655064, BI 695500, BI 695501, BI 836826, BI-1206, BIBR 796 BS, BIIB017, BIIB023, BIIB057, BIIB061, BIIL 284 BS, BLZ945, BMMNC, BMN 673, BMS-247550, BMS-582949, BMS-817399, BMS-936558, BMS-936564, B92MS, BMS-986104, BMS-986142, BMS-986156, BMS-986195, BMS-986205, BMS-986213, BMS-986226, BMS-986251, BNC105P, BOW015, BP1001, BT061, BTT-1023, C105, CAL-101, CAM-3001, CAT-8015, CB-839, CBL0137, CC-1088, CC-115, CC-122, CC-292, CC100, CCI-779, CCX 354-C, CDKI AT7519, CDP323, CDP6038, CDP870, CDX-1127, CDX-301, CE-224535, CF101, CFZ533, CGP 77116, CH-1504, CH-4051, CHR-5154, CHS-0214, CK-2017357, CLAG-M, CLR 131, CMAB008, CMP -001, CNF2024 (BIIB021), CNM-Au8, CNTO 1275, CNTO 136, CNTO 148, CNTO 6785, CP-195543, CP-461, CpG 7909, CPI-1205, CR6086, CRx-102, CS-0777, CS1002, CT-011, CT-1530, CT-P10, CV301, CX-3543, DAC-HYP, DCDT2980S, DI-B4, DPA-714 FDG, DS-3032b, DT2219ARL, DTRM-505, DTR M-555... DTRMWXHS-12... DWP422... E6011... E7449... EK-12... ELND002... ENIA11... EOC202... ETBX-011... F8IL10... FBTA05... FEDAA1106 (BAY85-8101) FGF401... FKB327... FPA008... FR104... FS1208... FTY7208, G100, GCS-100, GDC-0199, GDC-0853, GEH120714, GLPG0259, GLPG0634, GNbAC1, GNKG168, GP2013, GP2015, GRN163L, GS-1101, GS-5745, GS-9219, GS-9820, GS-9820, GS-9901, GSK1223249, GSK1827771, GSK2018682, GSK21110183, GSK239512, GSK2618960, GSK2831781, GSK2982772, GSK3117391, GSK3152314A, GSK3196165, GSK3358699, GSK706769, GW-1000-02, GW274150, GW406381, GW856553, GZ402668, HCD122, HE3286, HL2351, HL2351, hLL1-DOX (IMMU-115), HLX01, HM71224, HMPL-523, HSC835, HZT-501, ICP-022, IDEC-C2B8, ILV-094, IMGN529, IMMU-114, IMO-2125, INCAGN02385, INCB018424, INCB028050, INCB039110, INCB047986, INCMGA00012, INNO-406, INT131, INT230-6, INVAC-1, IPI-45, IPX056, ISF35, ISIS 104838, ITF2357, JCARRH125 40346527, JNJ-63723283, JS001, JTE-051, JTX-2011, KB003, KD025, KPT-330, KW-2449, KW-2478, KX2-391, L-778123, LAG525, LAM-002A, LBEC0101, LBH589, LFB-R603, LMB-2, LX3305, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY3009104, LY3090106, LY3300054, LY3321367, LY3337641, M2951, M7824, M923, MBG453, MBP8298, MBS2320, MD1003, MDG013, MDV9300, MDX-1100, MDX-1342, MDX-1411, ME-401, MEDI-522, MEDI-538, MEDI-551, MEDI4920, MGA012, MGCD0103, MGD007, MIS416, MK-0873, MK-4280, MK-4827, MK-8457, MK-8808, MK0359, MK0457, MK0752, MK0782, MK0812, MK2206, MLN1202, MLTA3698A, MM-093, MN-122, MN-166, anticuerpo monoclonal M-T412, anticuerpo monoclonal mono-dgA-RFB4, MOR00208, MOR103, MORAb-022, MP-435, MP470, MRC375, MRG-106, MS-533, MSB11022, MSC2490484A, MT-1303, MT-3724, MTIG7192A, MTRX1011A, NBI- 5788, NC-503, NI-0101, NI-071, NIS793, NKTR-214, NNC 0141-0000-0100, NNC 0151-0000-0000, NNC0109-0012, NNC0114-0000-0005, NNC0114-0000-0005, NNC0114-0006, NNC0142- 0002, NNC0215-0384, NNC109-0012, NOX-A12, NT-KO-003, NU100, OMB157, OMP-313M32, ON01910 Na, ONO-2506PO, ONO-4641, ONTAK, OPB 31121, OSI-461, OTS167IV, P1446A-05, PBF-509, PBR06, PCI 32765, PCI-24781, PD 0360324, PDA001, PDR001, PF-04171327, PF-04236921, PF-04308515, PF-04629991, PF-05280586, PF-06342674, PF-06410293, 30.3 1 PF-0964, 30, 8PF-0964 PF-06651600, PF-06835375, PG-760564, PH-797804, PLA-695, PLX3397, PLX5622, POL6326, PROB 1921, PRO283698, PRTX-100, PS-341, PTL201, R(+)-XK469, R788, RC 18001, REGN1979, REGN3767, REGN2810, REGN4659, RFT5-SMPT-dgA, RG2077, RGB-03, RGI-2001, RHB-104, RNS60, RO5045337, RO7123520, Rob 803, RPC1063, RWJ-445380, S 55746, SAIT1-300, SAR245409, SB-681323, SB683699, SBI-087, SC12267 (4SC-101), SCH 727965, SCIO-469, SD-101, SG2000, SGN-40, SHC014748M, SHR-1210, SHR0302, SHR1020, SJG -136, SKI-O-703, SMP-114, SNS-032, SNS-062, SNX-5422, SPARC1103 I, SPC2996, SSR150106, mesilato de STA 5326, Sunpharma1505, SyB L-0501, Sym022, Sym023, SYN060, T-

614, T0001, TA-650, TAB08, TAK-715, TAK-783, TAK-901, TGR-1202, TH-302, TL011, TMI-005, TMP001, TNFa Kinoid, TP-0903, TRU-015, TRU-016, TSR-022, TSR-033, TSR-042, TXA127, VAY736, VP-16, VSN16R, VX-509, VX-702, VX-745, VX15/2503, XCEL-MC-ALFA, XL228, XL844, XmaB13676, XmaB5574, XOMA 052, YRA-1909, Z102, ZEN003365.

- 5 La PML se puede diagnosticar en un paciente con un curso progresivo de la enfermedad, encontrando ADN del virus de JC en el líquido cefalorraquídeo junto con lesiones consistentes en la materia blanca en las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral; como alternativa, una biopsia cerebral puede ser diagnóstica cuando están presentes la histopatología típica de desmielinización, astrocitos extraños y núcleos oligodendrogiales agrandados, junto con técnicas que muestran la presencia del virus de JC. La evidencia
- 10 característica de la PML en las imágenes de CT del cerebro pueden ser lesiones hipodensas multifocales que no mejoran el contraste sin efecto de masa, pero las IRM pueden ser más sensible que la CT. El área más común de compromiso puede ser la sustancia blanca cortical de los lóbulos frontal y parietooccipital, pero las lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del cerebro, como los ganglios basales, la cápsula externa y las estructuras de la fosa craneal posterior como el tronco encefálico y el cerebelo.
- 15 En general, el tratamiento de la PML tiene como objetivo revertir la inmunodeficiencia para retrasar o detener el progreso de la enfermedad. Los pacientes con un régimen de inmunosupresión pueden dejar de tomar el medicamento inmunosupresor o se puede usar el intercambio de plasma (PLEX) para acelerar la eliminación del medicamento inmunosupresor que pone a la persona en riesgo de PML. Los pacientes infectados por el HIV pueden iniciar la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART). La aparición de PML también puede
- 20 ocurrir en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS), en el que puede ocurrir la aparición de PML o los síntomas de PML pueden empeorar después del cese de la inmunosupresión (p. ej., de acuerdo con lo revisado por Pavlovic et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 noviembre; 8(6): 255-73 y Bowen et al., *Nat Rev Neurol.* 27 de octubre de 2016; 12 (11): 662-674). Por ejemplo, en pacientes con MS que desarrollan PML durante el tratamiento con natalizumab, a menudo aparece el IRIS cuando se interrumpe el
- 25 tratamiento y se utiliza PLEX para eliminar el natalizumab de la circulación del paciente. El tratamiento del IRIS en pacientes con PML puede incluir la administración de corticosteroides. Otros posibles tratamientos de la PML pueden incluir cidofovir, citarabina, el fármaco contra la malaria mefloquina, interleuquina-2 y 1-O-hexadeciloxipropil-cidofovir (CMX001, también conocido como brincidofovir). Como lo revisado por Pavlovic (*Ther Adv Neurol Disord.* 2015 noviembre;8(6): 255-73), los posibles tratamientos para la PML incluyen agentes
- 30 antivirales (p. ej., clorpromazina, citalopram, mirtazapina, risperidona, ziprasidona, retro-2cycl, brefeldina A, cidofovir, brincidofovir, citarabina, ganciclovir, leflunomida, topotecano, mefloquina, 3-aminobenzamida, imatinib y Ag122), moduladores de respuesta inmunitaria (p. ej., IFN-alfa, IL-2, IL-7, maraviroc y glucocorticoides) e inmunización (p. ej., anticuerpos monoclonales VP-1 anti-JCV humanos recombinantes, terapia con linfocitos T citotóxicos específicos para JCV, IL-7 más vacuna VP1 contra JCV y vacuna oral contra
- 35 JCV).

El término "rendimiento de diagnóstico", como se usa en este documento, se refiere al porcentaje de casos que identificarían la presencia de una o más variaciones genéticas (p. ej., CNV, SNV) en una cohorte de PML utilizando un ensayo. Por ejemplo, si 40 casos identificaran la presencia de una o más variaciones genéticas (p. ej., CNV, SNV) en una cohorte de 100 pacientes con PML, el rendimiento diagnóstico del ensayo es del 40

40 %. En algunos casos, a los pacientes de la cohorte de PML se les diagnostica clínicamente PML. En algunos casos, a un paciente se le diagnostica clínicamente PML cuando el ADN del virus de JC está presente en el líquido cefalorraquídeo en el presente documento y hay lesiones consistentes en la sustancia blanca en imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro. En algunos casos, a un paciente se le diagnostica clínicamente PML cuando la histopatología típica de desmielinización, astrocitos extraños y núcleos oligodendrogiales agrandados están presentes en una biopsia cerebral, junto con la presencia del virus de JC.

45 En algunos casos, la cohorte de PML tiene al menos 5 casos de PML, por ejemplo, al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 casos de PML. En algunos casos, la cohorte de PML es una cohorte enumerada en este documento. Por ejemplo, la cohorte de PML es la cohorte de pacientes con PML incluida en la Tabla 7. En algunos casos, el ensayo es un ensayo de anticuerpos contra JCV. En algunos casos, el ensayo no es un ensayo de anticuerpos contra JCV. En algunos casos, el ensayo es un ensayo genético. En algunos casos, el ensayo genético prueba la predisposición genética para la PML.

El ensayo genético puede comprender cualquier método divulgado en el presente documento. En algunos casos, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de al menos aproximadamente 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %. En algunos casos, el ensayo genético tiene un rendimiento diagnóstico de aproximadamente 1 % - 5 %, 1 % - 10 %, 1 % - 20 %, 5 % - 10 %, 5 % - 20 %, 10 % - 20 %, 10 % - 30 %, 20 % - 30 %, 20 % - 40 %, 30 % - 40 %, 30 % - 50 %, 40 % - 50 %, 40 % - 60 %, 50 % - 60 %, 50 % - 70 %, 60 % - 70 %, 60 % - 80 %, 70 % - 80 %, 70 % - 90 %, 80 % - 90 %, 80 % - 95 %, 90 % - 95 %, 90 % - 99 %, 90 % - 100 %, 95 % - 99 % o

60 99 % - 100 %.

Variaciones genéticas asociadas con PML

La presente invención involucra una variación genómica seleccionada del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, G>A y crm21:45708278, G>A. A continuación, se proporciona una explicación general de las variaciones genéticas y se describen ejemplos de variaciones que no constituyen el objeto que se reivindica en el presente documento, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, G>A. En el presente documento se describen métodos que pueden usarse para detectar variaciones genéticas. La detección de variaciones genéticas específicas, por ejemplo, etiquetadores polimórficos y/o haplotipos, número de copias, ausencia o presencia de un alelo o genotipo asociado con una afección (por ejemplo, enfermedad o trastorno) como se describe en este documento, puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica para analizar ácidos nucleicos y/o detectar secuencias en sitios polimórficos o genéticamente variables, por ejemplo, técnicas de amplificación, técnicas de hibridación, secuenciación, micromatrices/matrices, o cualquier combinación de las mismas. Por lo tanto, mediante el uso de estos métodos divulgados en este documento u otros métodos disponibles para el experto en la materia, uno o más alelos en etiquetadores polimórficos, incluidos microsatélites, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), variaciones de un solo nucleótido (SNV), inserciones/eliminaciones (indels), variaciones del número de copias (CNV), u otros tipos de variaciones genéticas, pueden identificarse en una muestra obtenida de un sujeto.

Las secuencias genómicas dentro de las poblaciones exhiben variabilidad entre individuos en muchos lugares del genoma. Por ejemplo, el genoma humano exhibe variaciones de secuencia que ocurren en promedio cada 500 pares de bases. Estas variaciones genéticas en las secuencias de ácidos polinucleicos se denominan comúnmente polimorfismos o sitios polimórficos. Como se usa en el presente documento, un polimorfismo, por ejemplo, una variación genética, incluye una variación en la secuencia del genoma entre una población, tal como variaciones alélicas y otras variaciones que surgen o se observan. Por lo tanto, un polimorfismo se refiere a la aparición de dos o más secuencias o alelos alternativos determinados genéticamente en una población. Estas diferencias pueden ocurrir en las partes codificantes (p. ej., exónicas) y no codificantes (p. ej., intrónicas o intergénicas) del genoma, y pueden manifestarse o detectarse como diferencias en las secuencias de ácidos polinucleicos, la expresión génica, incluidos, por ejemplo, la transcripción, el procesamiento, traducción, transporte, procesamiento de proteínas, tráfico, síntesis de ADN; proteínas expresadas, otros productos génicos o productos de vías bioquímicas o en modificaciones postraduccionales y cualquier otra diferencia que se manifieste entre los miembros de una población. Los polimorfismos que surgen como resultado de un solo cambio de base, tal como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) o variaciones de un solo nucleótido (SNV), pueden incluir una inserción, eliminación o cambio en un nucleótido. Un marcador o sitio polimórfico es el lugar en el que se produce la divergencia. Dichos sitios pueden ser tan pequeños como un par de bases (un SNP o SNV). Los etiquetadores polimórficos incluyen, pero no se limitan a, polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), número variable de repeticiones en tándem (VNTR), regiones hipervariables, minisatélites, repeticiones de dinucleótidos, repeticiones de trinucleótidos, repeticiones de tetranucleótidos y otros patrones repetitivos, repeticiones de secuencia simple y de elementos de inserción, tales como Alu. Las formas polimórficas también se manifiestan como diferentes alelos mendelianos para un gen. Los polimorfismos se pueden observar por diferencias en proteínas, modificaciones de proteínas, modificación de la expresión del ARN, metilación del ADN y del ARN, factores reguladores que alteran la expresión génica y la replicación del ADN, y cualquier otra manifestación de alteraciones en el ácido polinucleico genómico o en los ácidos polinucleicos de los orgánulos. Los expertos en la técnica pueden apreciar que los polimorfismos a veces se consideran una subclase de variaciones, definidas sobre la base de un corte de frecuencia particular en una población. Por ejemplo, los polimorfismos se consideran variantes/variaciones genéticas que ocurren con una frecuencia >1 % o >5 % en la población.

Se puede encontrar que estas variaciones genéticas están asociadas con uno o más trastornos y/o enfermedades usando los métodos divulgados en el presente documento. Se puede encontrar que estas variaciones genéticas están asociadas con la ausencia de uno o más trastornos y/o enfermedades (por ejemplo, una o más variantes protegen contra el desarrollo del trastorno y/o enfermedades) usando los métodos divulgados en el presente documento.

Estas variaciones genéticas pueden comprender mutaciones puntuales, polimorfismos, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), variaciones de un solo nucleótido (SNV), translocaciones, inserciones, eliminaciones, amplificaciones, inversiones, eliminaciones intersticiales, variaciones del número de copias (CNV), variación estructural (SV), pérdida de heterocigosidad, o cualquier combinación de los mismos. Dado que la variación genética incluye cualquier eliminación, inserción o sustitución de base del ADN genómico de uno o más individuos en una primera porción de una población total que, por lo tanto, da como resultado una diferencia en el sitio de la eliminación, inserción o sustitución de base en relación con uno o más individuos en una segunda porción de la población total. Por lo tanto, el término "variación genética" abarca "tipo silvestre" o la variación que ocurre con mayor frecuencia, y también incluye "mutante" o la variación que ocurre con menos frecuencia. Un alelo de tipo silvestre puede denominarse alelo ancestral.

Como se usa en el presente documento, una molécula objetivo que está "asociada con" o "se correlaciona con" una variación genética particular es una molécula que puede distinguirse funcionalmente en su estructura, actividad, concentración, compartimentación, degradación, secreción y similares, como resultado de tal variación genética. Los polimorfismos (p. ej., etiquetadores polimórficos, variaciones genéticas o variantes genéticas) pueden comprender cualquier posición de nucleótido en la que sean posibles dos o más secuencias

en una población de sujetos. Cada versión de una secuencia de nucleótidos, con respecto al polimorfismo/variación, puede representar un alelo específico del polimorfismo/variación. El ADN genómico de un sujeto puede contener dos alelos para cualquier marcador polimórfico dado, representativo de cada copia de la etiqueta en cada cromosoma. Un alelo puede ser una secuencia de nucleótidos de una ubicación dada en un cromosoma. Los polimorfismos/variaciones pueden comprender cualquier número de alelos específicos. Un polimorfismo/variación puede caracterizarse por la presencia de dos o más alelos en una población. El polimorfismo/variación se puede caracterizar por la presencia de tres o más alelos. El polimorfismo/variación se puede caracterizar por cuatro o más alelos, cinco o más alelos, seis o más alelos, siete o más alelos, nueve o más alelos o diez o más alelos. Un alelo puede estar asociado con una o más enfermedades o trastornos, por ejemplo, un alelo de riesgo de PML puede ser un alelo que está asociado con un mayor o menor riesgo de desarrollar PML. Las variaciones genéticas y los alelos se pueden utilizar para asociar un fenotipo heredado con un genotipo responsable. Un alelo de riesgo de PML puede ser una variante del alelo que se asocia estadísticamente con una prueba de detección de PML. Las variaciones genéticas pueden tener cualquier frecuencia medible en la población, por ejemplo, una frecuencia superior al 10 %, una frecuencia del 5 al 10 %, una frecuencia del 1 al 5 %, una frecuencia del 0.1 al 1 % o una frecuencia inferior a 0.1 %. Como se usa en el presente documento, los alelos variantes pueden ser alelos que difieren de un alelo de referencia. Como se usa en el presente documento, una variante puede ser un segmento de ADN que difiere del ADN de referencia, tal como una variación genética. Las variaciones genéticas se pueden utilizar para rastrear la herencia de un gen que aún no se ha identificado, pero cuya ubicación aproximada se conoce.

Como se usa en el presente documento, un "haplotipo" puede ser información sobre la presencia o ausencia de uno o más etiquetadores genéticos en una región cromosómica dada en un sujeto. Un haplotipo puede ser un segmento de ADN caracterizado por uno o más alelos dispuestos a lo largo del segmento, por ejemplo, un haplotipo puede comprender un miembro del par de alelos para cada variación genética o locus. El haplotipo puede comprender dos o más alelos, tres o más alelos, cuatro o más alelos, cinco o más alelos, o cualquier combinación de los mismos, donde cada alelo puede comprender una o más variaciones genéticas a lo largo del segmento.

Una variación genética puede ser una aberración funcional que puede alterar la función génica, la expresión génica, la expresión polipeptídica, la función polipeptídica o cualquier combinación de las mismas. Una variación genética puede ser una mutación con pérdida de función, una mutación con ganancia de función, una mutación negativa dominante o una reversión. Una variación genética puede ser parte de la región codificante o de la región reguladora de un gen. Las regiones reguladoras pueden controlar la expresión génica y, por lo tanto, la expresión polipeptídica. Una región reguladora puede ser un segmento de ADN en el que pueden unirse polipéptidos reguladores, por ejemplo, factores de transcripción o empalme. Una región reguladora se puede colocar cerca del gen que se regula, por ejemplo, posiciones secuencia arriba o secuencia abajo del gen que se regula. Una región reguladora (p. ej., un elemento potenciador) puede tener varios miles de pares de bases secuencia arriba o secuencia abajo de un gen.

Las variantes pueden incluir cambios que afectan a un polipéptido, tal como un cambio en el nivel de expresión, secuencia, función, localización, compañeros de unión o cualquier combinación de los mismos. Una variación genética puede ser una mutación de cambio de marco, una mutación no sentido, una mutación sin sentido, una mutación neutra o una mutación silenciosa. Por ejemplo, las diferencias de secuencia, cuando se comparan con una secuencia de nucleótidos de referencia, pueden incluir la inserción o eliminación de un solo nucleótido, o de más de un nucleótido, lo que da como resultado un cambio de marco; el cambio de al menos un nucleótido, dando como resultado un cambio en el aminoácido codificado; el cambio de al menos un nucleótido, que da como resultado la generación de un codón de terminación prematuro; la eliminación de varios nucleótidos, que da como resultado la eliminación de uno o más aminoácidos codificados por los nucleótidos; la inserción de uno o varios nucleótidos, tal como por recombinación desigual o conversión génica, que da como resultado una interrupción de la secuencia codificante de un marco de lectura; duplicación total o parcial de una secuencia; transposición; o un reordenamiento de una secuencia de nucleótidos. Dichos cambios de secuencia pueden alterar el polipéptido codificado por el ácido nucleico, por ejemplo, si el cambio en la secuencia de ácido nucleico provoca un cambio de marco, el cambio de marco puede resultar en un cambio en los aminoácidos codificados y/o puede resultar en la generación de un codón de parada prematuro, que provoca la generación de un polipéptido truncado. Una variación genética asociada con la PML puede ser un cambio sinónimo en uno o más nucleótidos, por ejemplo, un cambio que no da como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos. Dicho polimorfismo puede, por ejemplo, alterar los sitios de empalme, afectar la estabilidad o el transporte del ARNm o afectar de otro modo la transcripción o traducción de un polipéptido codificado. Una mutación sinónima puede dar como resultado que el producto polipeptídico tenga una estructura alterada debido al uso poco frecuente de codones que afecta el plegamiento del polipéptido durante la traducción, lo que en algunos casos puede alterar su función y/o propiedades de unión al fármaco si se trata de un objetivo farmacológico. Los cambios que pueden alterar el ADN aumentan la posibilidad de que se produzcan cambios estructurales, tales como amplificaciones o eliminaciones, a nivel somático. Un polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos de referencia puede ser un polipéptido de referencia con una secuencia de aminoácidos de referencia particular, y los polipéptidos codificados por secuencias de nucleótidos variantes pueden ser polipéptidos variantes con secuencias de aminoácidos variantes.

Las variantes de secuencia más comunes comprenden variaciones de base en una sola posición de base en el genoma, y dichas variantes de secuencia, o polimorfismos, se denominan comúnmente polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) o variantes de un solo nucleótido (SNV). Un SNP puede representar una variante genética presente en una ocurrencia superior o igual al 1 % en una población y un SNP o una SNV pueden representar una variante genética presente en cualquier nivel de frecuencia en una población. Un SNP puede ser una variación de la secuencia de nucleótidos que ocurre cuando un solo nucleótido en una ubicación del genoma difiere entre los miembros de una especie o entre los cromosomas emparejados en un sujeto. Los SNP pueden incluir variantes de un solo nucleótido, por ejemplo, en una posición de nucleótido dada, algunos sujetos pueden tener una 'G', mientras que otros pueden tener una 'C'. Los SNP pueden ocurrir en un solo evento mutacional y, por lo tanto, puede haber dos alelos posibles en cada sitio del SNP; el alelo original y el alelo mutado. Los SNP que tienen dos bases diferentes en una posición de un solo nucleótido se denominan SNP bialélicos, los que tienen tres se denominan trialélicos y los que tienen las cuatro bases representadas en la población son cuadrilélicos. Los SNP pueden considerarse neutrales. Los SNP pueden afectar la susceptibilidad a una afección (p. ej., PML). Los polimorfismos de SNP pueden tener dos alelos, por ejemplo, un sujeto puede ser homocigoto para un alelo del polimorfismo en el que ambas copias cromosómicas del individuo tienen el mismo nucleótido en la ubicación del SNP, o un sujeto puede ser heterocigoto en el que los dos cromosomas hermanos del sujeto contienen diferentes nucleótidos. La nomenclatura de SNP que se informa en este documento es la etiqueta de identificación ID de referencia oficial del SNP (rs) asignada a cada SNP único por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI).

Otra variación genética puede ser la variación del número de copias (CNV). Como se usa en el presente documento, las "CNV" incluyen alteraciones del ADN de un genoma que dan como resultado un número anormal de copias de una o más secciones de ADN. Una CNV puede comprender una subregión de CNV. Como se usa en el presente documento, una "subregión de CNV" incluye una secuencia de nucleótidos continua dentro de una CNV. La secuencia de nucleótidos de una subregión de CNV puede ser más corta que la secuencia de nucleótidos de la CNV, y la subregión de CNV puede ser equivalente a la CNV (por ejemplo, tal como para algunas CNV). Las CNV pueden ser heredadas o causadas por una mutación de novo y pueden ser responsables de una cantidad sustancial de variabilidad fenotípica humana, rasgos de comportamiento y susceptibilidad a enfermedades. Las CNV pueden estar asociadas con la susceptibilidad a una o más afecciones, por ejemplo, PML. Las CNV pueden incluir un solo gen o incluir un conjunto contiguo de genes. Las CNV pueden ser causadas por reordenamientos estructurales del genoma, por ejemplo, translocaciones o inversiones, inserciones, eliminaciones, amplificaciones y eliminaciones intersticiales desequilibradas. Estos reordenamientos estructurales ocurren en uno o más cromosomas. Las repeticiones de bajo número de copias (CSF), que son secuencias repetidas específicas de la región (también conocidas como duplicaciones segmentarias), pueden ser susceptibles a estos reordenamientos estructurales, lo que da como resultado CNV. Factores como el tamaño, la orientación, el porcentaje de similitud y la distancia entre las copias pueden influir en la susceptibilidad de las CSF al reordenamiento genómico. Además, los reordenamientos pueden estar mediados por la presencia de repeticiones de alto número de copias, tales como elementos intercalados largos (LINE) y elementos intercalados cortos (SINE), a menudo a través de una recombinación no homóloga. Por ejemplo, los reordenamientos cromosómicos pueden surgir de la recombinación homóloga no alélica durante la meiosis o a través de un mecanismo basado en la replicación, tal como el estancamiento de la horquilla y el cambio de molde (FoSTeS) (Zhang F. et al., Nat. Genet. (2009) o reparación inducida por rotura mediada por microhomología (MMBIR) (Hastings PJ et al., PLoS Genetics (2009). Las CNV se pueden denominar variantes estructurales, que son una clase más amplia de variantes que también incluyen alteraciones neutrales del número de copias, tales como inversiones equilibradas y translocaciones equilibradas.

Las CNV pueden explicar la variación genética que afecta a una proporción sustancial del genoma humano; por ejemplo, las CNV conocidas pueden cubrir más del 15 % de la secuencia del genoma humano (Estivill y Armengol, PLoS Genetics (2007)). Las CNV pueden afectar la expresión génica, la variación fenotípica y la adaptación al interrumpir o alterar la dosificación génica, y pueden causar enfermedades, por ejemplo, trastornos de microeliminación y microduplicación, y pueden conferir susceptibilidad a enfermedades y trastornos. La información actualizada sobre la ubicación, el tipo y el tamaño de las CNV conocidas se puede encontrar en una o más bases de datos, por ejemplo, la Base de Datos de Variantes Genómicas (Vease, MacDonald JR et al., Nucleic Acids Res., 42, D986-92 (2014), que actualmente contiene datos de más de 500,000 CNV (a partir de mayo de 2016).

Se pueden encontrar otros tipos de variantes de secuencia en el genoma humano y se pueden asociar con una enfermedad o trastorno, incluyendo, pero sin limitarse a: a, los microsatélites. Los etiquetadores de microsatélites son estables, polimórficos, fáciles de analizar y pueden aparecer regularmente en todo el genoma, lo que los hace especialmente adecuados para el análisis genético. Un microsatélite polimórfico puede comprender múltiples repeticiones pequeñas de bases, por ejemplo, repeticiones CA, en un sitio particular en el que el número de longitudes de repetición varía en una población. Los microsatélites, por ejemplo, el número variable de repeticiones en tándem (VNTR), pueden ser segmentos cortos de ADN que tienen una o más secuencias repetidas, por ejemplo, de aproximadamente 2 a 5 nucleótidos de largo, que pueden ocurrir en el ADN no codificante. Los cambios en los microsatélites pueden ocurrir durante la recombinación genética de la

reproducción sexual, aumentando o disminuyendo el número de repeticiones encontradas en un alelo o cambiando la longitud del alelo.

Las variaciones genéticas divulgadas en este documento pueden estar asociadas con un riesgo de desarrollar PML en un sujeto. En algunos casos, el sujeto puede tener un riesgo reducido debido a la ausencia de una o más variaciones genéticas que alteran o modulan un gen correspondiente de acuerdo con las Tablas 1 a 26. Por ejemplo, el sujeto puede tener un riesgo reducido debido a la ausencia de una o más variaciones genéticas que alteran o modulan un gen correspondiente de acuerdo con las Tablas 3 y 6. En algunos casos, el sujeto puede tener un mayor riesgo debido a la presencia de una o más variaciones genéticas que interrumpen o modulan un gen correspondiente de acuerdo con las tablas 1 a 26. Por ejemplo, el sujeto puede tener un mayor riesgo debido a la presencia de una o más variaciones genéticas que alteran o modulan un gen correspondiente de acuerdo con las Tablas 3 y 6. En algunos casos, uno o más genes enumerados en las Tablas 25A, 25B y 26 pueden eliminarse de cualquiera de las Tablas 1-24. En algunos casos, uno o más genes listados en las Tablas 25A, 25B y 26 pueden agregarse a cualquiera de las Tablas 1-24.

Tabla 25A: Ejemplo del panel de 8 genes

Símbolo del gen RefSeq	modelo de enfermedad	Fuente del gen	Anotación de origen	Número del gen (GN)
BAG3	AR	Base de datos pública	PMID: 19229298, 19282432, 22984599, 27042682	175
BTK	XLR	Base de datos pública	PMID: 18281276, 23765059, 25930993, 26029204	180
CD40LG	XLR	Base de datos pública	PMID: 17360404, 21455173, 23765059, 26008899, 26029204	206
DOCK8	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241, 26029204, 26454313	242
MAGT1	XLR	Base de datos pública	PMID: 23887241, 25504528, 27873163	326
RAG1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23122631, 23765059, 23887241, 25976673, 26029204, 26454313, 27484032, 27808398	370
STAT1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23887241, 25645939, 26029204, 26513235, 26743090, 27821552, 27873163	436
WAS	XLR	Ambas	PMID: 12874226, 14647476, 19782549, 20008220, 24753205, 26029204, 26371186	483

15

Tabla 25B: Ejemplo del panel de 16 genes

Símbolo del gen RefSeq	modelo de enfermedad	Fuente del gen	Anotación de origen	Número del gen (GN)
ADA	AR	Ambas	PMID: 23765059, 24135998, 25930993, 26029204, 26454313	1
BAG3	AR	Base de datos pública	PMID: 19229298, 19282432, 22984599, 27042682	175
BTK	XLR	Base de datos pública	PMID: 18281276, 23765059, 25930993, 26029204	180
CD40LG	XLR	Base de datos pública	PMID: 14647476, 17360404, 21455173, 23765059, 26008899, 26029204	206
DNMT3B	AR	Base de datos pública	PMID: 23486536, 23765059, 26029204, 26851945	240
DOCK8	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241, 26029204, 26454313	242
ITK	AR	Base de datos pública	PMID: 14647476, 23765059, 26029204, 26454313	308
LCK	AR	Base de datos pública	PMID: 14647476, 23765059, 26029204, 26454313	316

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen RefSeq	modelo de enfermedad	Fuente del gen	Anotación de origen	Número del gen (GN)
PNP	AR	Ambas	PMID: 26029204, 26454313	354
RAG1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23122631, 23765059, 23887241, 25976673, 26029204, 26454313, 27484032, 27808398	370
STAT1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23887241, 25645939, 26029204, 26513235, 26743090, 27821552, 27873163	436
STAT3	AD	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241, 25645939, 25930993, 26029204, 27658964, 27873163	438
STK3	desconocido	Ambas	PMID: 26029204	135
TYK2	AR	Base de datos pública	PMID: 26029204, 26513235, 27821552	144
WAS	XLR	Ambas	PMID: 12874226, 19782549, 20008220, 24753205, 26029204, 26371186	483
WIPF 1	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26029204, 26453379	485

Tabla 26: Ejemplo del panel de 2 genes

Símbolo del gen de la RefSeq	superposición de exón	ID del gen del NCBI	Descripción del gen	Resumen de la RefSeq	Gen # (GN)
ADA	intrónica	100	adenosina desaminasa	Este gen codifica una enzima que cataliza la hidrólisis de adenosina a inosina. Se han descrito varias mutaciones para este gen y se han relacionado con enfermedades humanas. La deficiencia de esta enzima provoca una forma de enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), en la que existe una disfunción de los linfocitos B y T con inmunidad celular alterada y disminución de la producción de inmunoglobulinas, mientras que los niveles elevados de esta enzima se han asociado con anemia hemolítica congénita. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Por favor véase el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. combinación de exones de transcripción: BC040226.1, X02994.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN soporte de la muestra mezclada/parcial ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	1

Símbolo del gen de la RefSeq	superposición de exón	ID del gen del NCBI	Descripción del gen	Resumen de la RefSeq	Gen # (GN)
STK3	intrónica	6788	isoforma 1 de la serina/treonina proteína quinasa 3	Este gen codifica una serina/treonina proteína quinasa activada por moléculas proapoptóticas que indican que la proteína codificada funciona como un supresor del crecimiento. La escisión del producto proteico por la caspasa elimina la porción inhibitora del extremo terminal C. La porción del extremo terminal N se transporta al núcleo donde se homodimeriza para formar la quinasa activa que promueve la condensación de la cromatina durante la apoptosis. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, enero de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma 1. Nota de publicación: Este registro de la RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Por favor véase el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. combinación de exones de transcripción:: U26424.1, BC010640.2 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	135

Sujetos

5 Un "sujeto", tal como se usa en el presente documento, puede ser un individuo de cualquier edad o sexo del que se obtiene una muestra que contiene polinucleótidos para su análisis mediante uno o más métodos descritos en el presente documento para obtener información sobre el ácido polinucleico; por ejemplo, un adulto masculino o femenino, un niño, un recién nacido o un feto. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser cualquier objetivo de administración terapéutica. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser un sujeto de prueba o un sujeto de referencia.

10 Como se usa en el presente documento, una "cohorte" puede representar un grupo étnico, un grupo de pacientes, un grupo de edad particular, un grupo no asociado con una afección particular (p. ej., enfermedad o trastorno), un grupo asociado con una afección particular (p. ej., enfermedad o trastorno), un grupo de sujetos asintomáticos, un grupo de sujetos sintomáticos, o un grupo o subgrupo de sujetos asociados con una respuesta particular a un régimen de tratamiento o inscritos en un ensayo clínico. En algunas realizaciones, un paciente puede ser un sujeto afectado por una afección (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno). En
15 algunas realizaciones, un paciente puede ser un sujeto que no padece una afección (p. ej., una enfermedad o un trastorno) y se considera aparentemente sano, o un sujeto normal o de control. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser un sujeto de prueba, un paciente o un candidato para un producto terapéutico, en el que se obtiene ADN genómico del sujeto, paciente o candidato para su análisis mediante uno o más métodos de la presente divulgación en el presente documento, para obtener información de la variación genética del sujeto,
20 paciente o candidato.

25 En algunas realizaciones, la muestra de ácido polinucleico se puede obtener prenatalmente de un feto o embrión o de la madre, por ejemplo, de células fetales o embrionarias en la circulación materna. En algunas realizaciones, la muestra de ácido polinucleico se puede obtener con la ayuda de un profesional de la salud, por ejemplo, para extraer sangre. En algunas realizaciones, la muestra de ácido polinucleico se puede obtener sin la ayuda de un proveedor de atención médica, por ejemplo, cuando la muestra de ácido polinucleico se obtiene de forma no invasiva, tal como una muestra de saliva, o una muestra que comprende células bucales que se obtiene utilizando un hisopo o cepillo bucal, o una muestra de enjuague bucal.

30 Las variaciones genéticas pueden evaluarse en sujetos que son miembros de una población objetivo. Dicha población objetivo puede ser una población o grupo de sujetos en riesgo de desarrollar la afección (p. ej., enfermedad o trastorno), de acuerdo con, por ejemplo, otros factores genéticos, biomarcadores, parámetros biofísicos, pruebas de diagnóstico tales como imágenes de resonancia magnética (IRM), antecedentes familiares de la afección, exámenes de detección previos o historial médico, o cualquier combinación de los mismos.

35 Las variaciones genéticas de la presente descripción que se encuentran asociadas con una afección (p. ej., una enfermedad o un trastorno) pueden mostrar una asociación similar en otras poblaciones humanas. Por lo

tanto, también se contemplan realizaciones particulares que comprenden poblaciones humanas en cuestión y están dentro del alcance de la divulgación. Dichas realizaciones se relacionan con sujetos humanos que pertenecen a una o más poblaciones humanas, incluidas, pero no se limitan a, poblaciones caucásica, judía asquenazí, judía sefardita, europea, americana, euroasiática, asiática, asiática central/del sur, asiática del este, del Medio Oriente, africana, hispana, caribeña y oceánica. Las poblaciones europeas incluyen, pero no se limitan a, poblaciones sueca, noruega, finlandesa, rusa, danesa, islandesa, irlandesa, celta, inglesa, escocesa, holandesa, belga, francesa, alemana, española, portuguesa, italiana, polaca, búlgara, eslava, serbia, bosnia, checa, griega y turca. La contribución étnica en los sujetos también se puede determinar mediante análisis genético, por ejemplo, el análisis genético de la ascendencia se puede llevar a cabo utilizando etiquetadores de microsatélites no vinculados o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) tal como los establecidos en Smith et al., (Smith MW et al., Am. J. Hum. Genet., 74: 1001 (2004)).

Ciertas variaciones genéticas pueden tener diferentes frecuencias de población en diferentes poblaciones, o son polimórficas en una población pero no en otra. Los métodos disponibles y como se cree en el presente documento pueden aplicarse para poner en práctica la presente divulgación en cualquier población humana dada. Esto puede incluir la evaluación de las variaciones genéticas de la presente divulgación, para identificar aquellos etiquetadores que producen una asociación más fuerte dentro de la población específica. Por lo tanto, las variantes de riesgo de la presente divulgación pueden residir en diferentes antecedentes de haplotipos y en diferentes frecuencias en diversas poblaciones humanas.

Condiciones y medicamentos inmunosupresores

En algunas realizaciones, un sujeto puede ser diagnosticado o no diagnosticado con una afección (por ejemplo, una enfermedad o trastorno), puede ser asintomático o sintomático, puede tener una mayor o menor susceptibilidad a una afección (por ejemplo, una enfermedad o trastorno), puede estar actualmente bajo o previamente bajo o no bajo un tratamiento para una afección (por ejemplo, enfermedad o trastorno), o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la afección puede ser AIDS, cáncer, trasplante de órganos o una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la afección es PML.

En algunas realizaciones, un sujeto puede ser diagnosticado o no diagnosticado con PML, puede ser asintomático o sintomático, puede tener una mayor o menor susceptibilidad a la PML, puede estar actualmente o previamente bajo o no bajo un tratamiento para la PML, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser diagnosticado o no diagnosticado con AIDS (por ejemplo, individuos infectados con HIV), puede ser asintomático o sintomático, puede tener una mayor o menor susceptibilidad al AIDS, puede estar actualmente o previamente bajo o no bajo tratamiento para AIDS, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser diagnosticado o no diagnosticado con cáncer (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma o mielofibrosis), puede ser asintomático o sintomático, puede tener una mayor o menor susceptibilidad al cáncer, puede estar actualmente bajo o anteriormente bajo o no bajo un tratamiento para el cáncer, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser diagnosticado actualmente o previamente diagnosticado o no diagnosticado con una enfermedad autoinmune (por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico), puede ser asintomático o sintomático, puede tener una mayor o menor susceptibilidad a una enfermedad autoinmune, puede estar actualmente bajo o anteriormente bajo o no bajo un tratamiento para una enfermedad autoinmune, o cualquier combinación de los mismos.

El término "cáncer" pretende incluir todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados malignamente, independientemente del tipo histopatológico o etapa de invasividad. Un tumor metastásico puede surgir de una multitud de tipos de tumores primarios, incluyendo, pero sin limitarse a: a, los de origen mamario, pulmonar, hepático, de colon y de ovario. Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, fibrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomioma, rhabdomyosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de recto, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de piel, cáncer de cerebro, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mielofibrosis o sarcoma de Kaposi.

El término "enfermedad autoinmune" pretende incluir todos los tipos de estados patológicos que surgen de respuestas inmunes anormales del cuerpo a sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Addison, encefalitis anti-receptor de NMDA, síndrome de antisintetasa, anemia aplásica, anemias autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis autoinmune, enfermedad de Behcet, trastornos de la piel ampollosa,

enfermedad celíaca - esprúe (enteropatía sensible al gluten), síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, enfermedad de Devic, eritroblastopenia, síndrome de Evans, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, granulomatosis con poliangitis, enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, síndrome de Guillain-Barré, 5 tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedades autoinmunes mediadas por IgA, enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, miastenia grave, mieloma, linfoma no Hodgkin, síndrome de opoclonio miceloso (OMS), penfigoide, pénfigo, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, psoriasis, aplasia pura de glóbulos rojos, artritis reactiva, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus 10 eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, vasculitis (p. ej., vasculitis asociado con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos) y vitiligo.

En algunas realizaciones, un sujeto puede tratarse actualmente con un medicamento inmunosupresor. En algunas realizaciones, un sujeto puede tratarse previamente con un medicamento inmunosupresor. En algunas realizaciones, un sujeto aún no puede ser tratado con un medicamento inmunosupresor. El medicamento 15 inmunosupresor puede incluir, pero no se limita a, glucocorticoides, citostáticos, anticuerpos, fármacos que actúan sobre inmunofilinas, interferones, opioides, proteínas de unión a TNF, micofenolato u otros agentes biológicos pequeños. Por ejemplo, los glucocorticoides pueden incluir, pero no se limitan a, cortisol (hidrocortisona), cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona (DOCA) o aldosterona. Los citostáticos pueden incluir, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino, análogos de ácido fólico tales como metotrexato, análogos de purina tales como azatioprina y mercaptopurina, análogos de pirimidina tales como fluorouracilo, inhibidores de la síntesis de proteínas, antibióticos citotóxicos tales como dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina o mitramicina. Los anticuerpos pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos 25 policlonales tales como atgam y timoglobulina, anticuerpos monoclonales tales como anticuerpos dirigidos contra CD25 y CD3, muromonab-CD3, basiliximab (p. ej., SIMULECT) y daclizumab (p. ej., ZENAPAX). Los fármacos que actúan sobre las inmunofilinas pueden incluir, pero no se limitan a, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o everolimus. Las proteínas de unión a TNF pueden incluir, pero no se limitan a, infliximab (p. ej., REMICADE), etanercept (p. ej., ENBREL) o adalimumab (p. ej., HUMIRA). Otros agentes biológicos pequeños pueden incluir, pero no se limitan a, fingolimod, miriocina y rituximab (p. ej., RITUXAN). 30

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor pueden ser un fármacos para tratar la esclerosis múltiple que incluye, pero no se limitan a, interferón beta-1a (p. ej., AVONEX, REBIF), interferón beta-1b (p. ej., BETASERON, EXTAVIA), acetato de glatirámico (p. ej., COPAXONE, GLATOPA), peginterferón beta-1a (p. ej., PLEGRIDY), teriflunomida (p. ej., AUBAGIO), fingolimod (p. ej., GILENYA), fumarato de dimetilo (p. ej., 35 TECFIDERA), alemtuzumab (p. ej., LEMTRADA), mitoxantrona (p. ej., NOVANTRONE), natalizumab (p. ej., TYSABRI), daclizumab (p. ej., ZINBRYTA) u ocrelizumab (p. ej., OCREVUS).

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor puede ser adalimumab (p. ej., HUMIRA), alemtuzumab (p. ej., LEMTRADA), alemtuzumab (p. ej., CAMPATH), azatioprina (p. ej., IMURAN), belimumab (p. ej., BENLYSTA), bevacizumab (p. ej., AVASTIN), bortezomib (p. ej., VELCADE), eculizumab (p. ej., SOLIRIS), leflunomida, brentuximab vedotina (p. ej., ADCETRIS), cetuximab (p. ej., ERBITUX), ciclofosfamida, fumarato de dimetilo (p. ej., TECFIDERA), efalizumab (p. ej., RAPTIVA), fingolimod (p. ej., GILENYA), fludarabina (p. ej., FLUDARA), ácido fumárico, imatinib (p. ej., GLEEVEC, GLIVEC), infliximab (p. ej., REMICADE), metotrexato (p. ej., TREXALL, RHEUMATREX), mofetil micofenolato (p. ej., CELLCEPT), natalizumab (p. ej., TYSABRI), daclizumab (p. ej., ZINBRYTA), rituximab (p. ej., RITUXAN), vedolizumab (p. ej., 45 ENTYVIO), ruxolitinib (p. ej., JAKAFI, JAKAVI) u ocrelizumab (p. ej., Ocrevus). Por ejemplo, el rituximab se puede usar para tratar pacientes con MS (p. ej., sin marca), tanto en forma recurrente-remitente (RRMS) como progresiva (PMS); por ejemplo, de acuerdo con lo informado por Memon A et al., 2018 (PMID 29309416), Alcalá C et al., 2018 (PMID 29785523), y Berntsson S et al., 2018 (PMID 29797711).

Muestras

50 Las muestras que son adecuadas para su uso en los métodos descritos en el presente documento pueden ser muestras de ácido polinucleico de un sujeto. Una "muestra de ácido polinucleico" como se usa en el presente documento puede incluir ARN o ADN, o una combinación de los mismos. En otra realización, se puede usar una "muestra de polipéptido" (p. ej., péptidos o proteínas, o fragmentos de los mismos) para determinar la información de que se ha producido un cambio de aminoácido, que es el resultado de una variante genética. 55 Los ácidos polinucleicos y los polipéptidos se pueden extraer de una o más muestras que incluyen, pero no se limitan a, sangre, saliva, orina, raspados de la mucosa del revestimiento de la boca, expectorado, suero, lágrimas, piel, tejido o cabello. Se puede analizar una muestra de ácido polinucleico para obtener información sobre el ácido polinucleico. La "información de ácido polinucleico", como se usa en este documento, incluye una secuencia de ácido polinucleico en sí misma, la presencia/ausencia de variación genética en la secuencia de ácido polinucleico, una propiedad física que varía dependiendo de la secuencia de ácido polinucleico (p. ej., Tm) y la cantidad del ácido polinucleico (por ejemplo, número de copias de ARNm). Un "ácido polinucleico" significa cualquiera de ADN, ARN, ADN que incluye nucleótidos artificiales o ARN que incluye nucleótidos 60

artificiales. Como se usa en el presente documento, un "ácido polinucleico purificado" incluye ADNc, fragmentos de ácidos polinucleicos genómicos, ácidos polinucleicos producidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ácidos polinucleicos formados por tratamiento con enzimas de restricción de ácidos polinucleicos genómicos, ácidos polinucleicos recombinantes y moléculas de ácido polinucleico sintetizadas químicamente. Una molécula de ácido polinucleico "recombinante" incluye una molécula de ácido polinucleico fabricada mediante una combinación artificial de dos segmentos de secuencia separados de otro modo, por ejemplo, mediante síntesis química o mediante la manipulación de segmentos aislados de ácidos polinucleicos mediante técnicas de ingeniería genética. Como se usa en el presente documento, un "polipéptido" incluye proteínas, fragmentos de proteínas y péptidos, ya sean aislados de fuentes naturales, producidos mediante técnicas recombinantes o sintetizados químicamente. Un polipéptido puede tener una o más modificaciones, tales como una modificación postraduccional (p. ej., glicosilación, fosforilación, etc.) o cualquier otra modificación (p. ej., PEGilación, etc.). El polipéptido puede contener uno o más aminoácidos no naturales (p. ej., tales como un aminoácido con una modificación de la cadena lateral).

En algunas realizaciones, la muestra de ácido polinucleico puede comprender células o tejido, por ejemplo, líneas celulares. Los ejemplos de tipos de células a partir de los cuales se pueden obtener ácidos nucleicos utilizando los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: una célula sanguínea tal como un linfocito B, un linfocito T, un leucocito, un eritrocito, un macrófago o un neutrófilo; una célula muscular tal como una célula esquelética, una célula de músculo liso o una célula de músculo cardíaco; una célula germinal, tal como un espermatozoide o un óvulo; una célula epitelial; una célula de tejido conectivo, tal como un adipocito, condrocito; fibroblasto u osteoblasto; una neurona; un astrocito; una célula estromal; una célula específica de órgano, tal como una célula de riñón, una célula pancreática, una célula de hígado o un queratinocito; una célula madre; o cualquier célula que se desarrolle a partir del mismo. Una célula de la que se pueden obtener ácidos nucleicos puede ser una célula sanguínea o un tipo particular de célula sanguínea que incluye, por ejemplo, una célula madre hematopoyética o una célula que surge de una célula madre hematopoyética tal como un glóbulo rojo, un linfocito B, un linfocito T, una célula asesina natural, un neutrófilo, un basófilo, un eosinófilo, un monocito, un macrófago o una plaqueta. En general, puede usarse cualquier tipo de célula madre incluyendo, sin limitación, una célula madre embrionaria, una célula madre adulta o una célula madre pluripotente.

En algunas realizaciones, una muestra de ácido polinucleico puede procesarse para el aislamiento de ARN o ADN, por ejemplo, el ARN o el ADN en una muestra de células o tejido puede separarse de otros componentes de la muestra de ácido polinucleico. Las células se pueden recolectar de una muestra de ácido polinucleico usando técnicas estándar, por ejemplo, centrifugando una muestra de células y resuspendiendo las células sedimentadas, por ejemplo, en una solución tamponada, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS). En algunas realizaciones, después de centrifugar la suspensión celular para obtener un sedimento celular, las células pueden lisarse para extraer el ADN. En algunas realizaciones, la muestra de ácido nucleico se puede concentrar y/o purificar para aislar el ADN. Todas las muestras de ácido nucleico obtenidas de un sujeto, incluidas aquellas sujetas a cualquier tipo de procesamiento adicional, se consideran obtenidas del sujeto. En algunas realizaciones, se pueden usar técnicas estándar y kits conocidos en la técnica para extraer ARN o ADN de una muestra de ácido nucleico, que incluye, por ejemplo, extracción con fenol, un Kit para tejido QIAAMP® (Qiagen, Chatsworth, California), un Kit de purificación de ADN genómico WIZARD® (Promega) o un método Qiagen Autopure que utiliza la química Puregene, que puede permitir la purificación de ADN altamente estable adecuado para archivar.

En algunas realizaciones, determinar la identidad de un alelo o determinar el número de copias puede, pero no necesariamente, incluir la obtención de una muestra de ácido polinucleico que comprende ARN y/o ADN de un sujeto, y/o evaluar la identidad, número de copias, presencia o ausencia de una o más variaciones genéticas y sus ubicaciones cromosómicas dentro del ADN genómico (por ejemplo, el genoma del sujeto) derivadas de la muestra de ácido polinucleico.

No es necesario que el individuo u organización que realiza la determinación realice realmente el análisis físico de una muestra de ácido nucleico de un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos pueden incluir el uso de información obtenida mediante el análisis de la muestra de ácido polinucleico por un tercero. En algunas realizaciones, los métodos pueden incluir etapas que ocurren en más de un sitio. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de ácido polinucleico de un sujeto en un primer sitio, tal como en un proveedor de atención médica o en el hogar del sujeto en el caso de un kit de autodiagnóstico. La muestra de ácido polinucleico se puede analizar en el mismo lugar o en un segundo lugar, por ejemplo, en un laboratorio u otra instalación de prueba.

Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos y los polipéptidos descritos en el presente documento se pueden usar en métodos y kits de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los aptámeros que se unen específicamente a los ácidos nucleicos y polipéptidos descritos en el presente documento se pueden usar en métodos y kits de la presente divulgación. Como se usa en el presente documento, un ácido nucleico puede comprender un desoxirribonucleótido (ADN) o un ribonucleótido (ARN), ya sea singular o en polímeros, de origen natural o no natural, de cadena doble o sencilla, que codifica, por ejemplo, un gen traducido, o no codificante, por ejemplo,

una región reguladora, o cualquier fragmento, derivado, mimético o complemento de los mismos. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden comprender oligonucleótidos, nucleótidos, polinucleótidos, secuencias de ácidos nucleicos, secuencias genómicas, ADN complementario (ADNc), ácidos nucleicos antisentido, regiones de ADN, sondas, cebadores, genes, regiones reguladoras, intrones, exones, marcos de lectura abierta, sitios de unión, ácidos nucleicos objetivo y ácidos nucleicos específicos de alelo.

Una "sonda", como se usa en el presente documento, incluye un fragmento de ácido nucleico para examinar un ácido nucleico en un espécimen usando la reacción de hibridación basada en la complementariedad del ácido nucleico.

Un "híbrido" como se usa en el presente documento, incluye una doble cadena formada entre cualquiera de los ácidos nucleicos mencionados anteriormente, dentro del mismo tipo o entre diferentes tipos, incluidos ADN-ADN, ADN-ARN, ARN-ARN o similares.

Los ácidos nucleicos "aislados", como se usa en este documento, se separan de los ácidos nucleicos que normalmente flanquean la secuencia del gen o del nucleótido (como en las secuencias genómicas) y/o se han purificado total o parcialmente de otras secuencias transcritas (p. ej., como en una biblioteca de ARN). Por ejemplo, los ácidos nucleicos aislados de la divulgación pueden aislarse sustancialmente con respecto al medio celular complejo en el que se produce de forma natural, o medio de cultivo cuando se producen mediante técnicas recombinantes, o precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetizan químicamente. En algunos casos, el material aislado puede formar parte de una composición, por ejemplo, un extracto crudo que contiene otras sustancias, un sistema tampón o una mezcla de reactivos. En algunas realizaciones, el material se puede purificar hasta una homogeneidad esencial utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) o cromatografía en columna (por ejemplo, HPLC). Con respecto al ADN genómico (ADNg), el término "aislado" también puede referirse a ácidos nucleicos que se separan del cromosoma con el que se asocia de forma natural el ADN genómico. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico aislada puede contener menos de aproximadamente 250 kb, 200 kb, 150 kb, 100 kb, 75 kb, 50 kb, 25 kb, 10 kb, 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0.5 kb o 0.1 kb de los nucleótidos que flanquean la molécula de ácido nucleico en el ADNg de la célula de la que se deriva la molécula de ácido nucleico.

Los ácidos nucleicos pueden fusionarse con otras secuencias codificantes o reguladoras y pueden considerarse aisladas. Por ejemplo, el ADN recombinante contenido en un vector se incluye en la definición de "aislado" como se usa en este documento. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos aislados pueden incluir moléculas de ADN recombinante en células huésped heterólogas u organismos heterólogos, así como moléculas de ADN parcial o sustancialmente purificadas en solución. Los ácidos nucleicos aislados también abarcan transcripciones de ARN *in vivo* e *in vitro* de las moléculas de ADN de la presente divulgación. Una molécula aislada de ácido nucleico o una secuencia de nucleótidos puede sintetizarse químicamente o por medios recombinantes. Tales secuencias aisladas de nucleótidos pueden ser útiles, por ejemplo, en la fabricación del polipéptido codificado, como sondas para aislar secuencias homólogas (p. ej., de otras especies de mamíferos), para el mapeo de genes (p. ej., mediante hibridación *in situ* con cromosomas), o para detectar la expresión del gen, en tejido (p. ej., tejido humano), tal como mediante análisis de transferencia Northern u otras técnicas de hibridación divulgadas en el presente documento. La divulgación también se refiere a las secuencias de ácidos nucleicos que se hibridan en condiciones de hibridación de alta rigurosidad, tal como para la hibridación selectiva, con una secuencia de nucleótidos descrita en el presente documento. Dichas secuencias de ácidos nucleicos se pueden detectar y/o aislar mediante hibridación específica de alelo o secuencia (p. ej., en condiciones de alta rigurosidad). Las condiciones de rigurosidad y los métodos para las hibridaciones de ácidos nucleicos son bien conocidos por los expertos (véase, p. ej., Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. et al., John Wiley & Sons, (1998), y Kraus, M. y Aaronson, S., Methods Enzymol., 200: 546-556 (1991).

Los cálculos de "identidad" o "porcentaje de identidad" entre dos o más secuencias de nucleótidos o aminoácidos se pueden determinar alineando las secuencias para fines de comparación óptimos (p. ej., se pueden introducir espacios en la secuencia de una primera secuencia). Luego se comparan los nucleótidos en las posiciones correspondientes y el porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (p. ej., % de identidad = número de posiciones idénticas/número total de posiciones x 100). Por ejemplo, una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios y la longitud de cada espacio, que deben introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias.

En algunas realizaciones, la longitud de una secuencia alineada con fines comparativos es de al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, o al menos el 95 % de la longitud de la secuencia de referencia. La comparación real de las dos secuencias se puede lograr mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, utilizando un algoritmo matemático. Un ejemplo no limitativo de dicho algoritmo matemático se describe en Karlin, S. y Altschul, S., Proc. Natl Acad.

Sci. USA, 90-5873-5877 (1993). Tal algoritmo está incorporado en los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0), como se describe en Altschul, S. et al., *Nucleic Acids Res.*, 25: 3389-3402 (1997). Al utilizar los programas BLAST y Gapped BLAST, se puede utilizar cualquier parámetro relevante de los respectivos programas (p. ej., NBLAST). Por ejemplo, los parámetros para la comparación de secuencias se pueden establecer en puntuación = 100, longitud de palabra = 12, o se pueden variar (por ejemplo, $W = 5$ o $W = 20$). Otros ejemplos incluyen el algoritmo de Myers y Miller, CABIOS (1989), ADVANCE, ADAM, BLAT y FASTA. En algunas realizaciones, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede lograr usando, por ejemplo, el programa GAP en el paquete de software GCG (Accelrys, Cambridge, RU).

Las "sondas" o "cebadores" pueden ser oligonucleótidos que se hibridan de una manera específica de la base con una cadena complementaria de una molécula de ácido nucleico. Las sondas pueden incluir cebadores, que pueden ser una sonda de oligonucleótido monocatenario que puede actuar como un punto de inicio de la síntesis de ADN dirigida por molde utilizando métodos que incluyen, pero no se limitan a, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la reacción en cadena de la ligasa (CSF) para amplificación de una secuencia objetivo. Los oligonucleótidos, como se describe en el presente documento, pueden incluir segmentos o fragmentos de secuencias de ácidos nucleicos, o sus complementos. En algunas realizaciones, los segmentos de ADN pueden tener entre 5 y 10,000 bases contiguas, y pueden variar de 5, 10, 12, 15, 20 o 25 nucleótidos a 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1,000 o 10,000 nucleótidos. Además de ADN y ARN, las sondas y los cebadores pueden incluir ácidos nucleicos polipeptídicos (PNA), como se describe en Nielsen, P. et al., *Science* 254: 1497-1500 (1991). Una sonda o cebador puede comprender una región de secuencia de nucleótidos que se hibrida con al menos aproximadamente 15, típicamente aproximadamente 20-25, y en ciertas realizaciones aproximadamente 40, 50, 60 o 75, nucleótidos consecutivos de una molécula de ácido nucleico.

La presente divulgación también proporciona ácidos nucleicos aislados, por ejemplo, sondas o cebadores, que contienen un fragmento o una porción que puede hibridarse selectivamente con un ácido nucleico que comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos, donde la secuencia de nucleótidos puede comprender al menos un polimorfismo o alelo polimórfico contenido en las variaciones genéticas descritas en este documento o el nucleótido de tipo silvestre que se encuentra en la misma posición, o los complementos del mismo. En algunas realizaciones, la sonda o el cebador pueden ser al menos un 70 % idénticos, al menos un 80 % idénticos, al menos un 85 % idénticos, al menos un 90 % idénticos o al menos un 95 % idénticos a la secuencia de nucleótidos contigua o al complemento de la secuencia de nucleótidos contigua.

En algunas realizaciones, una sonda de ácido nucleico puede ser un oligonucleótido capaz de hibridarse con una región complementaria de un gen asociado con una afección (p. ej., PML) que contiene una variación genética descrita en el presente documento. Los fragmentos de ácido nucleico de la divulgación se pueden usar como sondas o cebadores en ensayos tales como los descritos en el presente documento.

Los ácidos nucleicos de la divulgación, tal como los descritos anteriormente, pueden identificarse y aislarse utilizando técnicas estándar de biología molecular bien conocidas por los expertos. En algunas realizaciones, el ADN puede amplificarse y/o puede marcarse (p. ej., radiomarcarse, marcarse con fluorescencia) y usarse como sonda para la detección, por ejemplo, una biblioteca de ADNc derivada de un organismo. El ADNc se puede derivar del ARNm y puede estar contenido en un vector adecuado. Por ejemplo, se pueden aislar los clones correspondientes, se puede obtener el ADN después de la escisión *in vivo* y se puede secuenciar el inserto clonado en una o ambas orientaciones mediante métodos reconocidos en la técnica para identificar el marco de lectura correcto que codifica un polipéptido del peso molecular apropiado. Usando estos o métodos similares, el polipéptido y el ADN que codifica el polipéptido pueden aislarse, secuenciarse y caracterizarse adicionalmente.

En algunas realizaciones, el ácido nucleico puede comprender uno o más polimorfismos, variaciones o mutaciones, por ejemplo, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), variaciones de un solo nucleótido (SNV), variaciones del número de copias (CNV), por ejemplo, inserciones, eliminaciones, inversiones y translocaciones. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden comprender análogos, por ejemplo, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonato de metilo, fosfonatos de metilo quiral, ribonucleótidos de 2-O-metilo o ácidos nucleicos modificados, por ejemplo, enlaces o residuos de la columna principal modificada, o ácidos nucleicos combinados con carbohidratos, lípidos, polipéptidos u otros materiales, o ácidos nucleicos peptídicos (PNA), por ejemplo, cromatina, ribosomas y transcriptomas. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden comprender ácidos nucleicos en diversas estructuras, por ejemplo, ADN A, ADN B, ADN en forma de Z, ARNpi, ARNt y ribozimas. En algunas realizaciones, el ácido nucleico puede ser polimórfico natural o no natural, por ejemplo, tener una o más diferencias de secuencia, por ejemplo, adiciones, eliminaciones y/o sustituciones, en comparación con una secuencia de referencia. En algunas realizaciones, una secuencia de referencia puede basarse en información disponible públicamente, por ejemplo, la U.C. Santa Cruz Human Genome Browser Gateway (genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway) o el sitio web de la NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). En algunas realizaciones, un practicante de la presente divulgación puede determinar una secuencia de referencia utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la secuenciación de un ácido nucleico de referencia.

En algunas realizaciones, una sonda puede hibridar con un alelo, SNP, SNV o CNV como se describe en este documento. En algunas realizaciones, la sonda puede unirse a otra secuencia marcadora asociada con PML como se describe en este documento.

5 Un experto en la técnica sabría cómo diseñar una sonda para que la hibridación específica de secuencia pueda ocurrir solo si un alelo particular está presente en una secuencia genómica de una muestra de ácido nucleico de prueba. La divulgación también puede reducirse a la práctica usando cualquier método de genotipado conveniente, incluidas las tecnologías y métodos disponibles comercialmente para genotipificar variaciones genéticas particulares.

10 También se pueden usar sondas de control, por ejemplo, una sonda que se une a una secuencia menos variable, por ejemplo, un ADN repetitivo asociado con un centrómero de un cromosoma, se puede usar como control. En algunas realizaciones, las sondas se pueden obtener de fuentes comerciales. En algunas realizaciones, las sondas pueden sintetizarse, por ejemplo, químicamente o *in vitro*, o fabricarse a partir de ADN cromosómico o genómico a través de técnicas estándar. En algunas realizaciones, las fuentes de ADN que se pueden usar incluyen ADN genómico, secuencias de ADN clonadas, híbridos de células somáticas que
15 contienen un cromosoma humano, o parte de uno, junto con el complemento cromosómico normal del huésped, y cromosomas purificados por citometría de flujo o microdissección. La región de interés se puede aislar mediante clonación o mediante amplificación específica del sitio usando PCR.

También se pueden marcar uno o más ácidos nucleicos, por ejemplo, una sonda o un cebador, por ejemplo, mediante marcaje directo, para comprender una etiqueta detectable. Una etiqueta detectable puede comprender cualquier etiqueta capaz de ser detectada por un proceso físico, químico o biológico, por ejemplo, una etiqueta radiactiva, tal como ^{32}P o ^3H , una etiqueta fluorescente, tal como FITC, una etiqueta de cromóforo, una etiqueta de ligando de afinidad, una etiqueta de enzima, tal como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante o l2-galactosidasa, una etiqueta de cofactor enzimático, una etiqueta conjugada con hapteno, tal como digoxigenina o dinitrofenilo, una etiqueta de generación de señales Raman, una etiqueta magnético, una
25 etiqueta de espín, una etiqueta de giro, tal como el epítipo FLAG o HA, una etiqueta luminiscente, una etiqueta de átomo pesado, una etiqueta de nanopartículas, una etiqueta electroquímica, una etiqueta de dispersión de luz, una etiqueta de capa esférica, una etiqueta de nanocrystal semiconductor, tal como puntos cuánticos (descritos en la patente de los Estados Unidos N° 6,207,392), y sondas etiquetadas con cualquier otra etiqueta generadora de señal conocida por los expertos en la técnica, en la que una etiqueta puede permitir visualizar la sonda con o sin una molécula de detección secundaria. Un nucleótido se puede incorporar directamente en una sonda con técnicas estándar, por ejemplo, traducción de muescas, cebado aleatorio y etiquetado por PCR. Una "señal", como se usa en el presente documento, incluye una señal detectable y medible adecuadamente por medios apropiados, que incluyen fluorescencia, radiactividad, quimioluminiscencia y similares.

30 Los ejemplos no limitantes de fracciones de etiquetas útiles para la detección incluyen, sin limitación, enzimas adecuadas tales como peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa; miembros de un par de unión que son capaces de formar complejos tales como estreptavidina/biotina, avidina/biotina o un complejo antígeno/anticuerpo que incluye, por ejemplo, IgG de conejo e IgG anti-conejo; fluoróforos tales como umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, tetrametil rodamina, eosina, proteína fluorescente verde, eritrosina, cumarina, metil cumarina, pireno, verde malaquita, estilbena, amarillo lucifer, azul cascada, rojo Texas, fluoresceína diclorotriazinilamina, cloruro de dansilo, ficoeritrina, complejos de lantánido fluorescentes tal como los que incluyen europio y terbio, miembros de la familia de colorantes de cianina, tales como Cy3 y Cy5, balizas moleculares y derivados fluorescentes de los mismos, así como otros conocidos en la técnica como se describe, por ejemplo, en Principles of Fluorescence Spectroscopy, Joseph R. Lakowicz (Editor), Plenum Pub Corp, 2ª edición (julio de 1999) y la sexta edición del Molecular Probes Handbook de Richard P. Hoagland; un material luminiscente tal como luminol; materiales de dispersión de luz o de resonancia de plasmón tales como partículas de oro o plata o puntos cuánticos; o material radiactivo incluido ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S o ^3H

También se pueden usar otras etiquetas en los métodos de la presente descripción, por ejemplo, etiquetas en la cadena principal. Las etiquetas de la cadena principal comprenden tinciones de ácidos nucleicos que se unen a los ácidos nucleicos de una manera independiente de la secuencia. Los ejemplos no limitantes incluyen tintes de intercalamiento tales como fenantridinas y acridinas (por ejemplo, bromuro de etidio, yoduro de propidio, yoduro de hexidio, dihidroetidio, homodímero 1 y 2 de etidio, monoazida de etidio y ACMA); algunos aglutinantes del surco menor tales como indoles e imidazoles (p. ej., Hoechst 33258, Hoechst 33342, Hoechst 34580 y DAPI); y diversas tinciones de ácidos nucleicos tales como naranja de acridina (también capaz de intercalarse), 7-AAD, actinomicina D, LDS751 e hidroxiestilbamidina. Todas las tinciones de ácido nucleico mencionadas anteriormente están disponibles comercialmente de proveedores tal como Molecular Probes, Inc. Otros ejemplos más de tinciones de ácido nucleico incluyen los siguientes tintes de Molecular Probes: tintes de cianina tales como SYTOX Blue, SYTOX Green, SYTOX Orange, POPO-1, POPO-3, YOYO-1, YOYO-3, TOTO-1, TOTO-3, JOJO-1, LOLO-1, BOBO-1, BOBO-3, PO-PRO-1, PO-PRO-3, BO-PRO-1, BO-PRO-3, TO-PRO-1, TO-PRO-3, TO-PRO-5, JO-PRO-1, LO-PRO-1, YO-PRO-1, YO-PRO-3, PicoGreen, OliGreen, RiboGreen, SYBR Gold, SYBR Green I, SYBR Green II, SYBRDX, SYTO-40, -41, -42, -43, -44, -45 (azul),
60

SYTO-13, -16, -24, -21, -23, -12, -11, -20, -22, -15, -14, -25 (verde), SYTO-81, -80, -82, -83, -84, -85 (naranja), SYTO-64, -17, -59, -61, -62, -60, -63 (rojo).

5 En algunas realizaciones, se pueden elegir fluoróforos de diferentes colores, por ejemplo, ácido 7-amino-4-metilcumarin-3-acético (AMCA), 5-(y-6)-carboxi-X-rodamina, lisamina rodamina B, 5-(y-6)-carboxifluoresceína, fluoresceína-5-isotiocianato (FITC), ácido 7-dietilaminocumarin-3-carboxílico, tetrametilrodamina-5-(y-6)-isotiocianato, 5-(y-6)-carboxitetrametilrodamina, ácido 7-hidroxicumarin-3-carboxílico, ácido 6-[fluoresceín-5-(y-6)-carboxamido]hexanoico, ácido N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4^a-diaz-3 indacenopropiónico, eosin-5-isotiocianato, eritrosin-5-isotiocianato, TRITC, rodamina, tetrametilrodamina, R-ficoeritrina, Cy-3, Cy-5, Cy-7, Texas Red, Phar-Red, alofocianina (APC), y acetilazida azul CASCADE™, de modo que cada sonda dentro o
10 fuera de un conjunto se pueda visualizar claramente. En algunas realizaciones, las sondas etiquetadas con fluorescencia se pueden observar con un microscopio de fluorescencia y un filtro apropiado para cada fluoróforo, o usando conjuntos de filtros de paso de banda doble o triple para observar múltiples fluoróforos. En algunas realizaciones, se pueden usar técnicas tales como citometría de flujo para examinar el patrón de hibridación de las sondas.

15 En otras realizaciones, las sondas pueden etiquetarse indirectamente, por ejemplo, con biotina o digoxigenina, o etiquetarse con isótopos radiactivos tales como ³²P y/o ³H. Como ejemplo no limitante, una sonda etiquetada indirectamente con biotina puede detectarse mediante avidina conjugada con una etiqueta detectable. Por ejemplo, la avidina se puede conjugar con una etiqueta enzimática tal como la fosfatasa alcalina o la peroxidasa de rábano picante. En algunas realizaciones, los etiquetadores enzimáticos pueden detectarse usando
20 reacciones colorimétricas usando un sustrato y/o un catalizador para la enzima. En algunas realizaciones, se pueden usar catalizadores para la fosfatasa alcalina, por ejemplo, 5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato y nitro azul de tetrazolio. En algunas realizaciones, se puede usar un catalizador para la peroxidasa de rábano picante, por ejemplo, diaminobenzoato.

25 Uno o más genes divulgados en el presente documento pueden estar en condiciones o vías moleculares relacionadas con diversos aspectos de la función inmunitaria, incluyendo, pero sin limitarse a: a, la respuesta al interferón de tipo I (por ej., PMID 26052098), la vía del receptor de células B (p. ej., Wikipathways WP23; PMID 22566564), vía de señalización RANKL/RANK (p. ej., Wikipathways WP2018), vía de señalización TCR (p. ej., Wikipathways WP69), señalización NF-κB (p. ej., PMID 28362430), vía JAK-STAT (p. ej., PMID 28255960), biología de modificación postraduccional tal como la ubiquitinación a través de LUBAC (p. ej.,
30 síndrome de Aicardi-Goutieres (p. ej., PMID 26052098), eosinofilia (p. ej., PMID 27222657), neutropenia congénita (p. ej., PMID 24753205), defectos del receptor de células T (p. ej., PMID 25452106, 25636200, 26246585, 26379669, 26453379, 28400082) y defectos de autofagia (p. ej., 19229298, 22984599, 23222957, 26917586, 26953272, 27588602). En algunas realizaciones, uno o más genes divulgados en el presente documento pueden estar relacionados con la biología del virus de JC (p. ej., PMID 15327898, 19282432,
35 19903823, 22984599, 25910481). En algunas realizaciones, uno o más genes divulgados en el presente documento pueden ser genes de respuesta inmunitaria antiviral.

Tabla 27. Ejemplos de vías y biología para genes de riesgo de PML (panel de 96 genes)

Genes	Via de interferón tipo I	Señalización TLR	Via del receptor de células T	Defectos de células T	Via RANKL/RANK	Señalización PI3K	Osteoporosis	Biología del virus de JC	Inmunodeficiencia asociada a eosinofilia	Via de deubiquitinasa	Via del receptor de células B	Defectos de células B	Defectos de autofagia	Enfermedad autoinflamatoria
AP3B1							~							
APOL1								X						
ASH1L														
ATM								X	X			X		
ATR								X						
BLM														
CARD11									X		X			
CDKN1B														
CHD7									X					
CLCN7							X							
DCLRE1C														
DDX58														X
DOCK8									X			X		
EGR1														
EPG5													X	

ES 2 989 209 T3

ETF1												
FPR2												
GATA2			x									
GF11						x						
HIVEP1												
HIVEP2												
HTR2A						x						
IDO2												
IFIH1												x
IFNGR2												
IFNLR1												
IGLL1			x	x								
IKBKB	x		x	x	x		x		x	x	x	x
IL17F												
IL1B					x	x				x	x	x
IL21R			x									
IRAK4			x	x	x						x	x
ITSN2												
JUN				x		x						x
KAT6B												
KC1D7												
LIG4						x						
LRBA		x	x							x		
MALL												
MAPK3							x		x	x	x	
MAVS												x
MCEE												
MKL1												x
MYD88			x		x						x	x
NBN												
NFKB1	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x
NOD2	x	x			x	x						x
NRIP1												
PIAS1												x
PIAS2												x
PIK3CD								x				x
PIK3CD-AS1								x				
PIK3R1			x	x				x	x		x	x
PKHD1												
PLCG2			x	x				x	x	x	x	x
PNPT1												
POLA1												x
POLE			x									
PRF1												

PRKCB				x										
PRKCD				x							x			x
PRKCH														
PRKDC														x
PSTPIP1	x													
PTEN										x				
PTPRC				x						x				x
RABGEF1														
RAD51									x					
RAG1			x			x				x				
RAG2			x			x				x				
RIPK1	x					x							x	x
RIPK3						x								x
RNF168														
RTEL1														
SHARPIN	x		x			x				x			x	x
SKIV2L														x
SMAD4									x					
STIM1			x											x
STIM2														
STXBP2														
TAP2														
TBK1													x	x
TCIRG1										x				
TICAM1						x							x	x
TLR3	x					x							x	x
TLR4	x					x							x	x
TNFRSF11A	x					x				x			x	x
TNFRSF13B			x										x	
TNFRSF8														
TP53														
TRAF3										x		x		x
TRAFD1										x				x
TRPM2														
VPS45														
WEE1										x				
ZAP70				x						x			x	

La Tabla 27 contiene un conjunto de ejemplos de vías y biología para los genes de riesgo de PML basados en el panel de 96 genes que se enumeran en Tabla 19. Los genes divulgados en este documento, tales como los genes en el panel de 96 genes, se pueden agrupar en función de la vía o los procesos biológicos en los que están involucrados.

5

Métodos de detección

La presente invención implica determinar la ausencia o presencia de una variación genómica seleccionada del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. A continuación, se proporciona una explicación general de los métodos de detección que se pueden utilizar para determinar la presencia o ausencia de las variaciones genómicas de las reivindicaciones, e incluye ejemplos que no forman parte de lo reivindicado en el presente documento, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. G>A. Como se usa en el presente documento, examinar a un sujeto comprende diagnosticar o determinar, hacer teragnosis o determinar la susceptibilidad a desarrollar (pronosticar) una afección, por ejemplo, PML. La presencia de, o una susceptibilidad a, PML, puede determinarse detectando al menos una variación genética en una muestra de un sujeto como se describe en este documento. La detección

10

15

de alelos, etiquetadores, variaciones o haplotipos particulares puede ser indicativa de la presencia o susceptibilidad a una afección (p. ej., PML).

Si bien existen medios para detectar la PML mediante una prueba de anticuerpos contra JCV, el riesgo de PML no se evalúa de manera adecuada solo con la prueba de anticuerpos contra JCV. Por lo tanto, existe la necesidad de una prueba de detección mejorada para evaluar el riesgo de desarrollar PML. En el presente documento se describen métodos para evaluar a un individuo en busca de riesgo de desarrollar PML, incluyendo, pero sin limitarse a, determinar la identidad y la ubicación de las variaciones genéticas, tal como las variaciones en la secuencia de nucleótidos y el número de copias, y la presencia o ausencia de alelos o genotipos en una o más muestras de uno o más sujetos usando cualquiera de los métodos descritos en este documento. La determinación de una asociación para tener o desarrollar PML se puede realizar detectando variaciones particulares que aparecen con más frecuencia en los sujetos de prueba en comparación con los sujetos de referencia y analizando las vías moleculares y fisiológicas que estas variaciones pueden afectar.

Dentro de cualquier población dada, puede haber una susceptibilidad absoluta de desarrollar una enfermedad o rasgo, definida como la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad o rasgo específico durante un período de tiempo específico. La susceptibilidad (p. ej., estar en riesgo) generalmente se mide observando a un gran número de personas, en lugar de a un individuo en particular. Como se describe en el presente documento, ciertas variaciones del número de copias (variaciones genéticas) y/o variaciones de un solo nucleótido resultan útiles para la evaluación de la susceptibilidad de la PML. La evaluación de la susceptibilidad puede involucrar la detección de variaciones genéticas particulares en el genoma de los individuos sometidos a evaluación. Las variaciones genéticas particulares se encuentran con más frecuencia en individuos con PML que en individuos sin PML. Por lo tanto, estas variaciones genéticas tienen valor predictivo para detectar PML, o una susceptibilidad a PML, en un individuo. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que las variaciones genéticas descritas en el presente documento que se asocian con la susceptibilidad a la PML representan variantes funcionales que predisponen a la enfermedad. Una variación genética puede conferir una susceptibilidad a la afección, por ejemplo, los portadores de la variación genética tienen un riesgo diferente de la afección que los no portadores. La presencia de tal variación genética puede ser indicativa de una mayor susceptibilidad a la PML.

La detección se puede realizar usando cualquiera de los métodos divulgados, solos o en combinación. La detección se puede realizar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección se puede realizar mediante hibridación genómica comparativa de matriz (aCGH) para detectar CNV. La detección se puede realizar utilizando la secuenciación del exoma para detectar SNV, indels y, en algunos casos, CNV utilizando algoritmos apropiados de análisis. La detección se puede realizar utilizando métodos de secuenciación del genoma completo de alto rendimiento (también conocidos como de próxima generación) y algoritmos apropiados para detectar todas o casi todas las variaciones genéticas presentes en una muestra de ADN genómico. La información sobre la variación genética en lo que se refiere a la divulgación actual se puede usar junto con cualquiera de las pruebas de detección sintomática mencionadas anteriormente para detectar la PML en un sujeto, por ejemplo, usando una combinación de aCGH y/o secuenciación con una prueba de detección de JCV, tal como la prueba de anticuerpos contra JCV, la prueba de CD62L o la prueba de banda oligoclonal de IgM de CSF. La selectina L (CD62L) expresada por células T CD3⁺CD4⁺, por ejemplo, en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) crioconservadas, pueden ser un biomarcador para la detección de JCV. Una expresión de CD62L se puede correlacionar con el riesgo de PML.

En el presente contexto, el término detección comprende diagnóstico, pronóstico y teragnosis. La detección puede referirse a cualquier método de detección disponible, incluidos los mencionados en este documento. Tal como se usa en el presente documento, la susceptibilidad puede ser la propensión de un sujeto a desarrollar PML, o a ser menos capaz de resistir la PML que uno o más sujetos de control. La susceptibilidad puede abarcar una mayor susceptibilidad. Por ejemplo, las variaciones particulares de ácido nucleico de la divulgación tal como se describe en el presente documento pueden ser características de una mayor susceptibilidad a la PML. Las variaciones particulares de ácidos nucleicos pueden conferir una menor susceptibilidad, por ejemplo, las variaciones particulares de ácidos nucleicos de la divulgación tal como se describe en el presente documento pueden ser características de una menor susceptibilidad al desarrollo de PML.

Una variante genética asociada con PML se puede utilizar para predecir la susceptibilidad de la enfermedad para un genotipo dado. Para cualquier variación genética, puede haber uno o más genotipos posibles, por ejemplo, homocigoto para la variante de riesgo (p. ej., en trastornos autosómicos recesivos), heterocigoto y no portador de la variante de riesgo. Los trastornos autosómicos recesivos también pueden resultar de dos variantes genéticas distintas que afectan el mismo gen, de modo que el individuo es un heterocigoto compuesto (p. ej., el alelo materno contiene una mutación diferente que el alelo paterno). La heterocigosidad compuesta puede resultar de dos SNV diferentes, dos CNV diferentes, una SNV y una CNV, o cualquier combinación de dos variantes genéticas diferentes pero cada una presente en un alelo diferente para el gen. Para los genes ligados al cromosoma X, los hombres que poseen una copia de un gen que contiene una variante pueden verse afectados, mientras que las mujeres portadoras, que también poseen un gen de tipo silvestre, pueden no verse afectadas. La susceptibilidad asociada con variantes en múltiples loci se puede utilizar para estimar la susceptibilidad general. Para variantes genéticas múltiples, puede haber k ($k = 3^n \cdot 2^p$) genotipos posibles;

donde n puede ser el número de loci autosómicos y p puede ser el número de loci gonosómicos (cromosómicos sexuales). Los cálculos de evaluación de susceptibilidad general pueden suponer que las susceptibilidades relativas de diferentes variantes genéticas se multiplican, por ejemplo, la susceptibilidad general asociada con una combinación de genotipo particular puede ser el producto de los valores de susceptibilidad para el genotipo en cada locus. Si la susceptibilidad presentada es la susceptibilidad relativa para una persona, o un genotipo específico para una persona, en comparación con una población de referencia, entonces la susceptibilidad combinada puede ser el producto de los valores de susceptibilidad específicos del locus y puede corresponder a una estimación de susceptibilidad general en comparación con una población. Si la susceptibilidad de una persona se basa en una comparación con los no portadores del alelo de riesgo, entonces la susceptibilidad combinada puede corresponder a una estimación que compara a la persona con una combinación determinada de genotipos en todos los loci con un grupo de individuos que no portan variantes de riesgo en ninguno de esos loci. El grupo de no portadores de cualquier variante de riesgo puede tener la susceptibilidad estimada más baja y puede tener una susceptibilidad combinada, en comparación consigo mismo, por ejemplo, los no portadores, de 1.0, pero puede tener una susceptibilidad general, en comparación con la población, de menos de 1.0.

El riesgo general para múltiples variantes de riesgo se puede realizar utilizando una metodología estándar. Las variaciones genéticas descritas en este documento pueden formar la base del análisis de riesgo que combina otras variaciones genéticas conocidas por aumentar el riesgo de PML u otras variantes genéticas de riesgo de PML. Se puede utilizar una pluralidad de variantes (variaciones genéticas, alelos variantes y/o haplotipos) para la evaluación general del riesgo. Estas variantes se pueden seleccionar de las variaciones genéticas que se divulgan en el presente documento. Las variantes de la presente divulgación pueden ser útiles en combinación con otras variantes que se sabe que son útiles para detectar la susceptibilidad a la PML. En este documento, el estado del genotipo de una pluralidad de variaciones genéticas, etiquetadores y/o haplotipos se determina en un individuo, y el estado del individuo se compara con la frecuencia poblacional de las variantes asociadas, o la frecuencia de las variantes en sujetos clínicamente sanos tales como sujetos emparejados por edad y sexo.

Los análisis multivariados o los análisis de riesgo conjunto, incluido el uso de un modelo multiplicativo para la evaluación del riesgo general, pueden utilizarse posteriormente para determinar el riesgo general conferido en función del estado del genotipo en los múltiples loci. El uso de un modelo multiplicativo, por ejemplo, suponiendo que el riesgo de las variantes de riesgo individuales se multiplica para establecer el efecto general, permite un cálculo directo del riesgo general para múltiples etiquetadores. El modelo multiplicativo es un modelo parsimonioso que generalmente se ajusta razonablemente bien a los datos de rasgos complejos. Las desviaciones de la multiplicidad rara vez se han descrito en el contexto de variantes comunes para enfermedades comunes y, si se informan, generalmente solo son sugerentes, ya que se pueden requerir tamaños de muestra muy grandes para poder demostrar interacciones estadísticas entre loci. La evaluación del riesgo basada en dicho análisis puede utilizarse posteriormente en los métodos, usos y kits de la divulgación, como se describe en el presente documento.

La importancia del aumento o disminución de la susceptibilidad puede medirse mediante un porcentaje. Un aumento significativo de la susceptibilidad se puede medir como una susceptibilidad relativa de al menos 1.2, incluyendo, pero sin limitarse a: al menos 1.3, al menos 1.4, al menos 1.5, al menos 1.6, al menos 1.7, al menos 1.8, al menos 1.9, al menos 2.0, al menos 2.5, al menos 3.0, al menos 4.0, al menos 5.0, al menos 6.0, al menos 7.0, al menos 8.0, al menos 9.0, al menos 10.0 y al menos 15.0. Una susceptibilidad relativa de al menos 2.0, al menos 3.0, al menos 4.0, al menos 5.0, al menos 6.0 o al menos 10.0 puede ser significativa. También se contemplan otros valores para una susceptibilidad significativa, por ejemplo, al menos 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, o cualquier otro valor numérico adecuado, en el que los valores también están dentro del alcance de la presente divulgación. Un aumento significativo en la susceptibilidad puede ser de al menos aproximadamente el 20 %, incluyendo, pero sin limitarse a: aproximadamente el 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 150 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 600 %, 700 %, 800 %, 900 %, 1000 % y 1500 %. Un aumento significativo en la susceptibilidad puede ser de al menos 100 %. Un aumento significativo en la susceptibilidad puede ser de al menos 200 %, al menos 300 %, al menos 400 %, al menos 500 %, al menos 700 %, al menos 800 %, al menos 900 % y al menos 1000 %. También se contemplan otros cortes o intervalos que el experto en la materia considere adecuados para caracterizar la divulgación, y estos también están dentro del alcance de la presente divulgación. Un aumento significativo en la susceptibilidad se puede caracterizar por un valor p , tal como un valor p de menos de 0.5, menos de 0.4, menos de 0.3, menos de 0.2, menos de 0.1, menos de 0.05, menos de 0.01, menos de 0.001, menos de 0.0001, menos de 0.00001, menos de 0.000001, menos de 0.0000001 o menos de 0.00000001.

La importancia de la susceptibilidad aumentada o disminuida se puede determinar de acuerdo con la proporción de mediciones de un sujeto de prueba a un sujeto de referencia. Las pérdidas o ganancias de una o más CNV se pueden determinar de acuerdo con una de umbral determinada por estas medidas. Un valor de relación \log_2 superior a 0.35, o 0.5, puede ser indicativo de una ganancia de uno o más CNV. Un valor de relación \log_2 inferior a -0.35, o -0.5, es indicativo de una pérdida de uno o más CNV. La relación de mediciones de un sujeto de prueba a un sujeto de referencia puede invertirse de modo que las relaciones \log_2 de las ganancias del número de copias sean negativas y las relaciones \log_2 de las pérdidas del número de copias sean positivas.

También se puede evaluar la susceptibilidad combinada o global asociada con una pluralidad de variantes asociadas con PML; por ejemplo, las variaciones genéticas descritas en este documento que se asocian con la susceptibilidad a PML se pueden combinar con otros factores de riesgo genéticos comunes. El riesgo combinado de tales variantes genéticas se puede estimar de manera análoga a los métodos descritos en este documento.

El cálculo del riesgo conferido por un genotipo particular para el individuo puede basarse en la comparación del genotipo del individuo con el riesgo previamente determinado expresado, por ejemplo, como un riesgo relativo (RR) o una razón de posibilidades (OR), para el genotipo, por ejemplo, para un portador heterocigoto de una variante de riesgo de PML. Una razón de probabilidades puede ser una medida estadística utilizada como métrica de causalidad. Por ejemplo, en la investigación de enfermedades genéticas se puede utilizar para transmitir la importancia de una variante en una cohorte de enfermedades en relación con una cohorte no afectada/normal. El riesgo calculado para el individuo puede ser el riesgo relativo para un sujeto, o para un genotipo específico de un sujeto, en comparación con la población promedio. El riesgo promedio de la población se puede expresar como un promedio ponderado de los riesgos de diferentes genotipos, utilizando los resultados de una población de referencia, y luego se pueden realizar los cálculos apropiados para calcular el riesgo de un grupo de genotipos en relación con la población. Alternativamente, el riesgo para un individuo puede basarse en una comparación de genotipos particulares, por ejemplo, portadores heterocigotos y/u homocigotos de un alelo en riesgo de una etiqueta en comparación con no portadores del alelo en riesgo (o par de alelos en el caso de variantes heterocigotas compuestas, en las que una variante afecta al alelo heredado por vía materna y la otra afecta al alelo heredado por vía paterna). Usar el promedio de la población puede ser más conveniente, ya que proporciona una medida que puede ser fácil de interpretar para el usuario, por ejemplo, una medida que da el riesgo para el individuo, en función de su genotipo, en comparación con el promedio en la población.

El valor OR se puede calcular de la siguiente manera: $OR = (A/(N1-A))/(U/(N2-U))$, donde A = número de casos afectados con variante, N1 = número total de casos afectados, U = número de casos no afectados con variante y N2 = número total de casos no afectados. En circunstancias en las que $U = 0$, es convencional establecer $U = 1$, para evitar infinitos. El OR se puede calcular esencialmente como se indicó anteriormente, excepto que cuando U o $A = 0$, se suma 0.5 a todo A, N1, U, N2. La prueba exacta de Fisher (FET) se puede calcular utilizando métodos estándar. Los valores p se pueden corregir para la tasa de descubrimiento falso (FDR) utilizando el método de Benjamini-Hochberg (Benjamini Y. and Hochberg Y., J. Royal Statistical Society 57:289 (1995); Osborne JA and Barker CA (2007)).

Una variación genética se puede correlacionar con la PML haciendo referencia a los datos de variación genética en una tabla de búsqueda que comprende las correlaciones entre la variación genética y la PML. La variación genética puede comprender al menos una indicación de la variación genética. La tabla puede comprender una correlación para una variación genética. La tabla puede comprender una correlación para una pluralidad de variaciones genéticas en ambos escenarios, haciendo referencia a una tabla de búsqueda que da una indicación de una correlación entre una variación genética y PML, un riesgo de PML o una susceptibilidad a la PML, puede identificarse en el individuo del que se deriva la muestra de ácido nucleico.

La presente divulgación también se refiere a métodos de detección clínica, por ejemplo, diagnóstico, pronóstico o teragnosis de un sujeto realizado por un profesional médico utilizando los métodos divulgados en el presente documento. Los métodos de detección pueden ser realizados por un lego en la materia. El lego puede ser un cliente de un proveedor de servicios de genotipado, micromatrices, secuenciación del exoma o secuenciación del genoma completo. El lego también puede ser un proveedor de servicios de genotipo, micromatriz, secuenciación del exoma o secuenciación del genoma completo, que realiza un análisis genético en una muestra de ADN de un individuo, a fin de brindar un servicio relacionado con los factores de riesgo genéticos para rasgos o enfermedades particulares, con base en el estado del genotipo del sujeto obtenido a partir del uso de los métodos descritos en el presente documento. El genotipo o la información genética resultante se puede poner a disposición del individuo y se puede comparar con la información sobre la PML o el riesgo de desarrollar PML asociado con una o varias variaciones genéticas, incluyendo pero sin limitarse a, la información de bases de datos o literatura pública o privada sobre variaciones genéticas y publicaciones científicas. Las aplicaciones de detección de las variaciones genéticas asociadas a la PML, tal como se describen en el presente documento, pueden ser realizadas, por ejemplo, por una persona, un profesional sanitario o un tercero, por ejemplo, un proveedor de servicios que interprete la información del genotipo del sujeto. El análisis genético se puede realizar en un laboratorio certificado por CLIA (p. ej., los estándares regulatorios federales de EE. UU. que se especifican en las Enmiendas de mejora de laboratorios clínicos, administrados por los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid) o laboratorios equivalentes en Europa y en otras partes del mundo.

La información derivada del análisis de los datos de la secuencia se puede comunicar a cualquier organismo en particular, incluido el individuo del que se deriva la muestra de ácido nucleico o los datos de la secuencia, un tutor o representante del individuo, un médico, un profesional de la investigación, un profesional médico, un proveedor de servicios y aseguradora médica o compañía de seguros. Los profesionales médicos pueden ser, por ejemplo, médicos, enfermeras, técnicos de laboratorio médico y farmacéuticos. Los profesionales de la

investigación pueden ser, por ejemplo, investigadores principales, técnicos de investigación, becarios posdoctorales y estudiantes de posgrado.

Un profesional médico puede iniciar o modificar el tratamiento después de recibir información sobre la detección de PML de un sujeto, por ejemplo. Un profesional médico puede recomendar un cambio en la terapia o excluir una terapia. Un profesional médico puede inscribir a un sujeto en un ensayo clínico para, a modo de ejemplo, detectar correlaciones entre un haplotipo como se describe en este documento y cualquier parámetro medible o cuantificable relacionado con el resultado del tratamiento como se describió anteriormente.

Los resultados de estas pruebas y, opcionalmente, la información interpretativa, se pueden devolver al sujeto, al proveedor de atención médica o a un tercero. Los resultados se pueden comunicar al sujeto examinado, por ejemplo, con un pronóstico y, opcionalmente, materiales interpretativos que pueden ayudar al sujeto a comprender los resultados y el pronóstico de la prueba; utilizado por un proveedor de atención médica, por ejemplo, para determinar si administrar un fármaco específico, o si un sujeto debe ser asignado a una categoría específica, por ejemplo, una categoría asociada con un endofenotipo de enfermedad específico, o con respuesta o no respuesta al fármaco; utilizado por un tercero, como un pagador de atención médica, por ejemplo, una compañía de seguros o HMO, u otra agencia, para determinar si reembolsar o no a un proveedor de atención médica por los servicios prestados al sujeto, o si aprobar la prestación de servicios al sujeto. Por ejemplo, el pagador de atención médica puede decidir reembolsar a un proveedor de atención médica por tratamientos para PML si el sujeto tiene PML o tiene un mayor riesgo de desarrollar PML.

Métodos de detección utilizando variaciones en ARN y/o polipéptidos

La presente invención implica determinar la ausencia o presencia de una variación genómica seleccionada del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. A continuación, se proporciona una explicación general de los métodos de detección que se pueden utilizar para determinar la presencia o ausencia de las variaciones genómicas de las reivindicaciones, e incluye ejemplos que no forman parte del objeto de la presente reivindicación, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. La detección de la PML se puede realizar examinando o comparando los cambios en la expresión, la localización, las parejas de unión y la composición de un polipéptido codificado por una variante de ácido nucleico asociada con la PML, por ejemplo, en aquellos casos en los que las variaciones genéticas de la presente divulgación dan como resultado un cambio en la composición o expresión del polipéptido y/o ARN, por ejemplo, ARNm, microARN (miARN) y otros ARN no codificantes (ARNnc). Por lo tanto, la detección de PML se puede realizar examinando la expresión y/o composición de uno de estos polipéptidos y/o ARN, u otro polipéptido y/o ARN codificado por un ácido nucleico asociado con PML, en aquellos casos en los que la variación genética de la presente divulgación da como resultado un cambio en la expresión, localización, parejas de unión y/o composición del polipéptido y/o ARN. La detección puede comprender el diagnóstico de un sujeto. La detección puede comprender determinar un pronóstico de un sujeto, por ejemplo, determinar la susceptibilidad de desarrollar PML. La detección puede comprender hacer teragnosis a un sujeto.

Las variaciones genéticas descritas en este documento que muestran una asociación con la PML pueden desempeñar un papel a través de su efecto en uno o más de estos genes, ya sea impactando directamente en uno o más genes o influyendo en la expresión de uno o más genes cercanos. Por ejemplo, sin pretender limitarse a la teoría, por lo general se espera que una eliminación de un segmento cromosómico que comprende un gen en particular, o un fragmento de un gen, pueda dar como resultado una composición o expresión alterada, o ambas, del polipéptido codificado y/o ARNm. Del mismo modo, se espera que las duplicaciones, o las variaciones en el número de copias en un número alto, den como resultado una mayor expresión del polipéptido codificado y/o del ARN si el gen del que se expresan está completamente incluido dentro del segmento genómico duplicado (o triplicado, o incluso ganancias mayores del número de copias) o, por el contrario, puede dar como resultado una expresión disminuida o un ARN o polipéptido interrumpido si uno o ambos puntos de ruptura de la ganancia en el número de copias interrumpen un gen dado. Otros posibles mecanismos que afectan a los genes dentro de una región de variación genética incluyen, por ejemplo, efectos sobre la transcripción, efectos sobre el empalme del ARN, alteraciones en cantidades relativas de formas alternativas de empalme de ARNm, efectos sobre la estabilidad del ARN, efectos sobre el transporte del núcleo al citoplasma y efectos sobre la eficiencia y la precisión de la traducción. Por lo tanto, las variaciones de ADN pueden detectarse directamente, utilizando el ADN genómico amplificado o no amplificado del sujeto, o indirectamente, utilizando el ARN o el ADN obtenido del tejido o tejidos del sujeto que están presentes en una forma o nivel de expresión anómalos como resultado de las variaciones genéticas de la divulgación que muestra asociación con PML. Las variaciones de ADN pueden detectarse indirectamente usando un polipéptido o proteína obtenida del tejido o tejidos del sujeto que está presente en una forma o nivel de expresión anómala como resultado de variaciones genéticas de la divulgación que muestran asociación con la PML. Una forma o nivel de expresión anómala de un polipéptido o proteína que resulte de una o más variaciones genéticas de la divulgación que muestren asociación con PML puede detectarse indirectamente a través de otro polipéptido o proteína presente en la misma vía biológica/celular que se modula o interactúa con dicho polipéptido o proteína que resulta de una o más variaciones genéticas de la divulgación. Las variaciones genéticas de la divulgación que muestran asociación con la PML pueden afectar la expresión de un gen dentro de la región de variación genética. Una variación genética que afecta una región exónica de un gen puede afectar, interrumpir o modular

la expresión del gen. Una variación genética que afecta una región intrónica o intergénica de un gen puede afectar, interrumpir o modular la expresión del gen.

5 Ciertas regiones de variación genética pueden tener segmentos duplicados flanqueantes, y los genes dentro de dichos segmentos pueden tener una expresión y/o composición alterada como resultado de dichas alteraciones genómicas. Los elementos reguladores que afectan a la expresión génica pueden estar situados lejos, incluso a decenas o cientos de kilobases, del gen que está regulado por dichos elementos reguladores. Por lo tanto, los elementos reguladores de los genes que están ubicados fuera del gen (por ejemplo, secuencia arriba o secuencia abajo del gen) pueden ubicarse dentro de la variación genética y, por lo tanto, verse afectados por la variación genética. Por lo tanto, se contempla que la detección de las variaciones genéticas
10 descritas en el presente documento se puede usar para evaluar la expresión de uno o más genes asociados que no están directamente afectados por las variaciones genéticas. Una variación genética que afecta a una región intergénica de un gen puede afectar, interrumpir o modular la expresión de un gen ubicado en otra parte del genoma, tal como se describió anteriormente. Por ejemplo, una variación genética que afecta una región intergénica de un gen puede afectar, interrumpir o modular la expresión de un factor de transcripción, ubicado
15 en otra parte del genoma, que regula el gen. Los elementos reguladores también se pueden ubicar dentro de un gen, tal como dentro de las regiones intrónicas, e impactar de manera similar en el nivel de expresión del gen y, en última instancia, en el nivel de expresión de la proteína sin cambiar la estructura de la proteína. Los efectos de las variantes genéticas sobre los elementos reguladores pueden manifestarse de manera específica en el tejido; por ejemplo, uno o más factores de transcripción que se unen al elemento regulador que se ve afectado por una o más variaciones genéticas pueden expresarse en mayor concentración en las neuronas en comparación con las células de la piel (p. ej., el impacto de una o más variaciones genéticas puede ser principalmente evidente en las células neuronales).

Las variaciones genéticas de la divulgación que muestran asociación con PML pueden afectar la expresión de la proteína a nivel de traducción. Los expertos en la técnica pueden apreciar que esto puede ocurrir por el
25 aumento o la disminución de la expresión de uno o más microARN (miARN) que regulan la expresión de una proteína que se sabe que es importante o está implicada en la causa, el inicio o la progresión de PML. El aumento o disminución de la expresión de uno o más miARN puede resultar de la ganancia o pérdida de todo el gen del miARN, la interrupción o el deterioro de una porción del gen (p. ej., por un indel o CNV), o incluso un cambio de una sola base (SNP o SNV) que produce una secuencia de miARN alterada, no funcional o de funcionamiento anómalo. Los expertos en la técnica también pueden apreciar que la expresión de una proteína, por ejemplo, una que se sabe que causa PML por aumento o disminución de la expresión, puede resultar debido a una variación genética que da como resultado la alteración de un sitio de unión de miARN existente dentro del transcrito de ARNm del polipéptido, o incluso crea un nuevo sitio de unión de miARN que conduce a una expresión anómala del polipéptido.

35 Se puede usar una variedad de métodos para detectar la composición polipeptídica y/o los niveles de expresión, incluyendo, pero sin limitarse a: ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), transferencias Western, espectroscopia, espectrometría de masas, matrices de péptidos, colorimetría, electroforesis, enfoque isoeléctrico, inmunoprecipitaciones, inmunoensayos e inmunofluorescencia y otros métodos bien conocidos en la técnica. Se puede evaluar una muestra de ácido nucleico de prueba de un sujeto para determinar la presencia
40 de una alteración en la expresión y/o una alteración en la composición del polipéptido codificado por un ácido nucleico asociado con PML. Una "alteración" en la expresión o composición del polipéptido, como se usa en el presente documento, se refiere a una alteración en la expresión o composición en una muestra de ácido nucleico de prueba, en comparación con la expresión o composición del polipéptido en una muestra de ácido nucleico de control. Dicha alteración puede ser, por ejemplo, una alteración en la expresión cuantitativa del polipéptido o puede ser una alteración en la expresión cualitativa del polipéptido, por ejemplo, la expresión de un polipéptido mutante o de una variante de empalme diferente, o una combinación de los mismos. La detección de PML se puede realizar detectando una variante de empalme particular codificada por un ácido nucleico asociado con PML, o un patrón particular de variantes de empalme.

50 Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales y pueden estar etiquetados o no etiquetados. Puede usarse un anticuerpo intacto o un fragmento del mismo. El término "etiquetado", con respecto a la sonda o el anticuerpo, pretende abarcar el etiquetado directo de la sonda o el anticuerpo mediante el acoplamiento de una sustancia detectable a la sonda o el anticuerpo, así como el etiquetado indirecto de la sonda o el anticuerpo mediante la reactividad con otro reactivo que está directamente etiquetado como se ha descrito anteriormente en este documento. Otros ejemplos no limitantes de etiquetado indirecto incluyen la detección de un anticuerpo
55 primario utilizando un anticuerpo secundario etiquetado, por ejemplo, un anticuerpo secundario etiquetado con fluorescencia y el etiquetado final de una sonda de ADN con biotina de modo que pueda detectarse con estreptavidina etiquetada con fluorescencia.

Métodos de detección de variaciones genéticas

60 La presente invención implica determinar la ausencia o presencia de una variación genómica seleccionada del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. A continuación, se proporciona una explicación general de los métodos que se pueden usar para determinar la presencia o ausencia de las variaciones genómicas de las

reivindicaciones, e incluye ejemplos que no forman parte del objeto que se reivindica en el presente documento, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. Pueden usarse técnicas estándar para el genotipado de la presencia de variaciones genéticas, por ejemplo, amplificación. La amplificación de ácidos nucleicos se puede lograr utilizando métodos conocidos en la técnica. En general, la información de la secuencia de la región de interés puede usarse para diseñar cebadores de oligonucleótidos que pueden ser idénticos o similares en secuencia a las cadenas opuestas de un molde que se va a amplificar. Los métodos de amplificación pueden incluir, pero no se limitan a, técnicas basadas en fluorescencia que utilizan PCR, por ejemplo, reacción en cadena de ligasa (CSF), PCR anidada, amplificación de transcripción, replicación de secuencia autosostenida, amplificación de secuencia basada en ácido nucleico (NASBA) y amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA). Las pautas para seleccionar cebadores para la amplificación por PCR son bien conocidas en la técnica. Se puede utilizar un programa informático para diseñar cebadores, por ejemplo, Oligo (National Biosciences, Inc., Plymouth Minn.), MacVector (Kodak/IBI) y el conjunto de programas de análisis de secuencias GCG.

Las metodologías comerciales disponibles para el genotipado, por ejemplo, el genotipado SNP, se pueden usar, pero no se limitan a, ensayos de genotipado TaqMan (Applied Biosystems), plataformas SNPlex (Applied Biosystems), electroforesis en gel, electroforesis capilar, cromatografía de exclusión por tamaño, espectrometría de masas, por ejemplo, sistema MassARRAY (Sequenom), métodos de minisequenciación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, sistema Bio-Plex (BioRad), sistemas CEQ y SNPstream (Beckman), tecnología de hibridación de matriz, por ejemplo, Affymetrix GeneChip (Perlegen), BeadArray Technologies, por ejemplo, los ensayos Illumina GoldenGate e Infinium, la tecnología de etiquetas de matriz, la amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) y la tecnología de hibridación de fluorescencia basada en endonucleasas (ensayo Invader, ya sea utilizando ADN genómico no amplificado o amplificado, o ARN total no amplificado, o ADNc no amplificado o amplificado; Third Wave/Hologic). La PCR puede ser un procedimiento en el que el ácido nucleico objetivo se amplifica de manera similar a la descrita en la patente de los Estados Unidos N° 4,683,195 y posteriores modificaciones del procedimiento allí descrito. La PCR puede incluir un ciclo de temperatura de tres fases de desnaturalización del ADN en cadenas sencillas, hibridación de los cebadores con las cadenas desnaturalizadas y extensión de los cebadores mediante una enzima ADN polimerasa termoestable. Este ciclo se puede repetir para que haya suficientes copias para ser detectadas y analizadas. La PCR cuantitativa en tiempo real se puede usar para determinar variaciones genéticas, donde la PCR cuantitativa puede permitir tanto la detección como la cuantificación de una secuencia de ADN en una muestra de ácido nucleico, por ejemplo, como un número absoluto de copias o como una cantidad relativa cuando se normaliza a la entrada de ADN u otros genes normalizadores. Los métodos de cuantificación pueden incluir el uso de colorantes fluorescentes que pueden intercalarse con ADN de doble cadena y sondas de oligonucleótidos de ADN modificadas que pueden emitir fluorescencia cuando se hibridan con un ADN complementario.

Se puede recolectar una muestra de ácido nucleico obtenida del sujeto y se puede usar la PCR para amplificar un fragmento de ácido nucleico que comprende una o más variaciones genéticas que pueden ser indicativas de una susceptibilidad a la PML. La detección de variaciones genéticas se puede lograr mediante análisis de expresión, por ejemplo, mediante el uso de PCR cuantitativa. Esta técnica puede evaluar la presencia o ausencia de una alteración genética en la expresión o composición de uno o más polipéptidos o variantes de empalme codificados por un ácido nucleico asociado a la PML.

La muestra de ácido nucleico de un sujeto que contiene un SNP se puede amplificar mediante PCR antes de la detección con una sonda. El ADN amplificado puede servir como molde para una sonda de detección y/o una sonda potenciadora. La sonda de detección, la sonda potenciadora y/o los cebadores usados para la amplificación del molde por PCR pueden comprender el uso de bases modificadas, por ejemplo, A, T, C, G y U modificadas, en el que el uso de bases modificadas puede ser útil para ajustar la temperatura de fusión de la sonda de nucleótidos y/o el cebador al ADN molde. Se pueden usar bases modificadas en el diseño de la sonda de nucleótidos de detección. Cualquier base modificada conocida por el experto puede seleccionarse en estos métodos, y la selección de bases adecuadas está también dentro del alcance del experto con base en las enseñanzas del presente documento y las bases conocidas disponibles de fuentes comerciales como sabe el experto.

La identificación de variaciones genéticas se puede lograr utilizando métodos de hibridación. La presencia de un alelo marcador específico o un segmento genómico particular que comprende una variación genética, o representativa de una variación genética, puede indicarse mediante hibridación específica de secuencia de una sonda de ácido nucleico específica para el alelo particular o la variación genética en una muestra de ácido nucleico que ha sido o no amplificada pero los métodos descritos en este documento. La presencia de más de un alelo marcador específico o varias variaciones genéticas puede indicarse usando dos o más sondas de ácido nucleico específicas de secuencia, en el que cada una es específica para un alelo y/o variación genética particular.

La hibridación se puede realizar mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, técnicas de hibridación tales como hibridación fluorescente *in situ* (FISH), análisis Southern, análisis Northern o hibridación *in situ*. La hibridación puede referirse a una hibridación específica, en la que la hibridación se

puede realizar sin desajustes. La hibridación específica, si está presente, puede estar usando métodos estándar. Si se produce una hibridación específica entre una sonda de ácido nucleico y el ácido nucleico en la muestra de ácido nucleico, la muestra de ácido nucleico puede contener una secuencia que puede ser complementaria a un nucleótido presente en la sonda de ácido nucleico. Si una sonda de ácido nucleico puede contener un alelo particular de una etiqueta polimórfico, o alelos particulares para una pluralidad de etiquetadores, la hibridación específica es indicativa de que el ácido nucleico es completamente complementario a la sonda de ácido nucleico, incluidos los alelos particulares en los etiquetadores polimórficos dentro de la sonda. Una sonda puede contener más de un alelo marcador de un haplotipo particular, por ejemplo, una sonda puede contener alelos complementarios a 2, 3, 4, 5 o todos los etiquetadores que componen un haplotipo particular. La detección de uno o más etiquetadores particulares del haplotipo en la muestra de ácido nucleico es indicativa de que la fuente de la muestra de ácido nucleico tiene el haplotipo particular.

Se pueden desarrollar condiciones y cebadores de PCR que amplifiquen un producto solo cuando está presente el alelo variante o solo cuando está presente el alelo de tipo silvestre, por ejemplo, PCR específica de alelo. Cuando se lleva a cabo una PCR específica de alelo, se puede emplear un método que utiliza una sonda de oligonucleótidos de detección que comprende una fracción o grupo fluorescente en su extremo terminal 3' y un inactivador en su extremo terminal 5' y un oligonucleótido potenciador (véase, p. ej., Kutuyavin et al., *Nucleic Acid Res.* 34: e128 (2006)).

Un cebador/sonda específico de alelo puede ser un oligonucleótido que es específico para un polimorfismo particular que se puede preparar usando métodos estándar. Las sondas de oligonucleótidos específicas de alelo pueden hibridarse específicamente con una región de ácido nucleico que contiene una variación genética. Las condiciones de hibridación pueden seleccionarse de manera que una sonda de ácido nucleico pueda unirse específicamente a la secuencia de interés, por ejemplo, la secuencia de ácido nucleico variante.

El análisis de digestión de restricción específico de alelo se puede usar para detectar la existencia de una variante polimórfica de un polimorfismo, si las variantes polimórficas alternativas del polimorfismo pueden dar como resultado la creación o eliminación de un sitio de restricción. Se pueden realizar digestiones de restricción específicas de alelo, por ejemplo, con la enzima de restricción particular que puede diferenciar los alelos. La PCR se puede usar para amplificar una región que comprende el sitio polimórfico y se puede realizar un análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción. Para variantes de secuencia que no alteran un sitio de restricción común, se pueden diseñar cebadores mutagénicos que pueden introducir uno o más sitios de restricción cuando está presente el alelo variante o cuando está presente el alelo de tipo silvestre.

La incorporación del terminador de colorante dirigida a el molde de polarización de fluorescencia (FP-TDI) se puede utilizar para determinar cuál de las múltiples variantes polimórficas de un polimorfismo puede estar presente en un sujeto. A diferencia del uso de sondas o cebadores específicos de alelo, este método puede emplear cebadores que pueden terminar adyacentes a un sitio polimórfico, de modo que la extensión del cebador por un solo nucleótido puede resultar en la incorporación de un nucleótido complementario a la variante polimórfica en el sitio polimórfico.

El ADN que contiene una porción amplificada se puede transferir por puntos usando métodos estándar y la transferencia se puede poner en contacto con la sonda de oligonucleótidos. Entonces puede detectarse la presencia de hibridación específica de la sonda con el ADN. Los métodos pueden incluir determinar el genotipo de un sujeto con respecto a ambas copias del sitio polimórfico presente en el genoma, donde si existen múltiples variantes polimórficas en un sitio, esto puede indicarse apropiadamente especificando qué variantes están presentes en un sujeto. Cualquiera de los medios de detección divulgados en el presente documento puede usarse para determinar el genotipo de un sujeto con respecto a una o ambas copias del polimorfismo presente en el genoma del sujeto.

Puede usarse una sonda de ácido nucleico peptídico (PNA) además de, o en lugar de, una sonda de ácido nucleico en los métodos descritos en el presente documento. Un PNA puede ser un imitador de ADN que tiene un esqueleto inorgánico similar a un péptido, por ejemplo, unidades de N-(2-aminoetil) glicina con una base orgánica (A, G, C, T o U) unida al nitrógeno de glicina a través de un enlazador carbonilo de metileno.

El análisis de secuencias de ácidos nucleicos también puede usarse para detectar variaciones genéticas, por ejemplo, las variaciones genéticas pueden detectarse secuenciando exones, intrones, secuencias 5' no traducidas o secuencias 3' no traducidas. Se pueden usar uno o más métodos de análisis de ácidos nucleicos que están disponibles para los expertos en la técnica para detectar variaciones genéticas, que incluyen, pero no se limitan a, secuenciación manual directa, secuenciación fluorescente automatizada, ensayos de polimorfismo de conformación monocatenario (SSCP); electroforesis en gel desnaturante fijado (CDGE); electroforesis en gel de gradiente desnaturante (DGGE), electroforesis en gel bidimensional (2DGE o TDGE); electroforesis en gel sensible a la conformación (CSGE); cromatografía líquida de alta resolución desnaturante (DHPLC), espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz infrarroja (IR-MALDI), análisis de cambio de movilidad, PCR cuantitativa en tiempo real, análisis de enzimas de restricción, análisis de heterodúplex; escisión de desajuste químico (CMC), ensayos de protección de RNasa,

uso de polipéptidos que reconocen desajustes de nucleótidos, PCR específica de alelo, secuenciación de ADN de pirofosfato en tiempo real, amplificación de PCR en combinación con cromatografía líquida de alta resolución desnaturalizante (dHPLC) y combinaciones de dichos métodos.

5 La secuenciación se puede lograr a través de métodos de secuenciación clásicos de Sanger, que son conocidos en la técnica. La secuenciación se puede realizar utilizando métodos de secuenciación de alto rendimiento, algunos de los cuales permiten la detección de un nucleótido secuenciado inmediatamente después o tras su incorporación a una cadena en crecimiento, por ejemplo, la detección de la secuencia en tiempo real o sustancialmente en tiempo real. En algunos casos, la secuenciación de alto rendimiento genera al menos 1,000, al menos 5,000, al menos 10,000, al menos 20,000, al menos 30,000, al menos 40,000, al menos 50,000, al menos 100,000 o al menos 500,000 lecturas de secuencia por hora; siendo cada lectura de al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 120 o al menos 150 bases por lectura (o 500 – 1,000 bases por lectura para 454).

15 Los métodos de secuenciación de alto rendimiento pueden incluir, pero no se limitan a, secuenciación de firma masivamente paralela (MPSS, Lynx Therapeutics), secuenciación de Polony, pirosecuenciación 454, secuenciación de Illumina (Solexa), secuenciación de Illumina (Solexa) utilizando la preparación de la biblioteca 10X Genomics, secuenciación SOLiD, sobre secuenciación de semiconductores, secuenciación de nanobolas de ADN, secuenciación de moléculas individuales Helioscopio^{MC}, SMRT^{MC} de una sola molécula, secuenciación en tiempo real de una sola molécula (RNAP), secuenciación de ADN de nanoporos y/o secuenciación por hibridación, por ejemplo, un método no enzimático que utiliza una micromatriz de ADN o secuenciación de microfluidos de Sanger.

25 La secuenciación de alto rendimiento puede implicar el uso de tecnología disponible por Helicos BioSciences Corporation (Cambridge, MA), tal como el método de secuenciación de molécula única por síntesis (SMSS). SMSS es único porque permite secuenciar el genoma humano completo en hasta 24 horas. Este método de secuenciación rápida también permite la detección de un SNP/nucleótido en una secuencia en tiempo real o sustancialmente en tiempo real. Finalmente, SMSS es poderoso porque, al igual que la tecnología MIP, no utiliza una etapa de preamplificación previo a la hibridación. SMSS no utiliza ninguna amplificación. SMSS se describe en las solicitudes de publicación de patente de los Estados Unidos Nos. 20060024711; 20060024678; 20060012793; 20060012784; y 20050100932. La secuenciación de alto rendimiento puede implicar el uso de tecnología disponible por 454 Life Sciences, Inc. (una empresa de Roche, Branford, Conn.), tal como el dispositivo PicoTiterPlate, que incluye una placa de fibra óptica que transmite la señal quimioluminiscente generada por la reacción de secuenciación que se va a registrar por una cámara CCD en el instrumento. Este uso de fibra óptica permite la detección de un mínimo de 20 millones de pares de bases en 4.5 horas.

35 El ácido nucleico monocatenario amplificado por PCR puede hibridarse con un cebador e incubarse con una polimerasa, ATP sulfurilasa, luciferasa, apirasa y los sustratos luciferina y adenosina 5' fosfosulfato. A continuación, se pueden añadir secuencialmente trifosfatos de desoxinucleótidos correspondientes a las bases A, C, G y T (U). La incorporación de una base puede ir acompañada de la liberación de pirofosfato, que puede convertirse en ATP mediante sulfurilasa, que puede impulsar la síntesis de oxiluciferina y la liberación de luz visible. Dado que la liberación de pirofosfato puede ser equimolar con el número de bases incorporadas, la luz emitida puede ser proporcional al número de nucleótidos que se agregan en cualquier etapa. El proceso puede repetirse hasta que se pueda determinar la secuencia completa. La pirosecuenciación se puede utilizar para analizar amplicones para determinar si hay puntos de ruptura presentes. La pirosecuenciación puede mapear secuencias circundantes como un control de calidad interno.

45 Los métodos de análisis de pirosecuenciación son conocidos en la técnica. El análisis de secuencias puede incluir una secuenciación de cuatro colores mediante un esquema de ligadura (ligadura degenerada), que implica la hibridación de un cebador de anclaje en una de cuatro posiciones. Luego se puede realizar una reacción de ligadura enzimática del cebador de anclaje a una población de nonúmeros degenerados que se etiquetan con tintes fluorescentes. En cualquier ciclo dado, la población de nonúmeros que se utiliza se puede estructurar de modo que la identidad de una de sus posiciones se pueda correlacionar con la identidad del fluoróforo unido a ese nonúmero. En la medida en que la ligasa discrimine complementariamente en esa posición consultada, la señal fluorescente puede permitir la inferencia de la identidad de la base. Después de realizar la ligadura y la formación de imágenes de cuatro colores, el cebador de anclaje: los complejos de nonúmero se pueden eliminar y comienza un nuevo ciclo. Los métodos para obtener imágenes de la información de la secuencia después de realizar la ligadura son conocidos en la técnica.

55 El análisis por digestión con enzimas de restricción se puede usar para detectar una variación genética particular si la variación genética da como resultado la creación o eliminación de uno o más sitios de restricción con respecto a una secuencia de referencia. Se puede realizar un análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), en el que el patrón de digestión del fragmento de ADN relevante indica la presencia o ausencia de la variación genética particular en la muestra de ácido nucleico.

60 Las matrices de sondas de oligonucleótidos que pueden ser complementarias a los segmentos de secuencia de ácido nucleico objetivo de un sujeto pueden usarse para identificar variaciones genéticas. Una matriz de

sondas de oligonucleótidos puede comprender una matriz de oligonucleótidos, por ejemplo, una micromatriz. Se pueden usar matrices que incluyen un sustrato que tiene una pluralidad de áreas direccionables. Al menos un área de la pluralidad incluye una sonda de ácido nucleico que se une específicamente a una secuencia que comprende una variación genética y puede usarse para detectar la ausencia o presencia de la variación genética, por ejemplo, uno o más SNP, microsatélites o CNV, como se describe en este documento, para determinar o identificar un alelo o genotipo. Por ejemplo, la matriz puede incluir una o más sondas de ácido nucleico que pueden usarse para detectar una variación genética asociada con un gen y/o un producto génico. La matriz puede comprender además al menos un área que incluye una sonda de ácido nucleico que se puede usar para detectar específicamente otro marcador asociado con la PML como se describe en el presente documento.

La hibridación de micromatriz se puede realizar hibridando un ácido nucleico de interés, por ejemplo, un ácido nucleico que abarca una variación genética, con la matriz y detectando la hibridación usando sondas de ácido nucleico. El ácido nucleico de interés puede amplificarse antes de la hibridación. La hibridación y la detección se pueden llevar a cabo de acuerdo con los métodos estándar descritos en las solicitudes PCT publicadas: WO 92/10092 y WO 95/11995, y la patente de los Estados Unidos N° 5,424,186. Por ejemplo, se puede escanear una matriz para determinar la posición en la matriz con la que se hibrida el ácido nucleico. Los datos de hibridación obtenidos del escaneo pueden ser, por ejemplo, en forma de intensidades de fluorescencia en función de la ubicación en la matriz.

Las matrices pueden formarse sobre sustratos fabricados con materiales tales como papel; vidrio; plástico, por ejemplo, polipropileno, nailon o poliestireno; poli(acrilamida); nitrocelulosa; silicio; fibra óptica; o cualquier otro soporte sólido o semisólido adecuado; y puede configurarse en forma plana, por ejemplo, placas de vidrio o chips de silicio; o configuración tridimensional, por ejemplo, pines, fibras, perlas, partículas, pocillos de microtitulación y capilares.

Los métodos para generar matrices son conocidos en la técnica y pueden incluir, por ejemplo; métodos fotolitográficos (patentes de los Estados Unidos Nos. 5,143,854, 5,510,270 y 5,527,681); métodos mecánicos, por ejemplo, métodos de flujo dirigido (patente de los Estados Unidos No. 5,384,261); métodos basados en pines (patente de los Estados Unidos No. 5,288,514); técnicas basadas en perlas (PCT US/93/04145); métodos de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida; o por otros métodos conocidos por un experto en la materia (véase, p. ej., Bier, FF, et al., *Adv Biochem Eng Biotechnol* 109: 433-53 (2008); Hoheisel, JD, *Nat Rev. Genet* 7: 200-10 (2006); Fan, JB, et al., *Methods Enzymol* 410: 57-73 (2006); Raquoussis, J. & Elvidge, G., *Expert Rev Mol Design* 6: 145-52 (2006); Mockler, TC, et al., *Genomics* 85: 1-15 (2005), y las referencias citadas allí). Se pueden encontrar muchas descripciones adicionales de la preparación y el uso de matrices de oligonucleótidos para la detección de polimorfismos, por ejemplo, en los documentos US 6,858,394, US 6,429,027, US 5,445,934, US 5,700,637, US 5,744,305, US 5,945,334, US 6,054,270, US 6,300,063, US 6,733,977, US 7,364,858, EP 619,321, y EP 373,203. Los métodos para la producción, hibridación y análisis de matrices también se describen en Snijders et al., *Nat. Genetics* 29: 263-264 (2001); Klein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 4494-4499 (1999); Albertson et al., *Breast Cancer Research and Treatment* 78: 289-298 (2003); y Snijders et al., "BAC microarray based comparative genomic hybridization," en: Zhao et al., (eds), *Bacterial Artificial Chromosomes: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press (2002).

Las sondas de oligonucleótidos que forman una matriz se pueden unir a un sustrato mediante varias técnicas, incluyendo, pero sin limitarse a, la síntesis *in situ*, por ejemplo, matrices de oligonucleótidos de alta densidad, usando técnicas fotolitográficas; manchado/impresión de densidad media a baja sobre vidrio, nailon o nitrocelulosa; por enmascaramiento; y por transferencia de puntos en una membrana de hibridación de nailon o nitrocelulosa. Los oligonucleótidos se pueden inmovilizar a través de un enlazador, incluyendo, pero sin limitarse a: enlace covalente, iónico o físico. Los enlazadores para inmovilizar ácidos nucleicos y polipéptidos, incluidos los enlazadores reversibles o escindibles, son conocidos en la técnica (patente de los Estados Unidos No. 5,451,683 y el documento WO98/20019). Los oligonucleótidos se pueden inmovilizar de forma no covalente sobre un sustrato mediante hibridación con anclajes, por medio de perlas magnéticas, o en una fase fluida, por ejemplo, en pocillos o capilares.

Una matriz puede comprender sondas de hibridación de oligonucleótidos capaces de hibridarse específicamente con diferentes variaciones genéticas. Las matrices de oligonucleótidos pueden comprender una pluralidad de diferentes sondas de oligonucleótidos acopladas a una superficie de un sustrato en diferentes ubicaciones conocidas. Las sondas de oligonucleótidos pueden exhibir una unión diferencial o selectiva a sitios polimórficos, y un experto en la materia puede diseñarlas fácilmente, por ejemplo, un oligonucleótido que es perfectamente complementario a una secuencia que abarca un sitio polimórfico, por ejemplo, una secuencia que incluye el sitio polimórfico, dentro de él, o en un extremo, puede hibridar preferentemente con un ácido nucleico que comprende esa secuencia, a diferencia de un ácido nucleico que comprende una variante polimórfica alternativa.

Las matrices pueden incluir múltiples bloques de detección, por ejemplo, múltiples grupos de sondas diseñadas para la detección de polimorfismos particulares. Estas matrices se pueden utilizar para analizar múltiples polimorfismos diferentes. Los bloques de detección se pueden agrupar dentro de una sola matriz o en múltiples

matrices separadas, en las que se pueden usar condiciones variables, por ejemplo, condiciones optimizadas para polimorfismos particulares, durante la hibridación. Las descripciones generales del uso de matrices de oligonucleótidos para la detección de polimorfismos se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,858,659 y 5,837,832. Además de las matrices de oligonucleótidos, se pueden utilizar matrices de ADNc.

Los ejemplos de métodos pueden incluir, pero no se limitan a, proporcionar una matriz como se describe en este documento; poner en contacto la matriz con una muestra de ácido nucleico y detectar la unión de un ácido nucleico de la muestra de ácido nucleico a la matriz. Tal método puede comprender la amplificación de ácido nucleico de la muestra de ácido nucleico, por ejemplo, una región asociada con PML o una región que incluye otra región asociada con PML. Los métodos descritos en este documento pueden incluir el uso de una matriz que puede identificar patrones de expresión diferenciales o números de copias de uno o más genes en muestras de ácido nucleico de individuos afectados y de control. Por ejemplo, se pueden usar matrices de sondas para una etiqueta descrito en el presente documento para identificar variaciones genéticas entre el ADN de un sujeto afectado y el ADN de control obtenido de un individuo que no tiene PML. Dado que los nucleótidos de la matriz pueden contener etiquetas de secuencia, sus posiciones en la matriz pueden conocerse con precisión en relación con la secuencia genómica.

Puede ser deseable emplear métodos que puedan detectar la presencia de múltiples variaciones genéticas, por ejemplo, variantes polimórficas en una pluralidad de sitios polimórficos, en paralelo o sustancialmente simultáneamente. Estos métodos pueden comprender matrices de oligonucleótidos y otros métodos, incluidos métodos en los que las reacciones, por ejemplo, amplificación e hibridación, se pueden realizar en recipientes individuales, por ejemplo, dentro de pocillos individuales de una placa de pocillos múltiples u otro recipiente.

La determinación de la identidad de una variación genética también puede incluir o consistir en revisar el historial médico de un sujeto, donde el historial médico incluye información sobre la identidad, el número de copias, la presencia o ausencia de uno o más alelos o SNP en el sujeto, por ejemplo, resultados de una prueba genética.

Los procesos extendidos de homocigosidad (ROH) pueden ser útiles para mapear genes de enfermedades recesivas en poblaciones exogámicas. Además, incluso en trastornos complejos, un gran número de individuos afectados pueden tener el mismo haplotipo en la región que rodea la mutación de la enfermedad. Por lo tanto, una variante patogénica rara y un haplotipo circundante pueden enriquecerse en frecuencia en un grupo de individuos afectados en comparación con la frecuencia de haplotipos en una cohorte de controles no afectados. Los haplotipos homocigotos (HH) que comparten varios individuos afectados pueden ser importantes para el descubrimiento de genes de enfermedades recesivas en una afección tal como la PML. El método tradicional de mapeo de homocigosidad se puede ampliar mediante el análisis del haplotipo dentro de las regiones ROH compartidas para identificar segmentos homocigotos de haplotipo idéntico que están presentes de forma única o con mayor frecuencia en los probandos de PML en comparación con los controles parentales. Estas regiones se denominan haplotipos homocigóticos de riesgo (rHH), que pueden contener variantes recesivas de baja frecuencia que contribuyen al riesgo de PML en un subconjunto de pacientes con PML.

Las variaciones genéticas también pueden identificarse utilizando cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse variaciones genéticas disponibles en bases de datos públicas, que pueden buscarse usando métodos y algoritmos personalizados o algoritmos conocidos en la técnica. Una secuencia de referencia puede ser, por ejemplo, la secuencia preliminar del genoma humano, disponible públicamente en varias bases de datos, o una secuencia depositada en una base de datos tal como el GenBank.

Una comparación de uno o más genomas en relación con uno o más genomas con CGH de matriz, o una variedad de otros métodos de detección de variaciones genéticas, puede revelar el conjunto de variaciones genéticas entre dos genomas, entre un genoma en comparación con múltiples genomas, o entre un conjunto de genomas en comparación con otro conjunto de genomas. Se puede realizar un experimento de CGH de matriz mediante la hibridación de un solo genoma de prueba contra una muestra de ácido nucleico agrupada de dos o más genomas, lo que puede resultar en la minimización de la detección de variantes de mayor frecuencia en el experimento. Un genoma de prueba se puede hibridar solo (p. ej., detección de un color) con una micromatriz, por ejemplo, utilizando métodos de genotipado de CGH de matriz o SNP, y se puede realizar la etapa de comparación con uno o más genomas de referencia *in silico* para revelar el conjunto de variaciones genéticas en el genoma de prueba en relación con uno o más genomas de referencia. Un solo genoma de prueba se puede comparar con un solo genoma de referencia en un experimento de 2 colores en el que ambos genomas se hibridan conjuntamente con la micromatriz. Se puede analizar el genoma completo o el exoma completo de uno o más sujetos. La información de ácido nucleico puede haberse obtenido ya para el genoma completo o el exoma completo de uno o más individuos y la información de ácido nucleico se obtiene del análisis *in silico*.

Cualquiera de los polinucleótidos descritos, incluidos los polinucleótidos que comprenden una variación genética, puede fabricarse sintéticamente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Medicamento inmunosupresor para uso en terapia

En un aspecto, la invención proporciona un medicamento inmunosupresor para usar en el tratamiento de una afección en un sujeto que necesita una terapia con medicamentos inmunosupresores. El medicamento inmunosupresor para uso de la presente invención implica determinar la ausencia de una variación genómica seleccionada del chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. A continuación, se proporciona una explicación general de un medicamento inmunosupresor para su uso, e incluye ejemplos que no constituyen el objeto que se reivindica en el presente documento, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. La afección puede ser HIV/AIDS, cáncer o una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la afección puede ser PML. Por ejemplo, la afección puede ser esclerosis múltiple. El uno o más medicamentos inmunosupresores pueden ser adalimumab (p. ej., HUMIRA), alemtuzumab (p. ej., LEMTRADA), alemtuzumab (p. ej., CAMPATH), azatioprina (p. ej., IMURAN), belimumab (p. ej., BENLYSTA), bevacizumab (p. ej., AVASTIN), bortezomib (p. ej., VELCADE), eculizumab (p. ej., SOLIRIS), leflunomida, brentuximab vedotina (p. ej., ADCETRIS), cetuximab (p. ej., ERBITUX), ciclofosfamida, fumarato de dimetilo (p. ej., TECFIDERA), efalizumab (p. ej., RAPTIVA), fingolimod (por ejemplo, GILENYA), fludarabina (por ejemplo, FLUDARA), ácido fumárico, imatinib (por ejemplo, GLEEVEC, GLIVEC), infliximab (por ejemplo, REMICADE), metotrexato (por ejemplo, TREXALL, RHEUMATREX), mofetil micofenolato (por ejemplo, CELLCEPT), natalizumab (por ejemplo, TYSABRI), rituximab (por ejemplo, RITUXAN), daclizumab (por ejemplo, ZINBRYTA), vedolizumab (ENTYVIO), ruxolitinib (por ejemplo, JAKAFI, JAKAVI), ocrelizumab (por ejemplo, OCREVUS) o cualquier combinación de los mismos. El término "sujeto animal", como se usa en el presente documento, incluye humanos así como otros mamíferos. El término "tratar", como se usa en el presente documento, incluye lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora de la infección viral subyacente (por ejemplo, HIV), cáncer o enfermedad autoinmune.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto que actualmente puede estar siendo tratado con un medicamento antirretroviral. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto que ha sido tratado previamente con un medicamento antirretroviral. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto que aún no ha sido tratado con un medicamento antirretroviral. El medicamento antirretroviral puede incluir, pero no se limita a, inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTI), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI), inhibidores de proteasa (PI), inhibidores de fusión, inhibidores de entrada, inhibidores de integrasa, potenciadores farmacocinéticos y medicamentos combinados contra el HIV. En algunos casos, los inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos pueden incluir, pero no se limitan a, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil fumarato y zidovudina. En algunos casos, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos pueden incluir, pero no se limitan a, efavirenz, etravirina, nevirapina y rilpivirina. En algunos casos, los inhibidores de la proteasa pueden incluir, pero no se limitan a, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir. En algunos casos, los inhibidores de fusión pueden incluir, pero no se limitan a, enfuvirtida. En algunos casos, los inhibidores de entrada pueden incluir, pero no se limitan a, maraviroc. En algunos casos, los inhibidores de la integrasa pueden incluir, pero no se limitan a, dolutegravir, elvitegravir y raltegravir. En algunos casos, los potenciadores farmacocinéticos pueden incluir, pero no se limitan a, cobicistat. En algunos casos, los medicamentos combinados contra el HIV pueden incluir, pero no se limitan a, abacavir y lamivudina, abacavir, dolutegravir y lamivudina, abacavir, lamivudina y zidovudina, atazanavir y cobicistat, darunavir y cobicistat, efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato, elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y tenofovir, alafenamida, emtricitabina, rilpivirina, y tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y tenofovir, alafenamida, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y zidovudina, lopinavir y ritonavir, y cualquier combinación de medicamentos antirretrovirales mencionados anteriormente.

Cuando se identifica que un sujeto tiene al menos una de las variantes genéticas descritas en el presente documento, el medicamento inmunosupresor a utilizar es para administrarlo al sujeto con un agente que se dirige al virus de JC. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para usar es para administrar a un sujeto con un medicamento que previene el desarrollo de PML, o puede reducir, disminuir, acortar y/o mejorar de otro modo la progresión de la PML, o los síntomas que se desarrollan. Dicho medicamento puede modular o dirigirse al virus de JC. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto identificado con PML con un agente que reduce la carga viral en el sujeto. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración antes de, o junto con, un agente que reduce la carga viral en el sujeto. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto identificado con riesgo de desarrollar PML con un agente que evita un aumento en la carga viral en el sujeto. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto identificado por tener un alto riesgo de desarrollar PML con un agente que evita un aumento en la carga viral en el sujeto. En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración antes de, o junto con, un agente que previene un aumento en la carga viral en el sujeto. El agente que reduce la carga viral en el sujeto o que evita un aumento de la carga viral en el sujeto puede ser,

por ejemplo, un agente que se dirige al virus de JC. Los ejemplos de agentes incluyen anticuerpos, tales como anticuerpos de JCV ampliamente neutralizantes. Por ejemplo, un agente puede ser un anticuerpo específico de VP-1 del poliomavirus de JC monoclonal humano ampliamente neutralizante (véase, p. ej., Jelcic et al., Science Translational Medicine, vol. 7, Número 306, págs. 306ra150 (2015) y Ray et al., Science Translational Medicine, vol. 7, número 306, págs. 306ra151 (2015)). Ejemplos de agentes adicionales incluyen agentes antirretrovirales, cidofovir, hexadeciloxipropil-cidofovir (un derivado de éster de lípido), citarabina (p. ej., arabinósido de citosina), agentes que bloquean el receptor 5HT2a (p. ej., olanzapina, zisprasidona, mirtazapina, ciproheptadina y risperidona), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., topotecano) y mefloquina.

En algunas realizaciones, el medicamento inmunosupresor para uso es para administración a un sujeto en riesgo de desarrollar PML, o a un sujeto que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de PML, aunque no se haya realizado una detección de la afección.

La presente divulgación también incluye kits que se pueden usar para tratar una afección en sujetos animales. Estos kits comprenden uno o más medicamentos inmunosupresores y, opcionalmente, instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en este documento. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias de literatura científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas (o riesgos y/o desventajas) del agente. Dicha información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales de experimentación que involucran modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. Los kits descritos en este documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a proveedores de atención médica, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios del formulario y similares.

Formulaciones, vías de administración y dosis eficaces

En un aspecto, la invención proporciona un medicamento inmunosupresor para usar en el tratamiento de una afección en un sujeto que necesita una terapia con medicamentos inmunosupresores. A continuación se proporciona una explicación general de las composiciones, formulaciones, vías de administración y dosis efectivas útiles para tal medicamento inmunosupresor para su uso, pero que no forman el objeto que se reivindica en el presente documento. Además, el medicamento inmunosupresor para uso de la presente invención implica determinar la ausencia de una variación genómica seleccionada del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. A continuación, se proporciona una explicación general de las variaciones y, por lo tanto, se incluyen ejemplos que no constituyen el objeto que se reivindica en este documento, en la medida en que se relacionen con variaciones distintas del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG >A. Otro aspecto más de la presente divulgación se refiere a formulaciones, vías de administración y dosis efectivas para composiciones farmacéuticas que comprenden un agente o una combinación de agentes de la presente divulgación. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar una afección (p. ej., esclerosis múltiple) como se describió anteriormente.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, parche transdérmico, pulmonar, vaginal, supositorio o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, intradérmica), intraperitoneal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por aerosolización, inhalación o insuflación. Puede encontrarse información general sobre los sistemas de administración de medicamentos en Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)).

La composición farmacéutica puede incluir vehículos y excipientes (incluyendo, pero sin limitarse a: a, tampones, carbohidratos, manitol, polipéptidos, aminoácidos, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o conservantes), agua, aceites, incluidos los del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, agentes saborizantes, agentes colorantes, eliminadores de adhesión y otros aditivos, adyuvantes o aglutinantes aceptables, otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes reguladores del pH, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes y similares. Los ejemplos de excipientes incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La preparación farmacéutica puede estar sustancialmente libre de conservantes. La preparación farmacéutica puede contener al menos un conservante. La metodología general sobre formas farmacéuticas se encuentra en Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott, Williams, & Wilkins, Baltimore Md. (1999)). Puede reconocerse que, aunque se puede emplear cualquier vehículo adecuado conocido por los expertos en la técnica para administrar las composiciones de esta divulgación, el tipo de vehículo puede variar de acuerdo con el modo de administración.

Los compuestos también se pueden encapsular dentro de liposomas usando tecnología bien conocida. Las microesferas biodegradables también se pueden emplear como vehículos para las composiciones farmacéuticas de esta divulgación. Las microesferas biodegradables adecuadas se divulgan, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,897,268, 5,075,109, 5,928,647, 5,811,128, 5,820,883, 5,853,763, 5,814,344 y 5,942,252.

El compuesto se puede administrar en liposomas o microesferas (o micropartículas). Los métodos para preparar liposomas y microesferas para la administración a un sujeto son bien conocidos por los expertos en la técnica. La patente de los Estados Unidos No. 4,789,734 describe métodos para encapsular materiales biológicos en liposomas. Esencialmente, el material se disuelve en una solución acuosa, se añaden los fosfolípidos y lípidos apropiados, y junto con los tensioactivos si se requiere, y el material se dializa o somete a ultrasonido, según sea necesario. Se proporciona una revisión de los métodos conocidos por G. Gregoriadis, Capítulo 14, "Liposomes", *Drug Carriers in Biology and Medicine*, pp. 2. sup. 87-341 (Academic Press, 1979).

Las microesferas formadas por polímeros o polipéptidos son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden adaptarse para pasar a través del tracto gastrointestinal directamente al torrente sanguíneo. Alternativamente, el compuesto puede incorporarse y las microesferas, o el compuesto de microesferas, implantarse para una liberación lenta durante un período de tiempo que oscila entre días y meses. Véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,906,474, 4,925,673 y 3,625,214, y Jein, *TIPS* 19:155-157 (1998).

La concentración de fármaco se puede ajustar, el pH de la solución tamponada y la isotonicidad ajustada para que sea compatible con la inyección intravenosa, como es bien conocido en la técnica.

Los compuestos de la divulgación pueden formularse como una solución o suspensión estéril, en vehículos adecuados, bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una solución estéril antes de la administración. Las formulaciones adecuadas y los vehículos adicionales se describen en Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (vigésima edición, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD).

Los agentes o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden proporcionar solos o en combinación con uno o más agentes o con una o más formas. Por ejemplo, una formulación puede comprender uno o más agentes en proporciones particulares, de acuerdo con las potencias relativas de cada agente y la indicación prevista. Por ejemplo, en composiciones para dirigirse a dos objetivos huésped diferentes, y donde las potencias son similares, se puede usar una proporción de agentes de aproximadamente 1:1. Las dos formas se pueden formular juntas, en la misma unidad de dosificación, por ejemplo, en una crema, supositorio, tableta, cápsula, aerosol o paquete de polvo para disolver en una bebida; o cada forma se puede formular en una unidad separada, por ejemplo, dos cremas, dos supositorios, dos tabletas, dos cápsulas, una tableta y un líquido para disolver la tableta, dos aerosoles o un paquete de polvo y un líquido para disolver el polvo, etc.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los agentes usados en la presente divulgación, y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo.

Las sales típicas son aquellas de los iones inorgánicos, tales como, por ejemplo, iones de sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Tales sales incluyen sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, si el agente o agentes contienen un grupo carboxilo u otro grupo ácido, se puede convertir en una sal de adición farmacéuticamente aceptable con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares.

Un éster o amida farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellos que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los agentes usados en la presente divulgación, y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Los ésteres típicos incluyen etilo, metilo, isobutilo, etilenglicol y similares. Las amidas típicas incluyen amidas no sustituidas, alquilamidadas, dialquilamidadas y similares.

Un agente se puede administrar en combinación con uno o más compuestos, formas y/o agentes, por ejemplo, como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas con uno o más de otros agentes activos pueden formularse para comprender ciertas relaciones molares. Por ejemplo, pueden usarse relaciones molares de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1:99 de un primer agente activo al otro agente activo. El intervalo de relaciones molares de un primer agente activo: otros agentes activos pueden seleccionarse de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80; aproximadamente 75:25 a aproximadamente 25:75, aproximadamente 70:30 a aproximadamente 30:70, aproximadamente 66:33 a aproximadamente 33:66,

aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60; aproximadamente 50:50; y aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90. La relación molar de un primer agente activo: otros agentes activos puede ser de aproximadamente 1:9 o puede ser de aproximadamente 1:1. Los dos agentes, formas y/o compuestos se pueden formular juntos, en la misma unidad de dosificación, por ejemplo, en una crema, supositorio, tableta, cápsula o paquete de polvo para disolver en una bebida; o cada agente, forma y/o compuesto se puede formular en unidades separadas, por ejemplo, dos cremas, supositorios, tabletas, dos cápsulas, una tableta y un líquido para disolver la tableta, aerosol, un paquete de polvo y un líquido para disolución del polvo, etc.

Si es necesario o deseable, los agentes y/o combinaciones de agentes pueden administrarse con otros agentes más. La elección de los agentes que se pueden coadministrar con los agentes y/o combinaciones de agentes de la presente divulgación puede depender, al menos en parte, de la afección que se esté tratando. Los agentes de uso particular en las formulaciones de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, cualquier agente que tenga un efecto terapéutico para una infección viral, incluidos, por ejemplo, fármacos utilizados para tratar afecciones inflamatorias. Por ejemplo, en los tratamientos para la gripe, las formulaciones de la presente divulgación pueden contener además uno o más fármacos antiinflamatorios convencionales, tales como un NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofén, cetoprofeno o aspirina. O bien, para el tratamiento de la gripe, las formulaciones de la presente divulgación pueden contener adicionalmente uno o más agentes antivirales contra la gripe convencionales, tales como amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. En tratamientos para infecciones retrovirales, tales como el HIV, las formulaciones de la presente divulgación pueden contener adicionalmente uno o más fármacos antivirales convencionales, tales como inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir {p. ej., KALETRA}, indinavir {p. ej., CRIVAN}, ritonavir {p. ej., NORVIR}, nelfinavir {p. ej., VIRACEPT}, cápsulas de gelatina dura de saquinavir {p. ej., INVIRASE}, atazanavir {p. ej., REYATAZ}, amprenavir {p. ej., AGENERASE}, fosamprenavir {p. ej., TELZIR}, tipranavir {p. ej., APTIVUS}), inhibidores de transcriptasa inversa, incluidos los inhibidores no nucleósidos y nucleósidos/nucleótidos (AZT {zidovudina, por ejemplo, Retrovir}, ddI {didanosina, por ejemplo, VIDEX}, 3TC {lamivudina, por ejemplo, EPIVIR}, d4T {estavudina, por ejemplo, ZERIT}, abacavir {p. ej., ZIAGEN}, FTC {emtricitabina, p. ej., EMTRIVA}, tenofovir {p. ej., VIREAD}, efavirenz {p. ej., SUSTIVA} y nevirapina {p. ej., VIRAMUNE}), inhibidores de fusión T20 {enfuvirtida, p. ej., FUZEON}, inhibidores de integrasa (Raltegravir, por ejemplo, ISENTRESS, MK-0518; y elvitegravir, por ejemplo, VITEKTA, GS-9137), e inhibidores de la maduración (bevirimat {PA-457}). Como otro ejemplo, las formulaciones pueden contener adicionalmente uno o más suplementos, tales como vitamina C, E u otros antioxidantes.

El agente o agentes (o sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse per se o en forma de una composición farmacéutica en la que el agente o agentes activos están mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, puede ser cualquier composición preparada para la administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente descripción se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes, diluyentes y/o auxiliares, por ejemplo, que facilitan el procesamiento de los agentes activos en preparaciones que se pueden administrar. La formulación adecuada puede depender al menos en parte de la vía de administración elegida. El agente o agentes útiles en la presente divulgación, o sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse a un sujeto mediante varias vías o modos de administración, que incluyen oral, bucal, tópica, rectal, transdérmica, transmucosa, aplicaciones subcutáneas, intravenosas e intramusculares, así como por inhalación.

Para la administración oral, los agentes pueden formularse fácilmente combinando el agente o agentes activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los agentes de la divulgación se formulen como tabletas, incluidas tabletas masticables, píldoras, grageas, cápsulas, pastillas, caramelos duros, líquidos, geles, jarabes, mezclas semilíquidas, polvos, suspensiones, elixires, obleas y similares, para ingestión oral por un sujeto a tratar. Dichas formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen diluyentes o rellenos sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de tabletas o material de encapsulación. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas contienen preferiblemente de aproximadamente uno (1) a aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. En general, los agentes de la divulgación pueden incluirse en niveles de concentración que oscilan entre aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 % o aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 % o aproximadamente 90 % en peso de la composición total de formas de dosificación orales, en una cantidad suficiente para proporcionar una unidad de dosificación deseada.

Las suspensiones acuosas para uso oral pueden contener un agente o agentes de esta divulgación con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa), un agente humectante (p. ej., lecitina, lisolectina y/o un alcohol graso de cadena larga), así como agentes colorantes, conservantes, aromatizantes y similares.

5 Se pueden utilizar aceites o disolventes no acuosos para disolver los agentes debido, por ejemplo, a la presencia de grandes fracciones lipofílicas. Alternativamente, pueden usarse emulsiones, suspensiones u otras preparaciones, por ejemplo, preparaciones liposomales. Con respecto a las preparaciones liposomales, puede usarse cualquier método conocido para preparar liposomas para el tratamiento de una afección. Véase, por ejemplo, Bangham et al., J. Mol. Biol. 23: 238-252 (1965) y Szoka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 4194-4198 (1978). Los ligandos también se pueden unir a los liposomas para dirigir estas composiciones a sitios de acción particulares. Los agentes de esta divulgación también se pueden integrar en productos alimenticios, por ejemplo, queso crema, mantequilla, aderezos para ensaladas o helados para facilitar la solubilización, administración y/o cumplimiento en ciertas poblaciones de sujetos.

15 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; elementos saborizantes, preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una de sus sales, tal como alginato de sodio. Los agentes también se pueden formular como una preparación de liberación sostenida.

25 Los núcleos de grageas se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

30 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para la administración.

35 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las soluciones acuosas se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, sabores, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Los rellenos o vehículos adecuados con los que se pueden administrar las composiciones incluyen agar, alcohol, grasas, lactosa, almidón, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilpirrolidona, sílice, solución salina estéril y similares, o mezclas de los mismos usados en cantidades adecuadas. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

40 Se puede hacer un jarabe o suspensión añadiendo el compuesto activo a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la que también se le puede añadir cualquier ingrediente accesorio. Dichos ingredientes accesorios pueden incluir saborizantes, un agente para retardar la cristalización del azúcar o un agente para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, por ejemplo, como un alcohol polihídrico, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

45 Cuando se formulan compuestos de la divulgación para administración oral, puede ser deseable utilizar formulaciones para mejorar la absorción desde el tracto gastrointestinal (GI). Una formulación que se retiene en el estómago durante varias horas puede liberar lentamente los compuestos de la divulgación y proporcionar una liberación sostenida que puede preferirse. La divulgación de dichas formulaciones que se retienen en el tracto gastrointestinal se encuentra en Klausner EA et al., Pharm. Res. 20, 1466-73 (2003); Hoffman, A. et al.,

Int. J. Pharm. 11, 141-53 (2004), Streubel, A., et al., Expert Opin. Drug Deliver 3, 217-3, y Chavanpatil, MD et al., Int. J. Pharm. (2006). Pueden utilizarse técnicas expandibles, flotantes y bioadhesivas para maximizar la absorción de los compuestos de la divulgación.

5 Los compuestos de la divulgación pueden formularse para administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes para múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso.

10 Para las formulaciones inyectables, el vehículo se puede elegir entre los conocidos en la técnica como adecuados, incluidas las soluciones acuosas o suspensiones oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. La formulación también puede comprender composiciones poliméricas que sean biocompatibles, biodegradables, tales como ácido poli(láctico-co-
15 glicólico). Estos materiales pueden transformarse en micro o nanoesferas, cargarse con fármaco y recubrirse o derivatizarse para proporcionar un rendimiento superior de liberación sostenida. Los vehículos adecuados para inyección periocular o intraocular incluyen, por ejemplo, suspensiones de agente terapéutico en agua de calidad para inyección, liposomas y vehículos adecuados para sustancias lipófilas. Otros vehículos para inyección periocular o intraocular son bien conocidos en la técnica.

20 La composición se puede formular de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local como lidocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o mezclados en
25 forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado sin agua en un recipiente herméticamente cerrado, como una ampolla o un sobre, que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, se puede dispensar con una botella de infusión que contiene solución salina o agua estéril de grado farmacéutico. Cuando la composición se administre por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se mezclen antes de la administración.

30 Cuando la administración es por inyección, el compuesto activo puede formularse en soluciones acuosas, concretamente en tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el compuesto activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.
35 La composición farmacéutica puede no comprender un adyuvante o cualquier otra sustancia añadida para potenciar la respuesta inmunitaria estimulada por el péptido. La composición farmacéutica puede comprender una sustancia que inhibe una respuesta inmune al péptido. Los métodos de formulación son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se divulga en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Co., Easton P.

40 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los agentes también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación o administración transcutánea (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular), inyección intramuscular o uso de un parche transdérmico. Así, por ejemplo, los agentes pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de
45 intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes de la presente divulgación pueden ejercer efectos locales y regionales cuando se administran tópicamente o se inyectan en o cerca de sitios
50 particulares de infección. La aplicación tópica directa, por ejemplo, de un líquido viscoso, solución, suspensión, soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO), formulaciones liposomales, gel, jalea, crema, loción, ungüento, supositorio, espuma o aerosol, puede usarse para la administración local, para producir, por ejemplo, efectos locales y/o regionales. Los vehículos farmacéuticamente apropiados para dicha formulación incluyen, por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, poliglicoles (p. ej., glicerol o polietilenglicol), ésteres de ácidos grasos, aceites, grasas, siliconas y similares. Dichas preparaciones también pueden incluir conservantes (p. ej., ésteres de ácido p-hidroxibenzoico) y/o antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico y tocoferol). Véase también Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Inc., 1983.
55

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden contener un vehículo cosmético o dermatológicamente aceptable. Dichos vehículos son compatibles con la piel, las uñas, las membranas mucosas, los tejidos y/o el cabello, y pueden incluir cualquier vehículo cosmético o dermatológico utilizado
60 convencionalmente que cumpla estos requisitos. Dichos vehículos pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia. Al formular ungüentos para la piel, un agente o una combinación de agentes de la

presente divulgación se puede formular en una base de hidrocarburo oleaginoso, una base de absorción anhidra, una base de absorción de agua en aceite, una base de aceite en agua eliminable con agua y/o una base soluble en agua. Los ejemplos de dichos vehículos y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (p. ej., urea), glicoles (p. ej., propilenglicol), alcoholes (p. ej., etanol), ácidos grasos (p. ej., ácido oleico), tensioactivos (p. ej., miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (p. ej., mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Los ungüentos y las cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también pueden contener uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches se pueden construir para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Los lubricantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintética o mezclas de los mismos. Se puede añadir opcionalmente un lubricante, en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

Las composiciones de acuerdo con la presente divulgación pueden estar en cualquier forma adecuada para aplicación tópica, incluyendo soluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas, dispersiones de lociones o sueros, geles acuosos, anhidros u oleosos, emulsiones obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W o aceite en agua) o, por el contrario, (W/O o agua en aceite), microemulsiones o alternativamente microcápsulas, micropartículas o dispersiones de vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Aparte de los agentes de la divulgación, las cantidades de los diversos constituyentes de las composiciones de acuerdo con la divulgación son las que se usan convencionalmente en la técnica. Estas composiciones constituyen en particular cremas, leches, lociones, geles o espumas protectoras, de tratamiento o de cuidado para el rostro, para las manos, para el cuerpo y/o para las mucosas, o para la limpieza de la piel. Las composiciones también pueden consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o barras limpiadoras.

Las composiciones de la presente divulgación también pueden contener adyuvantes comunes a los campos cosmético y dermatológico, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, agentes activos hidrofílicos o lipofílicos, agentes conservantes, agentes antioxidantes, disolventes, fragancias, rellenos, filtros solares, absorbentes de olores y colorantes. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las clásicamente utilizadas en los campos considerados y, por ejemplo, son del orden de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 20 % del peso total de la composición. Según su naturaleza, estos adyuvantes pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas.

Las infecciones virales oculares se pueden tratar eficazmente con soluciones, suspensiones, ungüentos o insertos oftálmicos que comprenden un agente o una combinación de agentes de la presente divulgación. Las gotas para los ojos se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa estéril, tal como solución salina fisiológica, solución tampón, etc., o combinando composiciones en polvo para disolverlas antes de su uso. Se pueden elegir otros vehículos, como se sabe en la técnica, que incluyen pero no se limitan a: solución salina de equilibrio, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como polietilenglicol, polivinilos, tales como alcohol polivinílico y povidona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, derivados del petróleo tales como aceite mineral y vaselina blanca, grasas animales tales como lanolina, polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete y polisacáridos tales como dextranos y glicosaminoglicanos tales como hialuronato de sodio. Si se desea, se pueden agregar aditivos que se usan normalmente en las gotas para los ojos. Dichos aditivos incluyen agentes isotonzantes (p. ej., cloruro de sodio, etc.), agente tampón (p. ej., ácido bórico, fosfato monohidrógeno de sodio, fosfato dihidrógeno de sodio, etc.), conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (por ejemplo, sacárido tal como lactosa, manitol, maltosa, etc.; por ejemplo, ácido hialurónico o su sal como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio, etc.; por ejemplo, mucopolisacárido tal como sulfato de condroitina, etc.; por ejemplo, poliácido de sodio, polímero de carboxivinilo, poliácido de sodio, polímero de carboxipolimetileno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por el experto en la materia).

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones se puede mejorar mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic F68, F-84 y P-103, ciclodextrina u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos codisolventes pueden emplearse a un nivel de aproximadamente 0.01 % a 2 % en peso.

- 5 Las composiciones de la divulgación se pueden envasar en forma de multidosis. Se pueden preferir los conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. En los productos oftálmicos de la técnica anterior, tales conservantes pueden emplearse a un nivel de 0.004 % a 0.02 %.
- 10 En las composiciones de la presente solicitud, el conservante, preferiblemente cloruro de benzalconio, se puede emplear a un nivel de 0.001 % a menos de 0.01 %, por ejemplo, de 0.001 % a 0.008 %, preferiblemente aproximadamente 0.005 % en peso. Se ha encontrado que una concentración de cloruro de benzalconio de 0.005 % puede ser suficiente para preservar las composiciones de la presente divulgación del ataque microbiano.
- 15 Los agentes de la presente divulgación pueden administrarse en forma soluble en lugar de suspensión, lo que permite una absorción más rápida y cuantitativa en los sitios de acción. En general, las formulaciones tales como jaleas, cremas, lociones, supositorios y ungüentos pueden proporcionar un área con una exposición más prolongada a los agentes de la presente divulgación, mientras que las formulaciones en solución, por ejemplo, aerosoles, proporcionan una exposición más inmediata a corto plazo.
- 20 Las composiciones farmacéuticas que se relacionan con la aplicación tópica/local pueden incluir uno o más potenciadores de la penetración. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender vehículos o excipientes adecuados en fase sólida o gel que aumentan la penetración o ayudan a la administración de agentes o combinaciones de agentes de la divulgación a través de una barrera de permeabilidad, por ejemplo, la piel. Muchos de estos compuestos que mejoran la penetración se conocen en la técnica de la formulación tópica e
- 25 incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo, terpenos como metanol, etanol, 2-propanol), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, tetradecilmetilsulfóxido), pirrolidonas (p. ej., 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)pirrolidona), laurocapram, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, alcohol tetrahidrofurfurílico, L- α -aminoácidos, tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos (p. ej., miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), ácidos grasos, alcoholes grasos (p. ej., ácido oleico), aminas, amidas, amidas de ácido clofibrico, hexamétilen lauramida, enzimas proteolíticas, α -bisabolol, d-limoneno, urea y N,N-dietil-m-toluamida, y similares. Los ejemplos adicionales incluyen humectantes (p. ej., urea), glicoles (p. ej., propilenglicol y polietilenglicol), monolaurato de glicerol, alcanos, alcanoles, ORGELASE, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y/u otros polímeros. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más de tales potenciadores de la penetración.
- 35 Las composiciones farmacéuticas para aplicación local/tópica pueden incluir uno o más conservantes antimicrobianos tales como compuestos de amonio cuaternario, mercuriales orgánicos, p-hidroxibenzoatos, alcoholes aromáticos, clorobutanol y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser soluciones, suspensiones, ungüentos, enemas y/o supositorios administrados por vía oral o rectal que comprenden un agente o una combinación de agentes de la presente divulgación.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser soluciones en aerosol, suspensiones o polvos secos que comprenden un agente o una combinación de agentes de la presente divulgación. El aerosol se puede administrar a través del sistema respiratorio o de las fosas nasales. Por ejemplo, un experto en la técnica puede reconocer que una composición de la presente divulgación puede suspenderse o disolverse en un vehículo apropiado, p. ej., un propulsor farmacéuticamente aceptable, y administrarse directamente en los pulmones usando un aerosol nasal o un inhalador. Por ejemplo, una formulación en aerosol que comprende un agente puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en un propelente o una mezcla de disolvente y propulsor, por ejemplo, para administración como aerosol nasal o inhalante. Las formulaciones de aerosol pueden contener cualquier propulsor aceptable bajo presión, tal como un propulsor aceptable desde el punto de vista cosmético, dermatológico o farmacéutico, como se usa convencionalmente en la técnica.

Una formulación en aerosol para administración nasal es generalmente una solución acuosa diseñada para administrarse en las fosas nasales en forma de gotas o aerosoles. Las soluciones nasales pueden ser similares a las secreciones nasales en que generalmente son isotónicas y ligeramente tamponadas para mantener un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 6.5, aunque también se pueden usar valores de pH fuera de este intervalo. También se pueden incluir agentes antimicrobianos o conservantes en la formulación.

Se puede diseñar una formulación en aerosol para inhalaciones e inhalantes de modo que el agente o la combinación de agentes de la presente divulgación se transporte al sistema respiratorio del sujeto cuando se administra por vía respiratoria nasal u oral. Las soluciones para inhalación se pueden administrar, por ejemplo, mediante un nebulizador. Las inhalaciones o insuflaciones, que comprenden fármacos líquidos o en polvo fino,

pueden administrarse al sistema respiratorio como un aerosol farmacéutico de una solución o suspensión del agente o combinación de agentes en un propulsor, por ejemplo, para ayudar a la propagación. Los propulsores pueden ser gases licuados, incluidos halocarburos, por ejemplo, fluorocarburos tales como hidrocarburos clorados fluorados, hidrocloreofluorocarburos e hidrocloreocarburos, así como hidrocarburos y éteres de hidrocarburos.

5

Los propulsores de halocarbono útiles en la presente divulgación incluyen propulsores de fluorocarbono en los que todos los hidrógenos se reemplazan con flúor, propulsores de clorofluorocarbono en los que todos los hidrógenos se reemplazan con cloro y al menos un flúor, propulsores de fluorocarbono que contienen hidrógeno y propulsores de clorofluorocarbono que contienen hidrógeno. Los propulsores halocarbonados se describen en Johnson, patente de los Estados Unidos No. 5,376,359; Byron et al., patente de los Estados Unidos No. 5,190,029; y Purewal et al., patente de los Estados Unidos Nº 5,776,434. Los propelentes de hidrocarburos útiles en divulgación incluyen, por ejemplo, propano, isobutano, n-butano, pentano, isopentano y neopentano. También se puede utilizar una mezcla de hidrocarburos como propulsor. Los propulsores de éter incluyen, por ejemplo, dimetil éter así como los éteres. Una formulación en aerosol de la divulgación también puede comprender más de un propulsor. Por ejemplo, la formulación en aerosol puede comprender más de un propulsor de la misma clase, tal como dos o más fluorocarbonos; o más de uno, más de dos, más de tres propulsores de diferentes clases, tal como un fluorohidrocarburo y un hidrocarburo. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también se pueden dispensar con un gas comprimido, por ejemplo, un gas inerte tal como dióxido de carbono, óxido nitroso o nitrógeno.

10

15

20

Las formulaciones de aerosol también pueden incluir otros componentes, por ejemplo, etanol, isopropanol, propilenglicol, así como tensioactivos u otros componentes, tales como aceites y detergentes. Estos componentes pueden servir para estabilizar la formulación y/o lubricar los componentes de la válvula.

25

La formulación en aerosol se puede envasar a presión y se puede formular como un aerosol usando soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos y preparaciones semisólidas. Por ejemplo, una formulación en aerosol en solución puede comprender una solución de un agente de la divulgación en un propulsor (sustancialmente) puro o como una mezcla de propulsor y disolvente. El disolvente se puede usar para disolver el agente y/o retardar la evaporación del propulsor. Los disolventes útiles en la divulgación incluyen, por ejemplo, agua, etanol y glicoles. Se puede utilizar cualquier combinación de disolventes adecuados, opcionalmente combinados con conservantes, antioxidantes y/u otros componentes del aerosol.

30

Una formulación en aerosol también puede ser una dispersión o suspensión. Una formulación de suspensión en aerosol puede comprender una suspensión de un agente o una combinación de agentes de la presente divulgación. Los agentes dispersantes útiles en la divulgación incluyen, por ejemplo, trioleato de sorbitán, alcohol oleílico, ácido oleico, lecitina y aceite de maíz. Una formulación en aerosol en suspensión también puede incluir lubricantes, conservantes, antioxidantes y/u otros componentes del aerosol.

35

Una formulación en aerosol puede formularse de manera similar como una emulsión. Una formulación de aerosol en emulsión puede incluir, por ejemplo, un alcohol tal como etanol, un tensioactivo, agua y un propulsor, así como un agente o combinación de agentes de la divulgación. El tensioactivo utilizado puede ser no iónico, aniónico o catiónico. Un ejemplo de una formulación de aerosol en emulsión comprende, por ejemplo, etanol, tensioactivo, agua y propulsor. Otro ejemplo de una formulación de aerosol en emulsión comprende, por ejemplo, aceite vegetal, monoestearato de glicerilo y propano.

40

45

Los compuestos de la divulgación se pueden formular para su administración como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de triglicéridos, glicéridos de ácidos grasos, Witepsol S55 (marca registrada de Dynamite Nobel Chemical, Alemania) o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

50

Los compuestos de la divulgación se pueden formular para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

50

Se contempla además, que los compuestos de la divulgación puedan unirse de forma liberable a polímeros biocompatibles para usar en formulaciones de liberación sostenida sobre, en o unidos a insertos para administración tópica, intraocular, periocular o sistémica. La liberación controlada de un polímero biocompatible también se puede utilizar con un polímero soluble en agua para formar una formulación instilable. La liberación controlada de un polímero biocompatible, como por ejemplo, microesferas o nanoesferas de PLGA, se puede utilizar en una formulación adecuada para la implantación o inyección intraocular para la administración de liberación sostenida, así como se puede utilizar cualquier polímero biodegradable y biocompatible adecuado.

55

En un aspecto de la divulgación, se puede usar el estado de portador del sujeto de cualquiera de las variantes de riesgo de variación genética descritas en el presente documento, o variantes genéticas identificadas a través de otros métodos de análisis dentro de los genes o loci reguladores identificados por las CNV o SNV descritas

en el presente documento, para ayudar a determinar si se debe administrar una modalidad de tratamiento en particular, tal como uno cualquiera de los anteriores, o una combinación de los mismos. La administración de una opción de tratamiento como cualquiera de las opciones de tratamiento mencionadas anteriormente se puede determinar en función de la presencia o ausencia de una variante de riesgo de variación genética particular en el individuo, o mediante el control de la expresión de genes que están asociados con las variantes de la presente divulgación. Los niveles de expresión y/o los niveles de ARNm pueden así determinarse antes y durante el tratamiento para controlar su eficacia. Alternativamente, o concomitantemente, el estado con respecto a una variación genética y/o el estado de genotipo y/o haplotipo de al menos una variante de riesgo para PML presentada en este documento puede determinarse antes y durante el tratamiento para controlar su eficacia. Los expertos en la técnica también pueden apreciar que los niveles de expresión anómalos de un gen afectado por una CNV u otras mutaciones encontradas como consecuencia de la secuenciación dirigida del gen identificado por las CNV pueden analizarse o someterse a pruebas diagnósticas midiendo el nivel de expresión del polipéptido de dicho gen expresado de forma anómala. Los niveles de expresión anómalos de un gen pueden deberse a que una CNV impacta en una secuencia de ADN (p. ej., el sitio de unión del factor de transcripción) que regula un gen cuyo nivel de expresión anómalo está implicado o causa PML, u otras mutaciones encontradas como consecuencia de la secuenciación dirigida de la secuencia reguladora del gen identificado con CNV puede analizarse o someterse a pruebas diagnósticas midiendo el nivel de expresión del polipéptido del gen implicado o causante de PML. Una mutación específica de CNV dentro de un gen, u otras mutaciones específicas que se encuentran en la secuenciación dirigida de un gen identificado en CNV que se encuentra implicado o causante de PML, puede causar un cambio estructural anómalo en el polipéptido expresado que resulta de dichas mutaciones genéticas y la estructura o estructuras polipeptídicas alteradas pueden ensayarse mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la materia.

Alternativamente, las redes biológicas o vías metabólicas relacionadas con los genes dentro de, o asociadas con, las variaciones genéticas descritas en el presente documento pueden monitorearse determinando los niveles de ARNm y/o polipéptido. Esto se puede hacer, por ejemplo, monitoreando los niveles de expresión de polipéptidos para varios genes que pertenecen a la red y/o vía en muestras de ácido nucleico tomadas antes y durante el tratamiento. Alternativamente, los metabolitos que pertenecen a la red biológica o vía metabólica pueden determinarse antes y durante el tratamiento. La eficacia del tratamiento se determina comparando los cambios observados en los niveles de expresión/niveles de metabolitos durante el tratamiento con los datos correspondientes de sujetos sanos.

Las variaciones genéticas descritas en este documento y/o las encontradas posteriormente (p. ej., a través de otros métodos de análisis genético, tales como la secuenciación) a través del análisis dirigido de aquellos genes identificados inicialmente por las variaciones genéticas descritas en este documento, se pueden usar para prevenir los efectos adversos asociados con un agente terapéutico, tal como durante los ensayos clínicos. Por ejemplo, las personas que son portadoras de al menos una variación genética de riesgo pueden tener más probabilidades de responder negativamente a un agente terapéutico, tal como un agente inmunosupresor. Por ejemplo, es más probable que los portadores de ciertas variantes genéticas muestren una respuesta adversa al agente terapéutico. Una o más de las variaciones genéticas empleadas durante los ensayos clínicos para un agente terapéutico dado se pueden usar en una prueba de diagnóstico complementaria que se administra al paciente antes de la administración del agente terapéutico para determinar si es probable que el paciente tenga una respuesta favorable o adversa al agente terapéutico.

Las variaciones genéticas descritas en el presente documento pueden usarse para determinar si a un sujeto se le administra un agente farmacéutico, tal como un fármaco inmunosupresor. Ciertas combinaciones de variantes, incluidas las descritas en este documento, pero también combinaciones con otras variantes de riesgo de PML, pueden ser adecuadas para una selección de opciones de tratamiento, mientras que otras combinaciones de variantes pueden ser adecuadas para la selección de otras opciones de tratamiento. Dichas combinaciones de variantes pueden incluir una variante, dos variantes, tres variantes o cuatro o más variantes, según sea necesario para determinar con precisión clínicamente fiable la selección del módulo de tratamiento. La información de las pruebas de las variaciones genéticas descritas en este documento, u otras variaciones genéticas raras en o cerca de los genes descritos en este documento, puede combinarse con información de otros tipos de pruebas (por ejemplo, una prueba de anticuerpos contra JCV, prueba de CD62L o prueba de bandas oligoclonales de IgM en CSF para la selección de opciones de tratamiento).

Kits

La presente invención se relaciona con un medicamento inmunosupresor para uso o métodos como se define en las reivindicaciones, para los cuales lo siguiente proporciona una descripción útil relacionada con kits (en los que, por ejemplo, el medicamento inmunosupresor para uso puede estar incluido en un kit, o los reactivos para transportar el método reivindicado puede proporcionarse en un kit), pero dichos kits no forman el objeto que se reivindica en este documento. Los kits útiles en los métodos de la divulgación comprenden componentes útiles en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, incluidos, por ejemplo, cebadores para la amplificación de ácidos nucleicos, sondas de hibridación para detectar variaciones genéticas u otra detección de etiquetadores, enzimas de restricción, sondas de ácidos nucleicos, opcionalmente etiquetadas con etiquetas adecuadas, oligonucleótidos específicos de alelo, anticuerpos que se unen a un polipéptido alterado codificado

por un ácido nucleico de la divulgación como se describe en este documento o a un polipéptido de tipo silvestre codificado por un ácido nucleico de la divulgación como se describe en este documento, medios para la amplificación de variaciones genéticas o fragmentos de los mismos, medios para analizar la secuencia de ácidos nucleicos de ácidos nucleicos que comprenden variaciones genéticas como se describe en el presente documento, medios para analizar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por una variación genética, o un ácido nucleico asociado con una variación genética, etc. Los kits pueden, por ejemplo, incluir tampones necesarios, cebadores de ácidos nucleicos para amplificar ácidos nucleicos y reactivos para la detección específica de alelos de los fragmentos amplificados utilizando dichos cebadores y las enzimas necesarias (p. ej., ADN polimerasa). Además, los kits pueden proporcionar reactivos para ensayos que se usarán en combinación con los métodos de la presente divulgación, por ejemplo, reactivos para usar con otros ensayos de detección de PML.

La divulgación se refiere a un kit para analizar una muestra de ácido nucleico de un sujeto para detectar la presencia de una variación genética, en el que el kit comprende los reactivos necesarios para detectar selectivamente al menos una variación genética particular en el genoma del individuo. La divulgación se refiere a un kit para analizar una muestra de ácido nucleico de un sujeto para detectar la presencia de al menos un alelo particular de al menos un polimorfismo asociado con una variación genética en el genoma del sujeto. Los reactivos pueden comprender al menos un oligonucleótido contiguo que hibrida con un fragmento del genoma del individuo que comprende al menos variación genética. Los reactivos pueden comprender al menos un par de oligonucleótidos que hibridan con cadenas opuestas de un segmento genómico obtenido de un sujeto, donde cada par de cebadores de oligonucleótidos está diseñado para amplificar selectivamente un fragmento del genoma del individuo que incluye al menos una variación genética, o un fragmento de una variación genética. Dichos oligonucleótidos o ácidos nucleicos pueden diseñarse usando los métodos descritos en este documento. El kit puede comprender uno o más ácidos nucleicos etiquetados capaces de detección específica de alelos de uno o más etiquetadores polimórficos o haplotipos específicos con una variación genética, y reactivos para la detección de la etiqueta. Un kit para detectar etiquetadores SNP puede comprender una sonda oligonucleotídica de detección, que se hibrida con un segmento de ADN molde que contiene un polimorfismo SNP a detectar, una sonda oligonucleotídica potenciadora, una sonda de detección, un cebador y/o una endonucleasa, por ejemplo, como lo describen Kutuyavin et al., (Nucleic Acid Res. 34:e128 (2006)). El kit puede contener reactivos para detectar SNV y/o CNV.

El molde de ADN puede amplificarse por cualquier medio de la presente divulgación, antes de la evaluación de la presencia de variaciones genéticas específicas como se describe en el presente documento. Se pueden utilizar métodos estándar bien conocidos por los expertos para realizar estos métodos, y están dentro del alcance de la divulgación. Los reactivos para realizar estos métodos se pueden incluir en el kit de reactivos.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un empaque (kit) farmacéutico, el empaque comprende un agente terapéutico y un conjunto de instrucciones para la administración del agente terapéutico a seres humanos examinados para una o más variantes de la presente divulgación, como se divulga en el presente documento. El agente terapéutico puede ser un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo, un péptido, una molécula antisentido o de ARNi, u otras moléculas terapéuticas como se describe en el presente documento. A un individuo identificado como no portador de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que tome el agente terapéutico. A un individuo identificado como no portador de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que tome una dosis prescrita del agente terapéutico. A un individuo identificado como portador de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que no tome el agente terapéutico. A un individuo identificado como portador de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que no tome una dosis prescrita del agente terapéutico. Una persona identificada como portadora de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que tome un agente que se dirija al virus de JC. Por ejemplo, a un individuo identificado como portador de al menos una variante de la presente divulgación se le puede indicar que tome un agente que se dirija al virus de JC antes o junto con un agente inmunosupresor.

También se proporcionan en este documento artículos de fabricación, que comprenden una sonda que se hibrida con una región del cromosoma humano como se describe en este documento y puede usarse para detectar un polimorfismo descrito en este documento. Por ejemplo, cualquiera de las sondas para detectar polimorfismos o variaciones genéticas descritas en el presente documento se puede combinar con material de envasado para generar artículos de fabricación o kits. El kit puede incluir uno o más elementos que incluyen: instrucciones de uso; y otros reactivos tales como una etiqueta o un agente útil para unir una etiqueta a la sonda. Las instrucciones de uso pueden incluir instrucciones para aplicaciones de exploración de la sonda para realizar un diagnóstico, pronóstico o teragnosis de PML en un método descrito en el presente documento. Otras instrucciones pueden incluir instrucciones para unir una etiqueta a la sonda, instrucciones para realizar análisis *in situ* con la sonda y/o instrucciones para obtener una muestra de ácido nucleico que se va a analizar de un sujeto. En algunos casos, el kit puede incluir una sonda etiquetada que se hibrida con una región del cromosoma humano como se describe en este documento.

El kit también puede incluir una o más sondas de control o de referencia adicionales que hibridan con el mismo cromosoma u otro cromosoma o parte del mismo que puede tener una anomalía asociada con un endofenotipo

particular. Un kit que incluye sondas adicionales puede incluir además etiquetas, por ejemplo, una o más etiquetas iguales o diferentes para las sondas. La sonda o sondas adicionales proporcionadas con el kit pueden ser una sonda o sondas etiquetadas. Cuando el kit incluye además una o más sondas o sondas adicionales, el kit puede proporcionar además instrucciones para el uso de la sonda o sondas adicionales. También se pueden proporcionar kits para uso en autodiagnóstico. Dichos kits de prueba pueden incluir dispositivos e instrucciones que un sujeto puede usar para obtener una muestra de ácido nucleico (p. ej., células bucales, sangre) sin la ayuda de un proveedor de atención médica. Por ejemplo, las células bucales se pueden obtener usando un hisopo o cepillo bucal, o usando un enjuague bucal.

Los kits que se proporcionan en este documento también pueden incluir un remitente (por ejemplo, un sobre con franqueo pagado o un paquete de correo) que se puede usar para devolver la muestra de ácido nucleico para su análisis, por ejemplo, a un laboratorio. El kit puede incluir uno o más recipientes para la muestra de ácido nucleico, o la muestra de ácido nucleico puede estar en un vial de extracción de sangre estándar. El kit también puede incluir uno o más de un formulario de consentimiento informado, un formulario de solicitud de prueba e instrucciones sobre cómo usar el kit en un método descrito en este documento. Los métodos para usar dichos kits también se incluyen en el presente documento. Uno o más de los formularios (p. ej., el formulario de solicitud de prueba) y el recipiente que contiene la muestra de ácido nucleico se pueden codificar, por ejemplo, con un código de barras para identificar al sujeto que proporcionó la muestra de ácido nucleico.

Una prueba de detección *in vitro* puede comprender uno o más dispositivos, herramientas y equipos configurados para recolectar una muestra de ácido nucleico de un individuo. Una prueba de detección *in vitro*, las herramientas para recolectar una muestra de ácido nucleico pueden incluir uno o más de un hisopo, un bisturí, una jeringa, un raspador, un recipiente y otros dispositivos y reactivos diseñados para facilitar la recolección, almacenamiento y transporte de una muestra de ácido nucleico. Una prueba de detección *in vitro* puede incluir reactivos o soluciones para recolectar, estabilizar, almacenar y procesar una muestra de ácido nucleico.

Dichos reactivos y soluciones para recolectar, estabilizar, almacenar y procesar nucleótidos son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden indicarse mediante métodos específicos utilizados por una prueba de detección *in vitro* como se describe en este documento. Una prueba de detección *in vitro*, como se divulga en el presente documento, puede comprender un aparato de micromatriz y reactivos, un aparato de celda de flujo y reactivos, un secuenciador de nucleótidos multiplex y reactivos, y hardware y software adicionales necesarios para analizar una muestra de ácido nucleico para ciertos etiquetadores genéticos y para detectar y visualizar ciertos etiquetadores genéticos.

La presente divulgación se refiere además a kits para usar anticuerpos en los métodos descritos en el presente documento. Esto incluye, pero no se limita a, kits para detectar la presencia de un polipéptido variante en una muestra de ácido nucleico de prueba. Un kit preferido comprende anticuerpos tales como un anticuerpo etiquetado o etiquetable y un compuesto o agente para detectar polipéptidos variantes en una muestra de ácido nucleico, medios para determinar la cantidad o la presencia y/o ausencia de polipéptido variante en la muestra de ácido nucleico, y medios para comparar la cantidad de polipéptido variante en la muestra de ácido nucleico con un estándar, así como instrucciones para el uso del kit. El kit puede comprender además un conjunto de instrucciones para usar los reactivos que componen el kit.

Aspectos implementados por ordenador

La presente invención se refiere a un medicamento inmunosupresor para uso o métodos como se define en las reivindicaciones, para los cuales lo siguiente proporciona una divulgación útil relacionada con aspectos implementados por ordenador (que pueden, por ejemplo, usarse para determinar el riesgo de PML), pero tales aspectos implementados por ordenador no forman el objeto que se reivindica en este documento. Como entienden los expertos en la materia, los métodos y la información descritos en este documento (asociación de variación genética con PML) pueden implementarse, en su totalidad o en parte, como instrucciones ejecutables por ordenador en medios conocidos legibles por ordenador. Por ejemplo, los métodos descritos en este documento se pueden implementar en hardware. Alternativamente, el método puede implementarse en software almacenado, por ejemplo, en una o más memorias u otro medio legible por ordenador u ordenador en uno o más procesadores. Como es sabido, los procesadores pueden asociarse con uno o más controladores, unidades de cálculo y/u otras unidades de un sistema informático, o implantarse en firmware según se desee. Si se implementan en software, las rutinas se pueden almacenar en cualquier memoria legible por tal como en memoria RAM, ROM, flash, un disco magnético, un disco láser u otro medio de almacenamiento, como también se conoce. Asimismo, este software se puede suministrar a un dispositivo informático a través de cualquier método de suministro conocido, incluidos, por ejemplo, a través de un canal de comunicación tal como una línea telefónica, Internet, una conexión inalámbrica, etc., o a través de un medio transportable, tal como un disco legible por ordenador, unidad flash, etc.

De manera más general, y tal como lo entienden los expertos en la materia, las diversas etapas descritas anteriormente se pueden implementar como varios bloques, operaciones, herramientas, módulos y técnicas que, a su vez, se pueden implementar en hardware, firmware, software o cualquier combinación de hardware,

firmware y/o software. Cuando se implementan en hardware, algunos o todos los bloques, operaciones, técnicas, etc. se pueden implementar, por ejemplo, en un circuito integrado personalizado (IC), un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), una matriz lógica programable de campo (FPGA), una matriz lógica programable (PLA), etc.

- 5 Los resultados de dicho genotipado pueden almacenarse en una unidad de almacenamiento de datos, tal como un soporte de datos, que incluye bases de datos informáticas, discos de almacenamiento de datos u otros medios convenientes de almacenamiento de datos. La base de datos informática puede ser una base de datos de objetos, una base de datos relacional o una base de datos posrelacional. Los datos se pueden recuperar de la unidad de almacenamiento de datos usando cualquier método conveniente de consulta de datos.
- 10 Cuando se implementa en software, el software se puede almacenar en cualquier medio legible por ordenador tal como un disco magnético, un disco óptico u otro medio de almacenamiento, en una memoria RAM o ROM o flash de un ordenador, procesador, unidad de disco duro, unidad de disco óptico, unidad de cinta, etc. Asimismo, el software puede suministrarse a un usuario o a un sistema informático a través de cualquier método de suministro conocido incluyendo, por ejemplo, un disco legible por ordenador u otro mecanismo de almacenamiento informático transportable.
- 15

Las etapas de los métodos reivindicados pueden ser operativas con muchos otros entornos o configuraciones de sistemas informáticos de propósito general o de propósito especial. Los ejemplos de sistemas informáticos, entornos y/o configuraciones bien conocidos que pueden ser adecuados para su uso con los métodos o el sistema de las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, ordenadores personales, servidores, dispositivos portátiles o de mano, sistemas multiprocesador, sistemas basados en microprocesadores, decodificadores, electrónica de consumo programable, PC de red, miniordenadores, ordenadores centrales, entornos informáticos distribuidos que incluyen cualquiera de los sistemas o dispositivos anteriores, y similares.

20

Las etapas del método y sistema reivindicados pueden describirse en el contexto general de instrucciones ejecutables por ordenador, tales como módulos de programa, que son ejecutados por un ordenador. Generalmente, los módulos de programa incluyen rutinas, programas, objetos, componentes y/o estructuras de datos que realizan tareas particulares o implementan tipos de datos abstractos particulares. Los métodos y aparatos también se pueden practicar en entornos informáticos distribuidos donde las tareas se realizan mediante dispositivos de procesamiento remoto que están vinculados a través de una red de comunicaciones. Tanto en entornos informáticos integrados como distribuidos, los módulos de programa se pueden ubicar en medios de almacenamiento informáticos tanto locales como remotos, incluidos los dispositivos de almacenamiento de memoria.

25

30

Si bien se ha descrito que el sistema y el método de evaluación de riesgos y otros elementos se implementan preferiblemente en software, se pueden implementar en hardware, firmware, etc., y se pueden implementar mediante cualquier otro procesador. Por lo tanto, los elementos descritos en este documento se pueden implementar en una CPU multipropósito estándar o en hardware o firmware específicamente diseñado, tal como un circuito integrado de aplicación específica (ASIC) u otro dispositivo cableado, según se desee. Cuando se implementa en software, la rutina de software se puede almacenar en cualquier memoria legible por ordenador, tal como en un disco magnético, un disco láser u otro medio de almacenamiento, en una memoria RAM o ROM de un ordenador o procesador, en cualquier base de datos, etc. Igualmente este software se puede suministrar a un usuario o a un sistema de detección a través de cualquier método de suministro conocido o deseado que incluya, por ejemplo, un disco legible por ordenador u otro mecanismo de almacenamiento de ordenador portátil o por un canal de comunicación, por ejemplo, una línea telefónica, el Internet o comunicación inalámbrica. Se pueden realizar modificaciones y variaciones en las técnicas y estructuras aquí descritas e ilustradas sin apartarse del espíritu y alcance de la presente divulgación.

35

40

45 A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Las siguientes referencias contienen enseñanzas de los métodos y composiciones que pueden usarse en el presente documento: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18.^a Edición, publicado por Merck Research Laboratories, 2006 (ISBN 0-911910-18-2); Benjamin Lewin, Genes IX, publicado por Jones & Bartlett Publishing, 2007 (ISBN-13: 9780763740634); Kendrew et al., (eds.), The Encyclopedia of Molecular Biology, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

50

Los procedimientos estándar de la presente divulgación se describen, por ejemplo, en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (1982); Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2.^a ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (1989); Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (1986); o Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol. 152, S. L. Berger and A. R. Kimmerl (eds.), Academic Press Inc., San Diego, USA (1987). Current Protocols in Molecular Biology (CPMB) (Fred M. Ausubel, et al., ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Protein Science (CPPS)

55

60

(John E. Coligan, et al., ed., John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Immunology (CPI) (John E. Coligan, et al., ed. John Wiley and Sons, Inc.), Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan S. Bonifacino et al., ed., John Wiley and Sons, Inc.), Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 5.ª edición (2005), y Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather and David Barnes editors, Academic Press, 1.ª edición, 1998).

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados que entendería comúnmente un experto en la técnica en el contexto de la presente memoria descriptiva.

Cabe señalar que tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencia al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un nucleótido" incluye una pluralidad de dichos nucleótidos; la referencia a "el nucleótido" es una referencia a uno o más nucleótidos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

En el presente contexto, se entenderá que el término "y/o" indica que están involucrados uno o ambos elementos conectados por él.

Ejemplos

La presente invención involucra una variación genómica seleccionada del chr9: 137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A. Los siguientes ejemplos, en la medida en que no se relacionan con las variaciones genómicas chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A, se incluyen como referencia.

Ejemplo 1 - Enfoque experimental

En el presente estudio se identificaron un conjunto de genes, variantes deletéreas dentro de las cuales aumentan la susceptibilidad a PML. Los genes relevantes se descubrieron sobre la base de un enfoque combinado de CNV más análisis de secuencia. Se compilaron dos conjuntos de genes (véase la Tabla 6 y la descripción correspondiente):

- A. Un conjunto basado en una revisión bibliográfica detallada de genes implicados en el sistema inmunitario y la biología del virus de JC, junto con genes descritos en el contexto de PML a través de informes de casos.
- B. Un conjunto basado en la observación de CNV raras dentro de la cohorte de PML.

Se generó una lista no redundante de 419 genes (véase la Tabla 6), que contiene 245 reseñas seleccionadas de inmuno deficiencia (inmunodeficiencia) (Tabla 6, 'Publica db'), 169 identificados a través de CNV raras utilizando los métodos descritos en este documento (Tabla 6, 'PBio'), y 6 genes que se encontraron utilizando ambos métodos (Tabla 6, 'Both'). Véase la Tabla 6 y la descripción a continuación para obtener más información).

Utilizando este conjunto de 419 genes, se determinó si:

- Hubo CNV raras que podrían explicar la susceptibilidad a la PML;
- Se encontraron variantes de secuencia raras (determinadas a través del análisis de secuenciación del exoma completo - WES) que pueden explicar la susceptibilidad a la PML;
- Las combinaciones de CNV, SNV y/o CNV y SNV podrían explicar la susceptibilidad;
- Las variantes individuales pueden estar presentes con mayor frecuencia en la cohorte de PML (análisis de carga de variantes - Tablas 14, 15);
- El número total de variantes heterocigotas dañinas fue alto para cualquier gen específico (análisis de carga génica - Tabla 13).

En todos los casos, se tuvo debidamente en cuenta:

- La naturaleza patógena/perjudicial de las variantes observadas (p. ej., si era muy probable que la función del gen se viera afectada);
- La rareza de las variantes o combinaciones de variantes (p. ej., se consideraron aquellas que se esperaba que estuvieran presentes en el 1 % o menos de la población normal);
- El origen étnico de los casos de PML para tener en cuenta las posibles diferencias de frecuencia en un subgrupo de población frente a otro. Las etnias (p. ej., ascendencia) de los pacientes con PML se informan en la Tabla 7. Para los identificadores ID de la muestra que comienzan con 'MVGS', no se informaron las etnias, pero todos los pacientes eran de los EE. UU. y se asumió que sus etnias eran de ascendencia europea (EUR). Sin embargo, el caso de PML MVGS811-13a es potencialmente de ascendencia africana (AFR) sobre la base de SNV comunes que también se encuentran en casos de PML que se sabe que tienen ascendencia AFR. En un caso, se usaron datos de frecuencias étnicas específicas de la base de datos ExAC para evaluar las frecuencias relativas de las variantes encontradas en pacientes con PML frente a una población no seleccionada (sujetos de ExAC). Las etnias de ExAC se designaron de la siguiente

manera: africana/afroamericana (AFR), latina (LAT, también conocida como AMR), asiática oriental (EAS), finlandesa (FIN), europea no finlandesa (EUR, también conocida como NFE), asiática del sur (SAS) y otras (OTH). Para algunos casos de PML informados en la Tabla 7, los grupos étnicos se informaron alternativamente como subsahariana, norafricana (MGB), caribeña (CAR) o hispana (HISP). Para la interpretación de las variantes encontradas en estos pacientes, las asignaciones de ascendencia utilizando las designaciones de la base de datos de ExAC fueron las siguientes: AFR = MGB o Subsahariana; LAT = CAR o HISP. Se desconocía la ascendencia de dos casos de PML (PML02 y PML28) y, para fines de interpretación de frecuencia (usando la base de datos de ExAC), se supuso que tenían ascendencia europea (EUR).

Si bien el mecanismo genético principal que se consideró fue la herencia autosómica recesiva (AR), varias soluciones se basaron en la herencia autosómica dominante (AD), pero solo en los casos en los que se encontró evidencia previa de que las variantes heterocigotas en el gen relevante se habían asociado previamente con un síndrome de inmunodeficiencia. Los expertos en la técnica pueden apreciar que algunos genes pueden contener variantes patogénicas del modelo AR y AD (p. ej., véanse las entradas de la Tabla 6 marcadas como 'AR AD' en la columna 'Modelo de enfermedad').

Para la herencia AR (-40 % de los genes en la Tabla 6 caen en esta categoría, AR o AR AD), se consideraron los siguientes:

- CNV disruptivas de genes homocigotos o heterocigotos compuestos;
- variantes de secuencia homocigota o heterocigota compuesta; p.ej. variantes de un solo nucleótido (SNV). La heterocigosidad compuesta solo se infirió cuando estaba disponible el ajuste de fase o uno de los pares de SNV era homocigoto;
- Heterocigosidad compuesta para una CNV y una SNV. Dichas llamadas solo eran posibles en casos en los que la SNV estaba en trans a una eliminación (por ejemplo, SNV DUSP16 en la Tabla 10 y la CNV en Tabla 1).

Ejemplo 2 - Análisis de variante de número de copia (CNV)

Los datos presentados en este documento se generaron sobre la base de una comparación de las variantes del número de copias (CNV) identificadas en 2 cohortes:

- 1) 1,005 individuos normales (motor de variación normal - NVE);
- 2) 71 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) junto con 6 casos de virus de inmunodeficiencia humana (HIV) sin diagnóstico de PML (para ayudar a distinguir las variantes de la línea germinal frente a las variantes adquiridas que resultan de la infección por el HIV). Tamaño total de la cohorte = 77.

Hibridación de muestras de ADN genómico - cohortes de NVE y PML, HIV

Muestras de ADN genómico de individuos dentro de la cohorte normal (sujetos de 'prueba' de NVE, también denominados 'casos de NVE' en algunas tablas del presente documento) y de la cohorte de PML, HIV (sujetos de 'prueba' de PML, HIV) se hibridaron contra un solo individuo de referencia emparejado por sexo. Las muestras de ADN de referencia se etiquetaron con Cy5 y las muestras de ADN del sujeto de prueba se etiquetaron con Cy3. Después del etiquetado, las muestras se combinaron y cohibridaron con micromatrices de oligonucleótidos de características 1M de Agilent, diseño ID 021529 (número de producto de Agilent G4447A) usando condiciones estándar (hibridación genómica comparativa de matriz - aCGH). Después de la hibridación, las matrices se escanearon a una resolución de 2 µm, utilizando el escáner de micromatrices de ADN de Agilent, generando imágenes tiff para su posterior análisis.

Todas las imágenes tiff se analizaron con el software Agilent Feature Extraction (FE), con la siguiente configuración:

- Congelación del genoma humano: Hg18:NCBI36:Mar2006
- Versión de FE: 10.7.3.1
- Archivo de cuadrícula/diseño: 021529 D F 20091001
- Protocolo: CGH 107 Sep09

Este procedimiento genera una variedad de archivos de salida, uno de los cuales es un archivo delimitado por tabulaciones de texto que contiene aproximadamente 1,000,000 de filas de datos, cada una de las cuales corresponde a una característica específica de la matriz. Este archivo *.txt se usó para realizar llamadas de CNV usando DNACopy, un paquete de software de código abierto implementado en R a través de BioConductor (<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DNACopy.html>). Las pérdidas heterocigotas (het loss), las pérdidas homocigotas (hom loss) o las ganancias se determinaron de acuerdo con una relación de umbral log2, que se estableció como:

- hom loss mín. = -1,000;
- hom loss máx. = -2;
- het loss mín. = -2;
- het loss máx. = -0.5;
- 5 • ganancia mín. = 0.5;
- ganancia máx. = 1,000;

Con muy pocas excepciones, no se consideraron todas las CNV con un valor de relación log2 entre -0.5 y +0.5. Todos los valores de relación log2 se determinaron de acuerdo con Cy3/Cy5 (Prueba/Referencia). Se estableció un umbral de sondeo mínimo para la llamada de CNV en 2 (2 sondeos consecutivos fueron suficientes para llamar una CNV). Se generó una lista de CNV para cada individuo en las 3 cohortes (NVE, PML y HIV).

Usando guiones personalizados, las CNV identificadas en las cohortes de NVE y PML (muchas de las cuales aparecieron en varios individuos) se 'fusionaron' (por separado) en listas maestras de subregiones de CNV no redundantes, de acuerdo con la presencia o ausencia de la subregión de CNV en individuos dentro de la cohorte. Usando este enfoque, las listas maestras de NVE tienen:

- 7778 het loss
- 653 hom loss
- 4862 ganancia

distintas subregiones de CNV, respectivamente. La cohorte de PML + HIV de 77 listas maestras de individuos contenía:

- 2523 het loss
- 314 hom loss
- 1639 ganancia

20 distintas subregiones de CNV, respectivamente.

Los expertos en la materia pueden apreciar que las CNV pueden adquirirse en el genoma de un individuo que no se heredan. Tales 'CNV adquiridas' a menudo ocurren de una manera específica del tejido, tal como en tumores sólidos en comparación con el tejido normal del paciente. En las muestras de ADN genómico derivadas de sangre, que son las que se usaron tanto para los sujetos con NVE como con PML en los estudios descritos en este documento, las CNV adquiridas pueden ser el resultado de cánceres de la sangre como la leucemia y el linfoma, pero también debido a la infección por HIV. Muchos de los casos de PML en este estudio tenían el HIV como su enfermedad principal (véase la Tabla 7). Para ayudar en la interpretación de las CNV adquiridas frente a las de línea germinal, se incluyó una subcohorte de HIV de 6 casos en la comparación primaria de CNV de todo el genoma, pero las CNV raras en los 6 casos de HIV (sin PML) no se consideraron como relevantes para la susceptibilidad a la PML. El propósito de generar datos sobre los 6 casos de HIV fue determinar si algunos cambios observados en pacientes con PML que desarrollaron el trastorno con antecedentes de HIV (PML/HIV) probablemente estaban relacionados con el HIV subyacente y no con la susceptibilidad de la PML en sí. En otras palabras, los casos de HIV sirvieron como control general para la gran cantidad de casos de PML/HIV.

Por ejemplo, considérense 3 personas dentro de la cohorte de NVE con las siguientes CNV hipotéticas:

crml: 1-100,000; crml: 10,001-100,000; y crml: 1-89,999. En la lista maestra, estos se fusionarían en 3 subregiones de CNV distintas, de la siguiente manera:

• Subregión 1 de CNV	Chr1:1-10,000	Sujetos A, C
• Subregión 2 de CNV	Chr1:10,001-89,999	Sujetos A, B, C
• Subregión 3 de CNV	Chr90,000: 1-100,000	Sujetos A, B

40 Se realizó una comparación de las listas maestras correspondientes de NVE y PML de las subregiones de CNV (het loss frente a het loss, home loss, frente a home loss y ganancia frente ganancia), lo que dio como resultado un archivo combinado con los totales de NVE y PML para cada subregión de CNV distinta en el estudio.

Posteriormente, los datos se seleccionan de la siguiente manera (el ejemplo de cálculo a continuación se basó en una cohorte original de PML de 80 casos, de los cuales 6 son controles de HIV sin PML y 3 casos de PML que eran muestras duplicadas. En algunos casos, los valores de OR y FET informados en la Tabla 2 se utilizaron como directrices 'relativas' al considerar la relevancia de una CNV. En casi todos los casos, una CNV

se consideró como una causa potencial o un factor contribuyente a la PML si no estaba en la base de datos de CNV de NVE).

- Anotación mediante guiones diseñados a medida para adjuntar información relevante a cada región de la CNV con respecto a la superposición con genes y exones conocidos, superposición con genes implicados en el sistema inmunitario y superposición con regiones reguladoras, incluidos los sitios de unión de factores de transcripción.
- Un cálculo de la razón de probabilidades (OR) y la prueba exacta de Fisher (FET) para cada subregión de la CNV, de acuerdo con la siguiente fórmula:

o

$$OR = (PML/(77-PML))/(NVE/(1005-NVE))$$

o en la que:

o PML = número de individuos con PML con la subregión de CNV de interés

o NVE = número de individuos con NVE con la subregión de CNV de interés

Como ejemplo ilustrativo, considérese la ganancia de la subregión de CNV que involucra crm2: 55764753-55771586, que se encuentra en 3 individuos en la cohorte de PML y 1 individuo en la cohorte de NVE (véase la Tabla 2). La OR es: $(3/74)/(1/1004) = 40.7$

Téngase en cuenta que, por una convención, si NVE o PML = 0, se agrega un valor de 0.5 a las 4 entradas en la fórmula principal anterior, para evitar tener que lidiar con infinitos (véase Deeks y Higgins, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration, (2010)). Esto tiene el efecto de reducir artificialmente los valores de OR en los casos en que ningún individuo dentro del NVE tiene la CNV. Este método es aplicable a todos los cálculos en la Tabla 2. Este método también se utiliza cuando se calcula la prueba exacta de 2 colas de Fisher (FET) en el caso de que alguna de las variables sea cero. Por conveniencia en el análisis, la subcohorte de 6 casos de HIV (sin PML) se retuvo en la Tabla 2. Por lo tanto, los valores de OR informados en la Tabla 2 son ligeramente diferentes de los cálculos de OR para el número real de casos de PML (n = 71). Usando el ejemplo anterior para una ganancia de la subregión de CNV que implica el crm2:55764753-55771586, el OR real usando 71 casos de PML frente a 1005 sujetos de NVE fue: $(3/68)/(1/(1004)) = 44.29$. En algunos casos, un control del HIV sin PML (véase la Tabla 11, identificado como 3280, 3281, 3283, 3284, 3285 y 3286) se encontró que tiene una CNV de relevancia potencial en sujetos con PML. Esto también puede afectar el cálculo de OR. Por ejemplo, para la pérdida de la subregión de CNV crm19:55247874-55250186, la OR en la Tabla 2 aparece como 17.38 pero un caso es un control de HIV sin PML (Tabla 11, control de PML70 = 3280). Para este ejemplo, la OR real usando 71 casos de PML frente a 1005 sujetos de NVE, y excluyendo el caso de HIV sin PML, fue: $(4/67)/(4/(1001)) = 14.94$.

Las subregiones/genes de CNV que se enumeran en el presente documento (por ejemplo, en una o más de las Tablas 1-4), cumplen uno de los siguientes criterios:

- Fuerte biología que vincula el gen que una subregión de CNV impacta o está cerca, con vías/mecanismos de inmunodeficiencia conocidos o biología en PML (p. ej., biología relacionada con el virus de JC). Es decir, en algunos casos falta evidencia estadística pero no excluye a la subregión CNV como candidata;
- Análisis estadístico combinado con medio para biología fuerte (p. ej., enlaces en la literatura revisada por pares con PML, virus de JC, defensa del huésped, inmunodeficiencia o neuropatología) sin conexión biológica obvia (la mejor FET en esta categoría fue 3.25E-10);

Los expertos en la materia pueden apreciar que el número de subregiones de CNV candidatas a PML, independientemente de la categoría, puede aumentar o disminuir a medida que se analizan cohortes de PML adicionales.

Ejemplo 3 - Secuenciación de exoma completo (WES) y análisis de nivel de caso.

Los datos de WES se obtuvieron en un total de 70 casos de PML (los casos de HIV sin PML no se secuenciaron; se usaron simplemente para ayudar en la interpretación de las CNV complejas observadas en pacientes con PML que también tenían el HIV).

Los informes de anotación de variantes se interrogaron adicionalmente contra el conjunto completo de genes detallados anteriormente. No se consideraron las variantes sinónimas y las variantes previstas como modificadoras (fuera de las regiones de codificación). Para todas las demás variantes, se realizó un filtrado adicional para que solo aquellas predichas por al menos un algoritmo de predicción *in silico* (p. ej., Polyphen2, SIFT, MutationTaster) para ser patógeno se consideraron para una evaluación adicional. Finalmente, solo se evaluaron las variantes o combinaciones de variantes que se esperaba que estuvieran presentes en el 1 % o menos de la población normal para el análisis a nivel de casos (Tablas 7-10). Se utilizaron datos del Exome

Aggregation Consortium (ExAC) para obtener datos de frecuencia específicos de la etnia para las variantes en consideración (véase, Lek et al., Nature, 17;536(7616): 285-91) (2016)).

Ejemplo 4 - Descripción de datos de secuencia

5 El archivo de secuencia 56969-701.601 ST25.txt contiene información de secuencia genómica para (en el siguiente orden):

- A. Todas las distintas CNV enumeradas en la Tabla 1;
- B. La extensión genómica completa de las transcripciones enumerados en la Tabla 4;
- C. Variantes de secuencia detalladas en la Tabla 5.
- D. La extensión genómica completa de las transcripciones enumerados en la Tabla 12

10 Téngase en cuenta que:

- 1. Las SEQ ID 1-172 son las secuencias de CNV en la Tabla 1;
- 2. Las SEQ ID 173-455 son las secuencias de las transcripciones en la Tabla 4;
- 3. Las SEQ ID 1000-1329 son las variantes de secuencia en la Tabla 5;
- 4. Las SEQ ID 1500-2177 son las secuencias de las transcripciones en la Tabla 12.

15 **Ejemplos de secuencias presentadas:**

La entrada de la secuencia comienza:

Tabla 1: SEQ ID 1 = CNV de 49,653 pb (het loss) en crm1: 1086119-1135772 que involucra los genes MIR200A, MIR200B, MIR429, TNFRSF18, TLL10:

```
<210>          1
<211>          49654
<212>          ADN
<213>          Homo sapiens
<400>          1
cttctggggt ctaaggccag aagtgacctt tcttctcagc gaggcacccc cacatcacag 60
gccccaaagt cccaccagga gtccccagge agcaggtttt ccaccacagc cgggaagagc 120
cccgccttca ccaccacca ccagccaatc ccgagaccac cgaagecccc agaccggggc 180
.....(secuencia truncada por brevedad)
gattccccga cggccggggga cggccccagg gccttggggag cgtctgtgga cacctgtggt 49560
gtgggcccag gagctggggag ctcactgaa cacgccagca ctgcgcata cacgtgctg 49620
gcggatgcct gggtttctcc actgtggggc cagc 49654
```

20 Finaliza la entrada de secuencia.

Comienza la entrada de secuencia:

Tabla 4: SEQ ID 173 = MIR200B, transcripción NR 029639, que tiene una longitud de 95 pb:

```
<210>          173
<211>          95
<212>          ADN
<213>          Homo sapiens
<400>          173
ccagctcggg cagccgtggc catcttactg ggcagcattg gatggagtca ggtctctaat 60
actgcctggt aatgalgacg ggggagccct gcagc 95
```

Finaliza la entrada de secuencia.

25 Comienza la entrada de secuencia:

Tabla 5: SEQ ID 1148 = crm9:304628 alelo de referencia = G; alelo alternativo = A

```
<210>          1148
```

```

<211>          40
<212>          ADN
<213>          Homo sapiens
<220>
<221>          variante
<222>          (20)..(20)
<223>          G->A
<400>          1148
ttataaaaga ctggatctcg aaaagattt cacaagacgc 40
    
```

Finaliza la entrada de secuencia.

Comienza la entrada de secuencia

Tabla 12: SEQ ID 1500 = ACADM, transcrito NM 000016, que tiene una longitud de 39,313 pb

```

<210>          1500
<211>          39313
<212>          ADN
<213>          Homo sapiens
<400>          1500
cgcaagtccc cccaccgttc agcgcgaaccg ggcctccca gccccgccgc cgtccccctc 60
ccccgccctg gctctcttc cgcgctcggg tcagcctcgg cgtccacag agagggccag 120
.....(secuencia truncada por brevedad)
gtaatagtgt atattcttg tatttactat gatgaaaaaa ggtcgttta atttgaatt 39240
gaataaagtt acctgttc ttttattag atattftaa gacttcagaa aatataaata 39300
tgaataaatt taa 39313
    
```

5 Finaliza la entrada de secuencia.

Ejemplo 5

Los expertos en la técnica pueden apreciar que los genes pueden verse afectados por variantes genéticas adquiridas o de línea germinal (p. ej., CNV), donde cada gen tiene el potencial de contener variantes genéticas que se adquieren (p. ej., a través de un proceso de enfermedad como la infección por HIV o cánceres como la leucemia y el linfoma) o presentes en la línea germinal (p. ej., heredados de un padre o nuevamente, p. ej., no heredados de un padre). En la Figura 1, el gen PRKCB se vio afectado por variantes de la línea germinal en 2 casos de PML y variantes adquiridas en 6 casos de PML. La invención descrita en este documento se centra en la detección de variantes de la línea germinal que están presentes en los genomas de pacientes con PML. Por lo tanto, ninguna solución/explicación para una PML de un paciente determinado se basó en una CNV adquirida, aunque otro paciente con PML podría ser potencialmente "resuelto" por una o dos variantes raras de la línea germinal que afectan al gen.

Para este ejemplo de PRKCB, no se encontraron soluciones basadas en CNV (se asumió un modelo AR), pero se informa 1 solución SNV en la Tabla 8 (SNV het, se asume un modelo AD para este caso de PML). Se evaluó más evidencia de apoyo para el gen PRKCB mediante la realización de un análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores; string-db.org; véase Szklarczyk et al., (2015), y las referencias citadas allí). El análisis de String mostró que PRKCB interactúa con los genes CARD11, IKKBK y RBCK1 de PML-419 (véase la Tabla 6).

En la Figura 2, tanto TNFRSF13C como CENPM se ven interrumpidos y/o ganados por un conjunto de ganancias CNV adquiridas. Las CNV adquiridas pueden ser muy complejas, tal como las altas ganancias en el número de copias que a menudo se identifican en muestras de ADN derivadas de tumores (en comparación con el genoma normal del paciente). En el descubrimiento del gen de PML descrito en este documento, el ADN genómico derivado de la sangre obtenido de varios pacientes con HIV diagnósticos con PML o casos de PML con una enfermedad primaria de leucemia y linfoma (informados como 'Otros' en la Tabla 7), mostró cambios genómicos complejos (p. ej., ganancias que muestran un patrón dup-trip-dup). En algunos casos de PML, las ganancias adquiridas pasaron el corte de relación log2 (>0.5) que se seleccionó para este estudio, pero en

otros casos de PML, las relaciones log2 para las ganancias fueron <0.5 y estos datos se filtraron de los análisis principales que se realizaron para determinar las CNV raras de la línea germinal.

5 En un caso, se utilizó un conjunto de 6 casos de HIV sin PML (3 de ascendencia africana, 3 de ascendencia europea) para ayudar en la interpretación de si una CNV era un evento adquirido o de línea germinal. Los 'casos de PML' que no son PML están etiquetados con 'control' en la Tabla 11 y corresponden a los números de 'ID de caso de PML' 3280, 3281, 3283, 3284, 3285 y 3286. Si bien se informan algunas CNV en las Tablas 1 y 2 para este grupo de sujetos con HIV de control sin PML, ninguno de estos hallazgos genéticos se usó para nominar un gen descubierto sobre la base de CNV raras (en comparación con la base de datos NVE) como un gen potencial de PML (genes PBio informados en la Tabla 6). En otras palabras, estas CNV raras solo se usaron para ayudar a determinar si una región genómica particular que contenía múltiples CNV superpuestas se debía potencialmente a un evento genético adquirido. Los expertos en la materia pueden apreciar que el conjunto de experimentos descritos en este documento no necesariamente descarta o acepta por completo que una región genómica determinada contenga solo CNV adquiridas frente a solo CNV de línea germinal (por ejemplo, es posible que la misma región pueda contener una CNV adquirida en un individuo y una CNV de línea germinal en otro).

20 Para los datos de CNV que se muestran en la Figura 2, los genes TNFRSF13C y CENPM se incluyeron en la lista de genes PML-419 (Tabla 6) sobre la base de su biología inmunológica o neurológica relacionada reportada en la literatura. No se encontraron soluciones de PML para CNV o SNV para estos dos genes, pero el análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) muestra que TNFRSF13C interactúa con los genes TRAF3 de PML-419 (solución de la Tabla 7) y TNFRSF13B (solución de la Tabla 8), así como BTK (un gen de PML conocido, véase la Tabla 6).

25 La Figura 3 muestra otro ejemplo de un gen que se ve afectado tanto por las CNV de la línea germinal como por las adquiridas. Si bien no se resolvió ningún caso de PML sobre la base de las CNV adquiridas o de la línea germinal que se demostró que afectan al gen PKHD1, la nominación de este gen en la Tabla 6 sobre la base de su biología resultó en la búsqueda de 3 posibles soluciones alternativas (modelo AR) para otros 3 casos de PML (vease la Tabla 8). Sin embargo, el análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419 con PKHD1.

Ejemplo 6

30 Los expertos en la técnica pueden apreciar que un modelo de enfermedad AR implicaría determinar si ambos alelos (para un gen o un locus genético) se ven afectados por una variante genética en individuos afectados por el trastorno. Los tipos de variantes genéticas pueden ser las SNV, CNV, indels, etc. En el estudio descrito en este documento, si se invocó un modelo de enfermedad AR para un gen (vease la Tabla 6), se evaluaron los datos de CGH del paciente con PML para CNV (heterocigotos u homocigotos) y sus datos de exoma para SNV (heterocigotos u homocigotos). Por lo tanto, cada paciente puede resolverse para uno de los genes PML-419 (Tabla 6) con uno de los siguientes escenarios: eliminación homocigota, duplicación homocigota (la relación log2 parecerá comparable a la que normalmente se encuentra para las triplicaciones), SNV homocigota, SNV heterocigotas compuestas, CNV heterocigotas compuestas o SNV y CNV heterocigotas compuestas. Los expertos en la técnica saben que, para un mecanismo de enfermedad AR, una SNV o CNV patógena puede tener una frecuencia apreciable en la población general (por ejemplo, hasta un 1 % de frecuencia) con poco o ningún impacto en la salud del individuo, pero cuando se presenta con una segunda variante patogénica sobre el otro alelo, puede causar enfermedad.

45 La Figura 4 muestra un ejemplo de una pérdida intrónica que afecta al gen BMP2. Se encontró que el paciente PML29 tenía una eliminación homocigota, mientras que los pacientes PML58 y MVGS811-13a tenían una eliminación heterocigota. Suponiendo un modelo de enfermedad AR, no se encontraron soluciones de SNV para este gen; sin embargo, PML29 se resuelve potencialmente debido a la eliminación homocigótica que se detectó. Si bien la biología relacionada con el sistema inmunitario se informa para los estudios sobre BMP2 (vease la Tabla 6), el análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419 con BMP2.

50 La Figura 5 muestra un ejemplo de una ganancia exónica que interrumpe el gen COMMD6. Se encontró que dos pacientes con PML tenían duplicaciones homocigotas de esta CNV. Curiosamente, aunque el análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419 con COMMD6, estudios recientes (véase la Tabla 6, PMID 25355947 y 27441653) muestran un vínculo potencial entre el gen COMMD6 y el gen WAS de PML conocido a través del gen WASH.

55 La Figura 6 muestra un ejemplo de una ganancia exónica que interrumpe el gen KCTD7 y su punto de ruptura derecho está secuencia arriba de RABGEF1 (p. ej., uno o ambos genes pueden estar causando/contribuyendo a la PML). Un ARN no codificante anotado recientemente (véase el ensamblaje hg19, LOC100996437) también puede verse afectado por esta CNV. Ambos genes tienen vínculos inmunológicos y neurológicos (véase la Tabla 6) y dado que el paciente PML29 tiene una duplicación homocigota, se agregó como una solución de PML en la Tabla 7. El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no

reveló ninguna interacción del gen PML-419 para ninguno de los genes, pero están vinculados entre sí en un análisis de String conjunto.

5 La Figura 7 muestra un ejemplo de una ganancia que interrumpe FPR2 (punto de ruptura izquierdo) y ZNF616 (punto de ruptura derecho, gen no etiquetado), y otros genes están completamente abarcados por esta CNV. Hay una fuerte biología de apoyo para FPR2 (véase la Tabla 6) y aparece como una solución de PML en la Tabla 7. El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419 para FPR2, pero un análisis conjunto de los genes de la Tabla 7 sí reveló una interacción (véase la Figura 13).

10 La Figura 8 muestra un ejemplo de una pérdida exónica que afecta a los genes PIK3CD y PIK3CD-AS1. El paciente MVGS811-13a tiene una eliminación homocigota y se informa como una solución en la Tabla 7 basado en la fuerte biología relacionada con el sistema inmunitario para PIK3CD (véase la Tabla 6). El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) revela interacciones del gen PML-419 para PTEN y PIK3R1.

Ejemplo 7

15 Un subconjunto de las CNV raras encontradas en nuestro estudio de PML se ubicaron en regiones intergénicas. Si bien los expertos en la técnica pueden apreciar que las variantes intergénicas (CNV, SNV, etc.) pueden tener efectos de largo alcance en la expresión de genes (por ejemplo, los elementos reguladores de genes pueden ubicarse a varias kilobases de distancia de los genes bajo su influencia), en nuestro estudio asumimos que las CNV intergénicas estaban afectando potencialmente a uno o ambos genes adyacentes si estaban ubicados a <~100 Kb de distancia, ya sea secuencia arriba o secuencia abajo. El proyecto ENCODE ha revelado una gran cantidad de información, tal como los sitios de unión del factor de transcripción, y las CNV raras que se identificaron en el presente estudio se verificaron por su impacto potencial en estos sitios (se verificó la anotación ENCODE del ensamblaje hg19) y se encontró que a menudo impactan los sitios de unión del factor de transcripción y/o estaban ubicados en regiones de ADN conservadas.

25 La Figura 9 muestra una ganancia intergénica que está secuencia arriba de CD 180. El paciente MVGS995-4a tiene una duplicación homocigótica y, aunque no se considera una solución de PML en la Tabla 7, es potencialmente una solución alternativa que puede estar causando o contribuyendo a la PML del paciente en función de la expresión alterada de CD180. El gen tiene una biología relacionada con el sistema inmunitario (véase la Tabla 6) y el análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) revela una interacción del gen PML-419 con PLAG2 (véase la Tabla 7, 2 casos de PML tienen solución para este gen).

35 La Figura 10 muestra una pérdida intergénica que está secuencia arriba de VDAC1. El paciente PML30 tiene una eliminación homocigótica y, aunque no se considera una solución de PML en la Tabla 7, es potencialmente una solución alternativa que puede estar causando o contribuyendo a la PML del paciente en función de la expresión alterada de VDAC1. El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419 para VDAC1.

40 La Figura 11 muestra una pérdida intergénica que está secuencia abajo de EGR1 y ETF1. El paciente PML69 tiene una eliminación homocigota y, de acuerdo con los enlaces de EGR1 a los genes PML-419 (Tabla 6) y su proximidad a EGR1 (~4 Kb de distancia), se agregó como una posible solución de PML en la Tabla 7. El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) revela interacciones del gen PML-419 con JUN, PTEN y TP53, pero no se encontró nada importante para el análisis de String de ETF1.

45 La Figura 12 muestra una pérdida intergénica que está secuencia arriba de ITSN2. El paciente PML65 tiene una eliminación homocigota y, de acuerdo con los enlaces de ITSN2 a un gen conocido de PML (WAS) en la lista de genes PML-419 (Tabla 6), se agregó como una solución potencial de PML en la Tabla 7. Curiosamente, se encontró que otro caso de PML tenía una SNV homocigoto raro en ITSN2, por lo que este gen tiene 2 soluciones de PML informadas en la Tabla 7. El análisis de String (confianza alta = 0.7, primera capa = hasta 10 interactuadores) no reveló ninguna interacción del gen PML-419.

Ejemplo 8

50 Los análisis de vías, tales como las interacciones proteína-proteína, están proporcionando información valiosa sobre la biología subyacente de enfermedades complejas. Si bien la PML es una enfermedad muy rara que requiere varios factores concurrentes (p. ej., infección por el virus de JC), varios genes pueden estar causando de forma independiente o aumentando el riesgo de desarrollar este trastorno neurodegenerativo en función de la presencia de una variante genética en un gen determinado (por ejemplo, una variante heterocigota en la que una variante perjudicial está presente en el alelo heredado por vía materna o paterna, una variante homocigota en la que la misma variante perjudicial está presente en ambos alelos, o variantes heterocigotas compuestas en las que un par de variantes perjudiciales están presentes pero una se encuentra en el alelo de herencia materna y el otro se encuentra en el alelo de herencia paterna). Como se planteó como hipótesis, la presencia de un trastorno genético de inmunodeficiencia era otro requisito previo. De hecho, en el estudio de PML descrito

en el presente documento, se propusieron 43 genes como soluciones para 61 de los 71 casos de PML (véase la Tabla 7) que se evaluaron mediante CGH de matriz y secuenciación del exoma completo. Se han desarrollado numerosos algoritmos y bases de datos asociadas para investigar vías moleculares, tales como String (véase, Szklarczyk *et al.*, (2015), y las referencias citadas allí).

5 La Figura 13 muestra un ejemplo de análisis de String realizado en los 43 genes considerados como soluciones de PML sobre la base de un modelo de enfermedad de AD o AR. Se encontró una serie de interacciones para 21 de 43 genes, y en varios casos esto incluyó interacciones para genes implicados en 2 o más casos de PML que se informan en la Tabla 7 (9 casos para TNFRSF11A, 4 casos para PLCG2, 3 casos para ZAP70 y NOD2, y 2 casos de PML para TICAM1).

10 **Ejemplo 9**

Para determinar la probabilidad de que un individuo seleccionado al azar albergara una de las variantes descritas en este documento, se realizó el siguiente análisis: Para cada variante o combinación de variantes, la frecuencia específica de la etnia citada en la Tabla 7 se utilizó para determinar la probabilidad de que se esperaría que un individuo seleccionado al azar de la misma etnia no albergara la variante o combinación de variantes. Se calculó el producto de todas esas probabilidades (p. ej., la probabilidad de que un individuo seleccionado al azar no albergue ninguna de las variantes) y se restó de 1, dando como resultado la probabilidad de que un individuo seleccionado al azar albergue al menos una de las variantes. Se encontró que, para los casos de HIV, la probabilidad de que un individuo al azar albergara al menos una de las variantes era ~5 %, lo cual es consistente con el riesgo de PML anterior a la HAART en el contexto del HIV. Para los casos sin HIV (principalmente MS/NTZ), el riesgo fue de ~ 1 %, lo que, nuevamente, es consistente con el riesgo de PML en MS/NTZ, especialmente después de una terapia a largo plazo.

Estos análisis respaldan la noción de que las frecuencias de las variantes identificadas como relevantes para el riesgo de PML son consistentes con los riesgos reales observados para individuos no seleccionados. Los análisis se basan en la suposición razonable de que no existe una conexión relevante de PML con el riesgo de desarrollar HIV (una infección adquirida) y/o MS (por ejemplo, esto implica que el tratamiento de personas sanas con Natalizumab, por ejemplo, daría como resultado riesgos similares de PML). Cualquier desviación (p. ej., variantes encontradas en un número ligeramente mayor de individuos normales de lo esperado de acuerdo con los números realmente observados afectados por PML) puede deberse a: penetrancia (p. ej., no todas las personas con las variantes tendrán un riesgo máximo de PML); la suposición de que las personas con MS, HIV y otras afecciones subyacentes representaban una sección transversal normal (p. ej., con respecto al riesgo de PML) de la población general, antes de desarrollar los trastornos subyacentes HIV, MS, etc.; y bajo comprobación de PML, incluso en pacientes con HIV, MS/NTZ.

Ejemplo 10 - Tablas a las que se hace referencia en este estudio

Tabla 1: CNV de interés en este estudio

Chr	Inicio original de CNV	Parada original de CNV	Tamaño original de CNV	Tipo de CNV	ID del caso de PML	Símbolo del gen de RefSeq	SEQ ID NO
1	1086119	1135772	49653	het loss	3009	MIR200A MIR200B MIR429 TNFRSF18 TTLL10	1
1	9634094	9635206	1112	hom loss	3009	PIK3CD	2
1	12018512	12032581	14069	ganacia	3205		3
1	19593401	19602807	9406	het loss	3203	CAPZB	4
1	21695957	21700243	4286	het loss	3161		5
1	24364786	24391166	26380	ganacia	3199	IFNLR1	6
1	28666669	28737671	71002	ganacia	3161	PHACTR4 RCC1 SNHG3	7
1	49372054	49380088	8034	het loss	3145	AGBL4	8
1	153816159	15382769 8	11539	het loss	3168		9

ES 2 989 209 T3

1	205607255	20561034 1	3086	ganacia	3007		10
1	215760485	21576245 1	1966	het loss	3117	GPATCH2	11
1	215866737	21586990 0	3163	het loss	3151	GPATCH2	12
2	10352668	10356083	3415	het loss	3007		13
2	24457024	24462631	5607	hom loss	3204		14
2	38468717	38471950	3233	het loss	3175		15
2	38516138	38524237	8099	het loss	3151		16
2	38726517	38731845	5328	het loss	3159		17
2	40620890	40624089	3199	het loss	3202		18
2	46631006	46643501	12495	ganacia	3145	RHOQ	19
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3143	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3193	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3282	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3143	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3193	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3282	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3143	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3193	PNPT1	20
2	55764753	55790559	25806	ganacia	3282	PNPT1	20
2	71190677	71200120	9443	het loss	3175	MCEE	21
2	71190677	71200120	9443	het loss	3175	MCEE	21
2	71191311	71200120	8809	het loss	3204	MCEE	22
2	71198108	71200120	2012	het loss	3143	MCEE	23
2	71190677	71200120	9443	het loss	3175	MCEE	21
2	71198108	71200120	2012	het loss	3193	MCEE	23
2	71198108	71200120	2012	het loss	3200	MCEE	23
2	71191311	71200120	8809	het loss	3204	MCEE	22
2	74773432	74913493	140061	ganacia	3118	HK2	24
2	105418748	10543527 4	16526	het loss	3193	FHL2	25
2	110182348	11021024 9	27901	ganacia	3174	MALL MIR4267 MIR4436B1 MIR4436B2	26
2	127823042	12782841 0	5368	het loss	3273		27
2	134911636	13491425 4	2618	het loss	3273	MGAT5	28
2	203005216	20301993 3	14717	het loss	3009	BMPR2	29
2	203005216	20301993 3	14717	het loss	3192	BMPR2	29
2	203005216	20301993 3	14717	hom loss	3152	BMPR2	29
2	230212897	23021633 9	3442	het loss	3154	DNER	30
3	122979920	12299440 2	14482	ganacia	3202	IQCB1	31
4	26565071	26566345	1274	het loss	3010	STIM2	32
4	26565071	26566345	1274	het loss	3125	STIM2	32

ES 2 989 209 T3

4	26565071	26566345	1274	het loss	3168	STIM2	32
4	26565071	26566345	1274	het loss	3282	STIM2	32
4	26565071	26566345	1274	het loss	3284	STIM2	32
4	26565071	26566345	1274	hom loss	3273	STIM2	32
4	54838623	54873909	35286	ganacia	3153	PDGFRA	33
4	90791460	90843887	52427	ganacia	3168		34
4	90800863	90808258	7395	het loss	3009		35
4	90800863	90808258	7395	het loss	3284		35
5	45331278	46150784	819506	ganacia	3157	HCN1	36
5	49771219	49774457	3238	ganacia	3273	EMB	37
5	66619415	66636116	16701	ganacia	3010		38
5	78480194	78497296	17102	ganacia	3205		39
5	78497296	78531091	33795	ganacia	3132		40
5	78497296	78521408	24112	ganacia	3185		41
5	78497296	78531091	33795	ganacia	3132		40
5	78497296	78521408	24112	ganacia	3185		41
5	78500552	78526637	26085	ganacia	3205		42
5	78497296	78531091	33795	ganacia	3132		40
5	78500552	78526637	26085	ganacia	3205		42
5	78497296	78531091	33795	ganacia	3132		40
5	83490494	83495169	4675	het loss	3204	EDIL3	43
5	133372071	13337972 7	7656	hom loss	3153		44
5	137836466	13784330 9	6843	hom loss	3279		45
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3117		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3180		47
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3199		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3278		47
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3117		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3180		47
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3199		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3278		47
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3117		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3180		47
5	150159466	15020260 1	43135	het loss	3199		46
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3278		47
5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3009		48
5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3143		48
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3152		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3154		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3193		49
5	150159466	15020114 5	41679	hom loss	3196		50
5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3281		48

ES 2 989 209 T3

5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3009		48
5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3143		48
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3152		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3154		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3193		49
5	150159466	15020114 5	41679	hom loss	3196		50
5	150185190	15020114 5	15955	hom loss	3281		48
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3152		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3154		49
5	150185190	15020260 1	17411	hom loss	3193		49
5	150185190	15020413 4	18944	het loss	3132		51
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3180		47
5	150202601	15020413 4	1533	het loss	3196		52
5	150191322	15020413 4	12812	het loss	3273		53
5	150185190	15020413 4	18944	het loss	3277		51
5	150159466	15020413 4	44668	het loss	3278		47
5	150185190	15020413 4	18944	het loss	3280		51
5	150185190	15020413 4	18944	het loss	3282		51
5	179590681	17962666 0	35979	het loss	3172	MAPK9	54
6	2882577	2947403	64826	het loss	3196	DKFZP686I15217 NQO2 SERPINB6	55
6	2964646	2966011	1365	het loss	3193	HTATSF1P2 NQO2	56
6	51766024	51773250	7226	het loss	3167	PKHD1	57
6	51952217	51969378	17161	ganacia	3127	PKHD1	58
6	51952217	51969378	17161	ganacia	3127	PKHD1	58
6	51953476	51965723	12247	ganacia	3205	PKHD1	59
6	51952217	51969378	17161	ganacia	3127	PKHD1	58
6	74396294	74404837	8543	het loss	3009	SLC17A5	60
6	74396294	74398409	2115	het loss	3160	SLC17A5	61
6	74396294	74404837	8543	het loss	3009	SLC17A5	60
6	86416979	86431527	14548	het loss	3197		62
6	91131823	91135670	3847	het loss	3171		63
6	107882367	10789060 5	8238	het loss	3201	PDSS2	64
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3125		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3163		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3192		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3193		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3194		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3200		65

ES 2 989 209 T3

6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3205		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3280		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3281		65
6	166418511	16642238 6	3875	het loss	3284		65
6	166418511	16642238 6	3875	hom loss	3009		65
6	166418511	16642238 6	3875	hom loss	3152		65
6	166418511	16642238 6	3875	hom loss	3175		65
7	65741238	65768682	27444	ganacia	3152	KCTD7	66
7	65741238	65768682	27444	ganacia	3202	KCTD7	66
7	157174966	15717784 3	2877	het loss	3009	PTPRN2	67
7	157425841	15749623 8	70397	ganacia	3189	PTPRN2	68
7	158000082	15802456 9	24487	het loss	3279	PTPRN2	69
7	158000082	15802456 9	24487	het loss	3279	PTPRN2	69
7	158000082	15802456 9	24487	het loss	3279	MIR595 PTPRN2	69
8	23103186	23125443	22257	het loss	3140	TNFRSF10A	70
8	39914488	39919594	5106	het loss	3126	IDO2	71
8	79905654	79910286	4632	het loss	3159		72
8	99790200	99799839	9639	het loss	3006	STK3	73
8	102049360	10206443 1	15071	het loss	3173		74
8	102049360	10206443 1	15071	het loss	3175		74
8	102049360	10206443 1	15071	het loss	3282		74
9	571398	584647	13249	het loss	3006	KANK1	75
9	571398	584647	13249	het loss	3006	KANK1	75
9	580722	598488	17766	het loss	3200	KANK1	76
9	580722	598488	17766	het loss	3282	KANK1	76
9	580722	598488	17766	het loss	3200	KANK1	76
9	580722	598488	17766	het loss	3282	KANK1	76
9	634039	637589	3550	het loss	3273	KANK1	77
9	634039	637589	3550	het loss	3282	KANK1	77
9	74050088	74059447	9359	het loss	3165	GDA	78
9	93140394	93447826	307432	ganacia	3198	AUH MIR3163 MIR3910-1 MIR3910-2 NFIL3	79
9	118564159	11857563 3	11474	ganacia	3193	ASTN2	80
9	118612694	11866459 3	51899	het loss	3144	ASTN2	81
9	119220847	11923307 8	12231	ganacia	3005		82

ES 2 989 209 T3

10	899657	1071401	171744	ganacia	3161	GTPBP4 IDI2 IDI2-AS1 LARP4B	83
10	76217585	76411591	194006	ganacia	3179	KAT6B	84
10	116000069	11600438 8	4319	ganacia	3010	VWA2	85
11	14677012	14689025	12013	het loss	3199	PDE3B	86
11	34608313	34615878	7565	het loss	3117	EHF	87
11	62382087	62398462	16375	het loss	3205	SLC3A2	88
11	76631014	76643625	12611	het loss	3193	GDPD4	89
12	11616557	12422129	805572	het loss	3126	ETV6	90
12	12435301	12778142	342841	het loss	3126	APOLD1 CDKN1B CREBL2 DUSP16 GPR19 LOH12CR1	91
12	12968705	12971310	2605	ganacia	3127		92
12	91786998	94313682	2526684	het loss	3126	EEA1 LOC643339	93
12	91786998	94313682	2526684	het loss	3126	LOC643339 MRPL42 NUDT4 NUDT4P1 SOCS2 SOCS2-AS1 UBE2N	93
12	91786998	94313682	2526684	het loss	3126	CCDC41 CRADD PLXNC1	93
12	111061085	11106448 6	3401	het loss	3004	TRAFD1	94
13	40939924	41026908	86984	ganacia	3140	RGCC	95
13	75006025	75016304	10279	ganacia	3009	COMMD6	96
13	75006025	75016304	10279	ganacia	3152	COMMD6	96
13	91811087	91814369	3282	het loss	3143	GPC5	97
13	91811087	91811118	31	hom loss	3173	GPC5	98
13	110754499	11077830 1	23802	ganacia	3006	ARHGEF7 TEX29	99
14	20021118	20055469	34351	ganacia	3205	RNASE10	100
14	20426824	20481852	55028	hom loss	3200	ECRP RNASE3	101
14	20430810	20490129	59319	het loss	3192	ECRP	102
14	20430810	20490129	59319	het loss	3192		102
14	20430810	20490129	59319	het loss	3192		102

ES 2 989 209 T3

14	21096689	21105611	8922	het loss	3125		103
14	21096689	21105611	8922	het loss	3175		103
14	21096689	21105611	8922	het loss	3194		103
14	21096689	21105611	8922	het loss	3204		103
14	21096689	21105611	8922	het loss	3273		103
14	21120750	21125513	4763	ganacia	3143		104
14	21120750	21125513	4763	ganacia	3173		104
14	60901636	60909492	7856	het loss	3193	PRKCH	105
14	60912874	60921269	8395	het loss	3174	PRKCH	106
14	63937192	63944459	7267	ganacia	3205	MTHFD1	107
14	95754535	95759056	4521	het loss	3009	BDKRB2	108
14	95754535	95759056	4521	het loss	3173	BDKRB2	108
14	95754535	95759056	4521	het loss	3202	BDKRB2	108
15	66065925	66082418	16493	het loss	3010		109
15	70432627	70443017	10390	ganacia	3169	HEXA	110
15	75096101	75128723	32622	ganacia	3200	PSTPIP1	111
15	75101524	75115806	14282	ganacia	3132	PSTPIP1	112
15	75096101	75128723	32622	ganacia	3200	PSTPIP1	111
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3127	PSTPIP1	113
15	75101524	75115806	14282	ganacia	3132	PSTPIP1	112
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3199	PSTPIP1	113
15	75096101	75128723	32622	ganacia	3200	PSTPIP1	111
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3279	PSTPIP1	113
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3127	PSTPIP1	113
15	75101524	75115806	14282	ganacia	3132	PSTPIP1	112
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3199	PSTPIP1	113
15	75096101	75128723	32622	ganacia	3200	PSTPIP1	111
15	75105789	75115806	10017	ganacia	3279	PSTPIP1	113
15	75096101	75128723	32622	ganacia	3200	PSTPIP1	111
15	88999998	89016848	16850	het loss	3172		114
16	6823677	6932753	109076	het loss	3126	RBFOX1	115
16	6823677	6932753	109076	het loss	3126	RBFOX1	115
16	6942078	6945539	3461	ganacia	3173	RBFOX1	116
16	6942078	6945539	3461	ganacia	3175	RBFOX1	116
16	6942078	6945539	3461	ganacia	3282	RBFOX1	116
16	23842653	23848772	6119	het loss	3198	PRKCB	117
16	23892842	23903495	10653	ganacia	3199	PRKCB	118
16	23892842	23903495	10653	ganacia	3199	PRKCB	118
16	23893969	23908248	14279	ganacia	3205	PRKCB	119
16	23893969	23908248	14279	ganacia	3205	PRKCB	119
16	69044235	69050151	5916	ganacia	3174	FUK	120
16	69044235	69050151	5916	ganacia	3185	FUK	120

ES 2 989 209 T3

16	69052450	69081640	29190	het loss	3197	COG4 FUK	121
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3143	HPR	122
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3152	HPR	122
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3192	HPR	122
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3200	HPR	122
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3282	HPR	122
16	70653499	70665447	11948	ganacia	3284	HPR	122
17	69341925	70202523	860598	ganacia	3183	BTBD17 C17orf77 CD300A CD300C CD300E CD300LB CD300LD CD300LF DNAI2 GPR 142 GPRC5C KIF19 MGC16275 RAB37 RPL38 TTYH2	123
17	75608151	75615433	7282	het loss	3144	TBC1D16	124
17	75608151	75615433	7282	het loss	3152	TBC1D16	124
17	75608151	75615433	7282	het loss	3163	TBC1D16	124
17	75608151	75611602	3451	het loss	3192	TBC1D16	125
17	75608151	75615433	7282	het loss	3200	TBC1D16	124
17	75608151	75611602	3451	het loss	3204	TBC1D16	125
17	75608151	75611602	3451	het loss	3284	TBC1D16	125
17	75608151	75611602	3451	hom loss	3009	TBC1D16	125
17	75611602	75615433	3831	hom loss	3175	TBC1D16	126
17	75608151	75615433	7282	het loss	3144	TBC1D16	124
17	75608151	75615433	7282	het loss	3152	TBC1D16	124
17	75608151	75615433	7282	het loss	3163	TBC1D16	124
17	75608151	75615433	7282	het loss	3200	TBC1D16	124
17	76241510	76267844	26334	ganacia	3205	RPTOR	127
17	76247305	76265683	18378	ganacia	3127	RPTOR	128
17	76241510	76267844	26334	ganacia	3205	RPTOR	127
17	76241510	76267844	26334	ganacia	3205	RPTOR	127
18	9985530	10125331	139801	ganacia	3175		129
18	12764095	12781985	17890	ganacia	3191	PTPN2	130
18	27026203	27029351	3148	het loss	3125		131
18	27026203	27029351	3148	het loss	3143		131
18	27026203	27029351	3148	het loss	3175		131

ES 2 989 209 T3

18	42537949	42663605	125656	ganacia	3125	PIAS2 ST8SIA5	132
18	46917195	46945018	27823	het loss	3161		133
18	59457622	59465699	8077	het loss	3145	SERPINB4	134
19	3270755	3291144	20389	ganacia	3205		135
19	46386511	46388364	1853	hom loss	3175		136
19	52496536	52501292	4756	ganacia	3124		137
19	55247874	55252420	4546	het loss	3163	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3173	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3192	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3200	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3280	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3163	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3173	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3192	FLJ26850	138
19	55250187	55252420	2233	het loss	3194	FLJ26850	139
19	55247874	55252420	4546	het loss	3200	FLJ26850	138
19	55247874	55252420	4546	het loss	3280	FLJ26850	138
19	55250187	55252420	2233	hom loss	3175	FLJ26850	139
19	55250187	55252420	2233	hom loss	3202	FLJ26850	139
19	56964168	57308449	344281	ganacia	3155	FPR2 FPR3 ZNF350 ZNF432 ZNF577 ZNF613 ZNF614 ZNF615 ZNF649 ZNF841	140
19	56964168	57308449	344281	ganacia	3157	FPR2 FPR3 ZNF350 ZNF432 ZNF577 ZNF613 ZNF614 ZNF615 ZNF649 ZNF841	140
19	59013780	59023850	10070	het loss	3117	NLRP12	141
19	59249279	59251831	2552	hom loss	3160	VSTM1	142
19	59249279	59251831	2552	hom loss	3164	VSTM1	142
19	59250742	59251831	1089	hom loss	3117	VSTM1	143
19	59249279	59251831	2552	hom loss	3160	VSTM1	142
19	59249279	59251831	2552	hom loss	3164	VSTM1	142

ES 2 989 209 T3

19	59250742	59251831	1089	hom loss	3277	VSTM1	143
20	17844577	17954650	110073	ganacia	3166	MGME1 OVOL2 SNORD17 SNX5	144
20	42706680	42711434	4754	het loss	3125	ADA	145
21	15234620	15312960	78340	ganacia	3009	NRIP 1	146
21	29643302	29647950	4648	het loss	3202	BACH1	147
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44634707	44641658	6951	ganacia	3205	TRPM2	149
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44637544	44657372	19828	ganacia	3185	TRPM2	152
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44634707	44641658	6951	ganacia	3205	TRPM2	149
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44637544	44657372	19828	ganacia	3185	TRPM2	152
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44643974	44657372	13398	het loss	3161	TRPM2	153
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44637544	44657372	19828	ganacia	3185	TRPM2	152
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44643974	44657372	13398	ganacia	3205	TRPM2	153
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44634707	44666832	32125	ganacia	3200	TRPM2	148
21	44660199	44681194	20995	ganacia	3205	TRPM2	154
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44637544	44669596	32052	ganacia	3127	TRPM2	151
21	44660199	44681194	20995	ganacia	3205	TRPM2	154
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44660199	44681194	20995	ganacia	3205	TRPM2	154
21	44634707	44671482	36775	ganacia	3279	TRPM2	150
21	44660199	44681194	20995	ganacia	3205	TRPM2	154
21	45348895	45354820	5925	het loss	3179	ADARB1	155
						APOBEC3A	
22	37689058	37715385	26327	ganacia	3169	APOBEC3A B	156

ES 2 989 209 T3

						APOBEC3B	
22	39257585	39261621	4036	het loss	3005	MKL1	157
22	40642402	40655210	12808	ganacia	3205	TNFRSF13C	158
22	40655820	40673250	17430	ganacia	3185		159
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205		160
22	40659633	40671866	12233	ganacia	3127		161
22	40655820	40673250	17430	ganacia	3185		159
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205		160
22	40659633	40671866	12233	ganacia	3127	CENPM	161
22	40655820	40673250	17430	ganacia	3185	CENPM	159
22	40663050	40668079	5029	ganacia	3190	CENPM	162
22	40663050	40668079	5029	ganacia	3202	CENPM	162
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205	CENPM	160
22	40659633	40671866	12233	ganacia	3127	CENPM	161
22	40655820	40673250	17430	ganacia	3185	CENPM	159
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205	CENPM	160
22	40655820	40673250	17430	ganacia	3185	CENPM	159
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205	CENPM	160
22	40655820	40675788	19968	ganacia	3205		160
23	232907	244684	11777	het loss	3007	PPP2R3B	163
23	7585301	7830994	245693	ganacia	3172		164
23	7585301	7830994	245693	ganacia	3172	VCX	164
23	7769323	7779354	10031	het loss	3132		165
23	6465033	8093113	1628080	het loss	3171		166
23	7769323	7779354	10031	het loss	3204		165
23	7585301	7830994	245693	ganacia	3172		164
23	7585301	7830994	245693	ganacia	3172		164
23	6465033	8093113	1628080	het loss	3171	MIR651	166
						PNPLA4	
23	7585301	7830994	245693	ganacia	3172	PNPLA4	164
23	48358646	48408854	50208	het loss	3009		167
23	64710574	64725828	15254	ganacia	3125		168
23	73083877	73086192	2315	hom loss	3193	JPX	169
23	73083877	73086192	2315	hom loss	3200	JPX	169
23	122337025	12234087 9	3854	hom loss	3125	GRIA3	170
23	148452844	14846188 9	9045	het loss	3163		171
23	148452844	14846188 9	9045	het loss	3205		171
23	148452844	14846188 9	9045	hom loss	3144		171
23	148452844	14846188 9	9045	hom loss	3193		171
23	149901706	14990426 5	2559	ganacia	3117	HMGB3	172
23	149901706	14990426 5	2559	ganacia	3118	HMGB3	172

La Tabla 1 enumera todas las CNV de interés, obtenidas como se describe en el texto, con la excepción de que, para cada entrada, se anotan las posiciones de inicio y parada de la CNV original, junto con el tamaño original de la CNV, el tipo (pérdida heterocigótica, pérdida o ganancia homocigótica), ID del Caso y anotación del gen (para la subregión de CNV NO CNV original). La última columna contiene números de SEQ ID. La numeración cromosómica estándar utilizada por los expertos en la materia se utiliza en la Tabla 1 para los cromosomas autosómicos (1-22) pero, por conveniencia con los métodos de análisis, el cromosoma X se designa en el presente documento como cromosoma conveniencia con los métodos de análisis, el cromosoma X se denomina como crm23 en el presente documento. Todas las coordenadas se basan en hg18.

5

10

Tabla 2: Subregiones de CNV de interés en este estudio

Crm	Inicio de la subregión de CNV	Parada de la subregión de CNV	Tamaño de la subregión de CNV	Tipo de CNV	ID del Caso de PML	Símbolo del Gen de RaiSeq	Superposición del exón	Casos de NVE	Casos de PML	FET	OR	No. de la subregión de CNV (SRNV)
1	1086119	1135772	49653	het loss	3009	MIR200A MIR200B MIR429 TNFRSF18 TFLL10	S	0	1	0.005115965	39.43	1
1	9634094	9635206	1112	hom loss	3009	PIK3CD	S	0	1	0.005115965	39.43	2
1	12018512	12032581	14069	ganancia	3203		N	0	1	0.005115965	39.43	3
1	19593401	19602807	9406	het loss	3203	CAPZB	N	0	1	0.005115965	39.43	4
1	21698753	21700243	1490	het loss	3161		N	0	1	0.005115965	39.43	5
1	24364786	24391166	26380	ganancia	3199	IFNLR1	S	0	1	0.005115965	39.43	6
1	28666669	28737671	71002	ganancia	3161	PHACTR4 RCC1 SNHG3	S	0	1	0.005115965	39.43	7
1	49372054	49380088	8034	het loss	3145	AGBL4	N	0	1	0.005115965	39.43	8
1	153816159	153827698	11539	het loss	3168		N	0	1	0.005115965	39.43	9
1	205607255	205610341	3086	ganancia	3007		N	0	1	0.005115965	39.43	10
1	215760485	215762451	1966	het loss	3117	GPATCH2	N	0	1	0.005115965	39.43	11
1	215866737	215869900	3163	het loss	3151	GPATCH2	N	0	1	0.005115965	39.43	12
2	10352668	10356083	3415	het loss	3007		N	0	1	0.005115965	39.43	13
2	24457024	24462631	5607	hom loss	3204		N	0	1	0.005115965	39.43	14
2	38468717	38471950	3233	het loss	3175		N	0	1	0.005115965	39.43	15
2	38516138	38524237	8099	het loss	3151		N	0	1	0.005115965	39.43	16
2	38726517	38731845	5328	het loss	3159		N	0	1	0.005115965	39.43	17
2	40620890	40624089	3199	het loss	3202		N	0	1	0.005115965	39.43	18
2	46631006	46643501	12495	ganancia	3145	RHOQ	N	0	1	0.005115965	39.43	19
2	55764753	55771586	6833	ganancia	3143	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	20
2	55764753	55771586	6833	ganancia	3193	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	21
2	55764753	55771586	6833	ganancia	3282	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	22
2	55771587	55772965	1378	ganancia	3143	PNPT1	N	2	3	0.003126725	20.33	23
2	55771587	55772965	1378	ganancia	3193	PNPT1	N	2	3	0.003126725	20.33	24
2	55771587	55772965	1378	ganancia	3282	PNPT1	N	2	3	0.003126725	20.33	25
2	55772966	55790559	17593	ganancia	3143	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	26
2	55772966	55790559	17593	ganancia	3193	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	27
2	55772966	55790559	17593	ganancia	3282	PNPT1	S	1	3	0.001318303	40.7	28
2	71190677	71191310	633	het loss	3175	MCEE	S	0	1	0.005115965	39.43	29
2	71191311	71198107	6796	het loss	3175	MCEE	N	1	2	0.014314826	26.77	30
2	71191311	71198107	6796	het loss	3204	MCEE	N	1	2	0.014314826	26.77	31
2	71198108	71200120	2012	het loss	3143	MCEE	N	2	5	3.02E-05	34.83	32
2	71198108	71200120	2012	het loss	3175	MCEE	N	2	5	3.02E-05	34.83	33
2	71198108	71200120	2012	het loss	3193	MCEE	N	2	5	3.02E-05	34.83	34
2	71198108	71200120	2012	het loss	3200	MCEE	N	2	5	3.02E-05	34.83	35
2	71198108	71200120	2012	het loss	3204	MCEE	N	2	5	3.02E-05	34.83	36
2	74827730	74913493	85763	ganancia	3118	HK2	S	0	1	0.005115965	39.43	37
2	105418748	105435274	16526	het loss	3193	FHL2	S	0	1	0.005115965	39.43	38
2	110182348	110210249	27901	ganancia	3174	MALL MIR4267 MIR4436B1 MIR4436B2	S	2	1	0.198831257	6.6	39
2	127823042	127828410	5368	het loss	3273		N	0	1	0.005115965	39.43	40
2	134911636	134914254	2618	het loss	3273	MGAT5	N	0	1	0.005115965	39.43	41
2	203005216	203019933	14717	het loss	3009	BMP2R2	N	2	2	0.02731135	13.37	42
2	203005216	203019933	14717	het loss	3192	BMP2R2	N	2	2	0.02731135	13.37	43
2	203005216	203019933	14717	hom loss	3152	BMP2R2	N	0	1	0.005115965	39.43	44
2	230212897	230216339	3442	het loss	3154	DNER	N	0	1	0.005115965	39.43	45
3	122979920	122994402	14482	ganancia	3202	IQCB1	S	0	1	0.005115965	39.43	46
4	26565071	26566345	1274	het loss	3010	STIM2	N	85	5	0.671895631	0.75	47
4	26565071	26566345	1274	het loss	3125	STIM2	N	85	5	0.671895631	0.75	48

ES 2 989 209 T3

4	26565071	26566345	1274	het loss	3168	STIM2	N	85	5	0.671895631	0.75	49
4	26565071	26566345	1274	het loss	3282	STIM2	N	85	5	0.671895631	0.75	50
4	26565071	26566345	1274	het loss	3284	STIM2	N	85	5	0.671895631	0.75	51
4	26565071	26566345	1274	hom loss	3273	STIM2	N	1	1	0.13732578	13.21	52
4	54838623	54873909	35286	ganancia	3153	PDGFRA	S	0	1	0.005115965	39.43	53
4	90791460	90843887	52427	ganancia	3168		N	0	1	0.005115965	39.43	54
4	90800863	90808258	7395	het loss	3009		N	0	2	0.005115965	66.59	55
4	90800863	90808258	7395	het loss	3284		N	0	2	0.005115965	66.59	56
5	45331278	45785151	453873	ganancia	3157	HCN1	S	0	1	0.005115965	39.43	57
5	49771219	49774457	3238	ganancia	3273	EMB	S	0	1	0.005115965	39.43	58
5	66619415	66636116	16701	ganancia	3010		N	0	1	0.005115965	39.43	59
5	78480194	78497296	17102	ganancia	3205		N	0	1	0.005115965	39.43	60
5	78497296	78500551	3255	ganancia	3132		N	0	2	0.005115965	66.59	61
5	78497296	78500551	3255	ganancia	3185		N	0	2	0.005115965	66.59	62
5	78500552	78521408	20856	ganancia	3132		N	0	3	2.49E-05	94.48	63
5	78500552	78521408	20856	ganancia	3185		N	0	3	2.49E-05	94.48	64
5	78500552	78521408	20856	ganancia	3205		N	0	3	2.49E-05	94.48	65
5	78521409	78526637	5228	ganancia	3132		N	0	2	0.005115965	66.59	66
5	78521409	78526637	5228	ganancia	3205		N	0	2	0.005115965	66.59	67
5	78526638	78531091	4453	ganancia	3132		N	0	1	0.005115965	39.43	68
5	83490494	83495169	4675	het loss	3204	EDIL3	N	0	1	0.005115965	39.43	69
5	133372071	133379727	7656	hom loss	3153		N	0	1	0.005115965	39.43	70
5	137836466	137843309	6843	hom loss	3279		N	1	1	0.13732578	13.21	71
5	150159466	150161037	1571	het loss	3117		N	15	4	0.040487703	3.62	72
5	150159466	150161037	1571	het loss	3180		N	15	4	0.040487703	3.62	73
5	150159466	150161037	1571	het loss	3199		N	15	4	0.040487703	3.62	74
5	150159466	150161037	1571	het loss	3278		N	15	4	0.040487703	3.62	75
5	150161038	150181399	20361	het loss	3117		N	14	4	0.033744017	3.88	76
5	150161038	150181399	20361	het loss	3180		N	14	4	0.033744017	3.88	77
5	150161038	150181399	20361	het loss	3199		N	14	4	0.033744017	3.88	78
5	150161038	150181399	20361	het loss	3278		N	14	4	0.033744017	3.88	79
5	150181400	150185189	3789	het loss	3117		N	13	4	0.027710312	4.18	80
5	150181400	150185189	3789	het loss	3180		N	13	4	0.027710312	4.18	81
5	150181400	150185189	3789	het loss	3199		N	13	4	0.027710312	4.18	82
5	150181400	150185189	3789	het loss	3278		N	13	4	0.027710312	4.18	83
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3009		N	6	7	8.59E-06	16.65	84
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3143		N	6	7	8.59E-06	16.65	85
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3152		N	6	7	8.59E-06	16.65	86
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3154		N	6	7	8.59E-06	16.65	87
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3193		N	6	7	8.59E-06	16.65	88
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3196		N	6	7	8.59E-06	16.65	89
5	150185190	150191626	6436	hom loss	3281		N	6	7	8.59E-06	16.65	90
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3009		N	6	7	8.59E-06	16.65	91
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3143		N	6	7	8.59E-06	16.65	92
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3152		N	6	7	8.59E-06	16.65	93
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3154		N	6	7	8.59E-06	16.65	94
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3193		N	6	7	8.59E-06	16.65	95
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3196		N	6	7	8.59E-06	16.65	96
5	150191627	150201145	9518	hom loss	3281		N	6	7	8.59E-06	16.65	97
5	150201146	150202601	1455	hom loss	3152		N	1	3	0.001318303	40.7	98
5	150201146	150202601	1455	hom loss	3154		N	1	3	0.001318303	40.7	99
5	150201146	150202601	1455	hom loss	3193		N	1	3	0.001318303	40.7	100
5	150202602	150204134	1532	het loss	3132		N	51	8	0.062987683	2.17	101
5	150202602	150204134	1532	het loss	3180		N	51	8	0.062987683	2.17	102
5	150202602	150204134	1532	het loss	3196		N	51	8	0.062987683	2.17	103
5	150202602	150204134	1532	het loss	3273		N	51	8	0.062987683	2.17	104
5	150202602	150204134	1532	het loss	3277		N	51	8	0.062987683	2.17	105
5	150202602	150204134	1532	het loss	3278		N	51	8	0.062987683	2.17	106
5	150202602	150204134	1532	het loss	3280		N	51	8	0.062987683	2.17	107
5	150202602	150204134	1532	het loss	3282		N	51	8	0.062987683	2.17	108
5	179590681	179626660	35979	het loss	3172	MAPK9	S	0	1	0.005115965	39.43	109
6	2882577	2947403	64826	het loss	3196	DKFZP686I15217 NQO2 SERPINB6	S	0	1	0.005115965	39.43	110
6	2964646	2966011	1365	het loss	3193	HTATSF1P2 NQO2	S	0	1	0.005115965	39.43	111
6	51766024	51773250	7226	het loss	3167	PKHD1	N	0	1	0.005115965	39.43	112

6	51952217	51953475	1258	ganancia	3127	PKHD1	N	0	1	0.005115965	39.43	113
6	51953476	51965723	12247	ganancia	3127	PKHD1	N	0	2	0.005115965	66.59	114
6	51953476	51965723	12247	ganancia	3205	PKHD1	N	0	2	0.005115965	66.59	115
6	51965724	51969378	3654	ganancia	3127	PKHD1	N	0	1	0.005115965	39.43	116
6	74396294	74398409	2115	het loss	3009	SLC17A5	N	0	2	0.005115965	66.59	117
6	74396294	74398409	2115	het loss	3160	SLC17A5	N	0	2	0.005115965	66.59	118
6	74398410	74404837	6427	het loss	3009	SLC17A5	S	0	1	0.005115965	39.43	119
6	86416979	86431527	14548	het loss	3197		N	0	1	0.005115965	39.43	120
6	91131823	91135670	3847	het loss	3171		N	0	1	0.005115965	39.43	121
6	107882367	107890605	8238	het loss	3201	PDSS2	S	0	1	0.005115965	39.43	122
6	166418511	166422386	3875	het loss	3125		N	11	10	3.49E-07	13.49	123
6	166418511	166422386	3875	het loss	3163		N	11	10	3.49E-07	13.49	124
6	166418511	166422386	3875	het loss	3192		N	11	10	3.49E-07	13.49	125
6	166418511	166422386	3875	het loss	3193		N	11	10	3.49E-07	13.49	126
6	166418511	166422386	3875	het loss	3194		N	11	10	3.49E-07	13.49	127
6	166418511	166422386	3875	het loss	3200		N	11	10	3.49E-07	13.49	128
6	166418511	166422386	3875	het loss	3205		N	11	10	3.49E-07	13.49	129
6	166418511	166422386	3875	het loss	3280		N	11	10	3.49E-07	13.49	130
6	166418511	166422386	3875	het loss	3281		N	11	10	3.49E-07	13.49	131
6	166418511	166422386	3875	het loss	3284		N	11	10	3.49E-07	13.49	132
6	166418511	166422386	3875	hom loss	3009		N	0	3	2.49E-05	94.48	133
6	166418511	166422386	3875	hom loss	3152		N	0	3	2.49E-05	94.48	134
6	166418511	166422386	3875	hom loss	3175		N	0	3	2.49E-05	94.48	135
7	65741238	65768682	27444	ganancia	3152	KCTD7	S	0	2	0.005115965	66.59	136
7	65741238	65768682	27444	ganancia	3202	KCTD7	S	0	2	0.005115965	66.59	137
7	157174966	157177843	2877	het loss	3009	PTPRN2	N	0	1	0.005115965	39.43	138
7	157425841	157496238	70397	ganancia	3189	PTPRN2	N	1	1	0.13732578	13.21	139
7	158000082	158007892	7810	het loss	3279	PTPRN2	N	1	1	0.13732578	13.21	140
7	158007893	158010672	2779	het loss	3279	PTPRN2	N	5	1	0.358539546	2.63	141
7	158010673	158024569	13896	het loss	3279	MIR595 PTPRN2	S	1	1	0.13732578	13.21	142
8	23103186	23125443	22257	het loss	3140	TNFRSF10A	S	0	1	0.005115965	39.43	143
8	39914488	39919594	5106	het loss	3126	IDO2	N	0	1	0.005115965	39.43	144
8	79905654	79910286	4632	het loss	3159		N	0	1	0.005115965	39.43	145
8	99790200	99799839	9639	het loss	3006	STK3	N	0	1	0.005115965	39.43	146
8	102049360	102064431	15071	het loss	3173		N	0	3	2.49E-05	94.48	147
8	102049360	102064431	15071	het loss	3175		N	0	3	2.49E-05	94.48	148
8	102049360	102064431	15071	het loss	3282		N	0	3	2.49E-05	94.48	149
9	571398	580721	9323	het loss	3006	KANK1	N	2	1	0.198831257	6.6	150
9	580722	584647	3925	het loss	3006	KANK1	N	3	3	0.005933668	13.54	151
9	580722	584647	3925	het loss	3200	KANK1	N	3	3	0.005933668	13.54	152
9	580722	584647	3925	het loss	3282	KANK1	N	3	3	0.005933668	13.54	153
9	584648	598488	13840	het loss	3200	KANK1	N	2	2	0.02731135	13.37	154
9	584648	598488	13840	het loss	3282	KANK1	N	2	2	0.02731135	13.37	155
9	634039	637589	3550	het loss	3273	KANK1	N	0	2	0.005115965	66.59	156
9	634039	637589	3550	het loss	3282	KANK1	N	0	2	0.005115965	66.59	157
9	74050088	74059447	9359	het loss	3165	GDA	S	0	1	0.005115965	39.43	158
9	93140394	93447826	307432	ganancia	3198	AUH MIR3163 MIR3910-1 MIR3910-2 NFIL3	S	0	1	0.005115965	39.43	159
9	118564159	118575633	11474	ganancia	3193	ASTN2	N	0	1	0.005115965	39.43	160
9	118657526	118664593	7067	het loss	3144	ASTN2	N	0	1	0.005115965	39.43	161
9	119220847	119233078	12231	ganancia	3005		N	0	1	0.005115965	39.43	162
10	899657	1071401	171744	ganancia	3161	GTPBP4 IDI2 IDI2-AS1 LARP4B	S	0	1	0.005115965	39.43	163
10	76217585	76411591	194006	ganancia	3179	KAT6B	S	0	1	0.005115965	39.43	164
10	116000069	116004388	4319	ganancia	3010	VWA2	S	0	1	0.005115965	39.43	165
11	14677012	14689025	12013	het loss	3199	PDE3B	N	0	1	0.005115965	39.43	166
11	34608313	34615878	7565	het loss	3117	EHF	S	0	1	0.005115965	39.43	167
11	62382087	62398462	16375	het loss	3205	SLC3A2	S	0	1	0.005115965	39.43	168
11	76631014	76643625	12611	het loss	3193	GDPD4	S	0	1	0.005115965	39.43	169
12	11616557	12114030	497473	het loss	3126	ETV6	S	0	1	0.005115965	39.43	170
12	12438904	12778142	339238	het loss	3126	APOLD1	S	0	1	0.005115965	39.43	171

ES 2 989 209 T3

						CDKN1B CREBL2 DUSP16 GPR19 LOH12CR1							
12	12968705	12971310	2605	ganancia	3127		N	0	1	0.005115965	39.43	172	
12	91845527	92201342	355815	het loss	3126	EAA1 LOC643339	S	0	1	0.005115965	39.43	173	
12	92215898	92567120	351222	het loss	3126	LOC643339 MRPL42 NUDT4 NUDT4P1 SOCS2 SOCS2-AS1 UBE2N	S	0	1	0.005115965	39.43	174	
12	92568362	93307172	738810	het loss	3126	CCDC41 CRADD PLXNC1	S	0	1	0.005115965	39.43	175	
12	111061085	111064486	3401	het loss	3004	TRAFD1	S	0	1	0.005115965	39.43	176	
13	40939924	41026908	86984	ganancia	3140	RGCC	S	0	1	0.005115965	39.43	177	
13	75006025	75016304	10279	ganancia	3009	COMMD6	S	0	2	0.005115965	66.59	178	
13	75006025	75016304	10279	ganancia	3152	COMMD6	S	0	2	0.005115965	66.59	179	
13	91811087	91814369	3282	het loss	3143	GPC5	N	1	1	0.13732578	13.21	180	
13	91811087	91811118	31	hom loss	3173	GPC5	N	0	1	0.005115965	39.43	181	
13	110754499	110778301	23802	ganancia	3006	ARHGGEF7 TEX29	S	0	1	0.005115965	39.43	182	
14	20021118	20055469	34351	ganancia	3205	RNASE10	S	0	1	0.005115965	39.43	183	
14	20426824	20481852	55028	hom loss	3200	ECRP RNASE3	S	0	1	0.005115965	39.43	184	
14	20430810	20458350	27540	het loss	3192	ECRP	S	3	1	0.256004559	4.39	185	
14	20458351	20481852	23501	het loss	3192		N	4	1	0.309147091	3.29	186	
14	20481853	20490129	8276	het loss	3192		N	1	1	0.13732578	13.21	187	
14	21096689	21105611	8922	het loss	3125		N	0	5	1.16E-07	152.56	188	
14	21096689	21105611	8922	het loss	3175		N	0	5	1.16E-07	152.56	189	
14	21096689	21105611	8922	het loss	3194		N	0	5	1.16E-07	152.56	190	
14	21096689	21105611	8922	het loss	3204		N	0	5	1.16E-07	152.56	191	
14	21096689	21105611	8922	het loss	3273		N	0	5	1.16E-07	152.56	192	
14	21120750	21125513	4763	ganancia	3143		N	1	2	0.014314826	26.77	193	
14	21120750	21125513	4763	ganancia	3173		N	1	2	0.014314826	26.77	194	
14	60901636	60909492	7856	het loss	3193	PRKCH	N	0	1	0.005115965	39.43	195	
14	60912874	60921269	8395	het loss	3174	PRKCH	N	0	1	0.005115965	39.43	196	
14	63937192	63944459	7267	ganancia	3205	MTHFD1	S	0	1	0.005115965	39.43	197	
14	95754535	95759056	4521	het loss	3009	BDKRB2	N	0	3	2.49E-05	94.48	198	
14	95754535	95759056	4521	het loss	3173	BDKRB2	N	0	3	2.49E-05	94.48	199	
14	95754535	95759056	4521	het loss	3202	BDKRB2	N	0	3	2.49E-05	94.48	200	
15	66065925	66082418	16493	het loss	3010		N	0	1	0.005115965	39.43	201	
15	70432627	70443017	10390	ganancia	3169	HEXA	S	0	1	0.005115965	39.43	202	
15	75096101	75101523	5422	ganancia	3200	PSTPIP1	S	0	1	0.005115965	39.43	203	
15	75101524	75105788	4264	ganancia	3132	PSTPIP1	S	0	2	0.005115965	66.59	204	
15	75101524	75105788	4264	ganancia	3200	PSTPIP1	S	0	2	0.005115965	66.59	205	
15	75105789	75109086	3297	ganancia	3127	PSTPIP1	S	0	5	1.16E-07	152.56	206	
15	75105789	75109086	3297	ganancia	3132	PSTPIP1	S	0	5	1.16E-07	152.56	207	
15	75105789	75109086	3297	ganancia	3199	PSTPIP1	S	0	5	1.16E-07	152.56	208	
15	75105789	75109086	3297	ganancia	3200	PSTPIP1	S	0	5	1.16E-07	152.56	209	
15	75105789	75109086	3297	ganancia	3279	PSTPIP1	S	0	5	1.16E-07	152.56	210	
15	75109087	75115806	6719	ganancia	3127	PSTPIP1	S	1	5	9.14E-06	69.72	211	
15	75109087	75115806	6719	ganancia	3132	PSTPIP1	S	1	5	9.14E-06	69.72	212	
15	75109087	75115806	6719	ganancia	3199	PSTPIP1	S	1	5	9.14E-06	69.72	213	
15	75109087	75115806	6719	ganancia	3200	PSTPIP1	S	1	5	9.14E-06	69.72	214	
15	75109087	75115806	6719	ganancia	3279	PSTPIP1	S	1	5	9.14E-06	69.72	215	
15	75115807	75117798	1991	ganancia	3200	PSTPIP1	S	1	1	0.13732578	13.21	216	
15	88999998	89016848	16850	het loss	3172		N	0	1	0.005115965	39.43	217	
16	6823677	6884976	61299	het loss	3126	RBFOX1	N	0	1	0.005115965	39.43	218	
16	6886815	6896330	9515	het loss	3126	RBFOX1	N	0	1	0.005115965	39.43	219	
16	6942078	6945539	3461	ganancia	3173	RBFOX1	N	1	3	0.001318303	40.7	220	
16	6942078	6945539	3461	ganancia	3175	RBFOX1	N	1	3	0.001318303	40.7	221	
16	6942078	6945539	3461	ganancia	3282	RBFOX1	N	1	3	0.001318303	40.7	222	

ES 2 989 209 T3

16	23844022	23848772	4750	het loss	3198	PRKCB	N	7	1	0.447101793	1.88	223
16	23892842	23893968	1126	ganancia	3199	PRKCB	N	0	1	0.005115965	39.43	224
16	23893969	23903495	9526	ganancia	3199	PRKCB	N	0	2	0.005115965	66.59	225
16	23893969	23903495	9526	ganancia	3205	PRKCB	N	0	2	0.005115965	66.59	226
16	23903496	23908248	4752	ganancia	3205	PRKCB	S	0	1	0.005115965	39.43	227
16	69047888	69050151	2263	ganancia	3174	FUK	N	0	2	0.005115965	66.59	228
16	69047888	69050151	2263	ganancia	3185	FUK	N	0	2	0.005115965	66.59	229
16	69052450	69081640	29190	het loss	3197	COG4 FUK	S	0	1	0.005115965	39.43	230
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3143	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	231
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3152	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	232
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3192	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	233
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3200	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	234
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3282	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	235
16	70653499	70665447	11948	ganancia	3284	HPR	S	0	6	1.16E-07	182.82	236
17	69341925	70202523	860598	ganancia	3183	BTBD17 C17orf77 CD300A CD300C CD300E CD300LB CD300LD CD300LF DNAI2 GPR142 GPRC5C KIF19 MGC16275 RAB37 RPL38 TTYH2	S	1	1	0.13732578	13.21	237
17	75608151	75611602	3451	het loss	3144	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	238
17	75608151	75611602	3451	het loss	3152	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	239
17	75608151	75611602	3451	het loss	3163	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	240
17	75608151	75611602	3451	het loss	3192	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	241
17	75608151	75611602	3451	het loss	3200	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	242
17	75608151	75611602	3451	het loss	3204	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	243
17	75608151	75611602	3451	het loss	3284	TBC1D16	N	1	7	5.37E-08	100.4	244
17	75608151	75611602	3451	hom loss	3009	TBC1D16	N	0	1	0.005115965	39.43	245
17	75611602	75615433	3831	hom loss	3175	TBC1D16	N	0	1	0.005115965	39.43	246
17	75611603	75615433	3830	het loss	3144	TBC1D16	N	1	4	0.000112689	55.01	247
17	75611603	75615433	3830	het loss	3152	TBC1D16	N	1	4	0.000112689	55.01	248
17	75611603	75615433	3830	het loss	3163	TBC1D16	N	1	4	0.000112689	55.01	249
17	75611603	75615433	3830	het loss	3200	TBC1D16	N	1	4	0.000112689	55.01	250
17	76241510	76247304	5794	ganancia	3205	RPTOR	N	0	1	0.005115965	39.43	251
17	76247305	76265683	18378	ganancia	3127	RPTOR	N	0	2	0.005115965	66.59	252
17	76247305	76265683	18378	ganancia	3205	RPTOR	N	0	2	0.005115965	66.59	253
17	76265684	76267844	2160	ganancia	3205	RPTOR	N	0	1	0.005115965	39.43	254
18	9985530	10125331	139801	ganancia	3175		N	0	1	0.005115965	39.43	255
18	12764095	12781985	17890	ganancia	3191	PTPN2	S	0	1	0.005115965	39.43	256
18	27026203	27029351	3148	het loss	3125		N	0	3	2.49E-05	94.48	257
18	27026203	27029351	3148	het loss	3143		N	0	3	2.49E-05	94.48	258
18	27026203	27029351	3148	het loss	3175		N	0	3	2.49E-05	94.48	259
18	42537949	42663605	125656	ganancia	3125	PIAS2 STSSIA5	S	0	1	0.005115965	39.43	260
18	46917195	46945018	27823	het loss	3161		N	0	1	0.005115965	39.43	261
18	59457622	59465699	8077	het loss	3145	SERPINB4	S	0	1	0.005115965	39.43	262
19	3270755	3291144	20389	ganancia	3205		N	0	1	0.005115965	39.43	263
19	46386511	46388364	1853	hom loss	3175		N	0	1	0.005115965	39.43	264
19	52496536	52501292	4756	ganancia	3124		N	0	1	0.005115965	39.43	265
19	55247874	55250186	2312	het loss	3163	FLJ26850	N	4	5	0.000161709	17.38	266
19	55247874	55250186	2312	het loss	3173	FLJ26850	N	4	5	0.000161709	17.38	267
19	55247874	55250186	2312	het loss	3192	FLJ26850	N	4	5	0.000161709	17.38	268
19	55247874	55250186	2312	het loss	3200	FLJ26850	N	4	5	0.000161709	17.38	269
19	55247874	55250186	2312	het loss	3280	FLJ26850	N	4	5	0.000161709	17.38	270
19	55250187	55252420	2233	het loss	3163	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	271
19	55250187	55252420	2233	het loss	3173	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	272

ES 2 989 209 T3

19	55250187	55252420	2233	het loss	3192	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	273
19	55250187	55252420	2233	het loss	3194	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	274
19	55250187	55252420	2233	het loss	3200	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	275
19	55250187	55252420	2233	het loss	3280	FLJ26850	N	4	6	1.80E-05	21.15	276
19	55250187	55252420	2233	hom loss	3175	FLJ26850	N	0	2	0.005115965	66.59	277
19	55250187	55252420	2233	hom loss	3202	FLJ26850	N	0	2	0.005115965	66.59	278
19	56964168	57308449	344281	ganancia	3155	FPR2 FPR3 ZNF350 ZNF432 ZNF577 ZNF613 ZNF614 ZNF615 ZNF649 ZNF841	S	3	2	0.043434433	8.91	279
19	56964168	57308449	344281	ganancia	3157	FPR2 FPR3 ZNF350 ZNF432 ZNF577 ZNF613 ZNF614 ZNF615 ZNF649 ZNF841	S	3	2	0.043434433	8.91	280
19	59016855	59023850	6995	het loss	3117	NLRP12	S	0	1	0.005115965	39.43	281
19	59249279	59250741	1462	hom loss	3160	VSTM1	N	37	2	1	0.7	282
19	59249279	59250741	1462	hom loss	3164	VSTM1	N	37	2	1	0.7	283
19	59250742	59251831	1089	hom loss	3117	VSTM1	N	38	4	0.533838399	1.39	284
19	59250742	59251831	1089	hom loss	3160	VSTM1	N	38	4	0.533838399	1.39	285
19	59250742	59251831	1089	hom loss	3164	VSTM1	N	38	4	0.533838399	1.39	286
19	59250742	59251831	1089	hom loss	3277	VSTM1	N	38	4	0.533838399	1.39	287
20	17844577	17954650	110073	ganancia	3166	MGME1 OVOL2 SNORD17 SNX5	S	0	1	0.005115965	39.43	288
20	42706680	42711434	4754	het loss	3125	ADA	N	0	1	0.005115965	39.43	289
21	15237071	15312960	75889	ganancia	3009	NRIP1	S	0	1	0.005115965	39.43	290
21	29643302	29647950	4648	het loss	3202	BACH1	S	0	1	0.005115965	39.43	291
21	44634707	44637543	2836	ganancia	3200	TRPM2	S	1	3	0.001318303	40.7	292
21	44634707	44637543	2836	ganancia	3205	TRPM2	S	1	3	0.001318303	40.7	293
21	44634707	44637543	2836	ganancia	3279	TRPM2	S	1	3	0.001318303	40.7	294
21	44637544	44641658	4114	ganancia	3127	TRPM2	S	1	5	9.14E-06	69.72	295
21	44637544	44641658	4114	ganancia	3185	TRPM2	S	1	5	9.14E-06	69.72	296
21	44637544	44641658	4114	ganancia	3200	TRPM2	S	1	5	9.14E-06	69.72	297
21	44637544	44641658	4114	ganancia	3205	TRPM2	S	1	5	9.14E-06	69.72	298
21	44637544	44641658	4114	ganancia	3279	TRPM2	S	1	5	9.14E-06	69.72	299
21	44641659	44643973	2314	ganancia	3127	TRPM2	S	1	4	0.00012689	55.01	300
21	44641659	44643973	2314	ganancia	3185	TRPM2	S	1	4	0.00012689	55.01	301
21	44641659	44643973	2314	ganancia	3200	TRPM2	S	1	4	0.00012689	55.01	302
21	44641659	44643973	2314	ganancia	3279	TRPM2	S	1	4	0.00012689	55.01	303
21	44643974	44657372	13398	het loss	3161	TRPM2	S	1	1	0.13732578	13.21	304
21	44643975	44657372	13397	ganancia	3127	TRPM2	S	0	5	1.16E-07	152.56	305
21	44643975	44657372	13397	ganancia	3185	TRPM2	S	0	5	1.16E-07	152.56	306
21	44643975	44657372	13397	ganancia	3200	TRPM2	S	0	5	1.16E-07	152.56	307
21	44643975	44657372	13397	ganancia	3205	TRPM2	S	0	5	1.16E-07	152.56	308
21	44643975	44657372	13397	ganancia	3279	TRPM2	S	0	5	1.16E-07	152.56	309
21	44657373	44660198	2825	ganancia	3127	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	310
21	44657373	44660198	2825	ganancia	3200	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	311
21	44657373	44660198	2825	ganancia	3279	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	312
21	44660199	44666832	6633	ganancia	3127	TRPM2	S	0	4	2.49E-05	123.12	313
21	44660199	44666832	6633	ganancia	3200	TRPM2	S	0	4	2.49E-05	123.12	314
21	44660199	44666832	6633	ganancia	3205	TRPM2	S	0	4	2.49E-05	123.12	315
21	44660199	44666832	6633	ganancia	3279	TRPM2	S	0	4	2.49E-05	123.12	316
21	44666833	44669596	2763	ganancia	3127	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	317
21	44666833	44669596	2763	ganancia	3205	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	318

ES 2 989 209 T3

21	44666833	44669596	2763	ganancia	3279	TRPM2	S	0	3	2.49E-05	94.48	319
21	44669597	44671482	1885	ganancia	3205	TRPM2	S	0	2	0.005115965	66.59	320
21	44669597	44671482	1885	ganancia	3279	TRPM2	S	0	2	0.005115965	66.59	321
21	44671483	44681194	9711	ganancia	3205	TRPM2	S	0	1	0.005115965	39.43	322
21	45348895	45354820	5925	het loss	3179	ADARBI	N	0	1	0.005115965	39.43	323
22	37689058	37715385	26327	ganancia	3169	APOBEC3A APOBEC3A B APOBEC3B	S	0	1	0.005115965	39.43	324
22	39257585	39261621	4036	het loss	3005	MKL1	N	0	1	0.005115965	39.43	325
22	40642402	40655210	12808	ganancia	3205	TNFRSF13C	S	0	1	0.005115965	39.43	326
22	40655820	40659632	3812	ganancia	3185		N	0	2	0.005115965	66.59	327
22	40655820	40659632	3812	ganancia	3205		N	0	2	0.005115965	66.59	328
22	40659633	40663049	3416	ganancia	3127		N	0	3	2.49E-05	94.48	329
22	40659633	40663049	3416	ganancia	3185		N	0	3	2.49E-05	94.48	330
22	40659633	40663049	3416	ganancia	3205		N	0	3	2.49E-05	94.48	331
22	40663050	40668079	5029	ganancia	3127	CENPM	S	0	5	1.16E-07	152.56	332
22	40663050	40668079	5029	ganancia	3185	CENPM	S	0	5	1.16E-07	152.56	333
22	40663050	40668079	5029	ganancia	3190	CENPM	S	0	5	1.16E-07	152.56	334
22	40663050	40668079	5029	ganancia	3202	CENPM	S	0	5	1.16E-07	152.56	335
22	40663050	40668079	5029	ganancia	3205	CENPM	S	0	5	1.16E-07	152.56	336
22	40668080	40671866	3786	ganancia	3127	CENPM	S	0	3	2.49E-05	94.48	337
22	40668080	40671866	3786	ganancia	3185	CENPM	S	0	3	2.49E-05	94.48	338
22	40668080	40671866	3786	ganancia	3205	CENPM	S	0	3	2.49E-05	94.48	339
22	40671867	40673250	1383	ganancia	3185	CENPM	S	0	2	0.005115965	66.59	340
22	40671867	40673250	1383	ganancia	3205	CENPM	S	0	2	0.005115965	66.59	341
22	40673251	40675788	2537	ganancia	3205		N	0	1	0.005115965	39.43	342
23	232907	234429	1522	het loss	3007	PPP2R3B	N	0	1	0.005115965	39.43	343
23	7585301	7769322	184021	ganancia	3172		N	5	1	0.358539546	2.63	344
23	7769323	7773949	4626	ganancia	3172	VCX	S	7	1	0.447101793	1.88	345
23	7773982	7779354	5372	het loss	3132		N	0	3	2.49E-05	94.48	346
23	7773982	7779354	5372	het loss	3171		N	0	3	2.49E-05	94.48	347
23	7773982	7779354	5372	het loss	3204		N	0	3	2.49E-05	94.48	348
23	7773982	7779353	5371	ganancia	3172		N	5	1	0.358539546	2.63	349
23	7779354	7815400	36046	ganancia	3172		N	6	1	0.404443314	2.19	350
23	7779355	8093113	313758	het loss	3171	MIR651 PNPLA4	S	0	1	0.005115965	39.43	351
23	7815401	7830994	15593	ganancia	3172	PNPLA4	S	7	1	0.447101793	1.88	352
23	48358646	48408854	50208	het loss	3009		N	0	1	0.005115965	39.43	353
23	64710574	64725828	15254	ganancia	3125		N	0	1	0.005115965	39.43	354
23	73083877	73086192	2315	hom loss	3193	JPX	N	1	2	0.014314826	26.77	355
23	73083877	73086192	2315	hom loss	3200	JPX	N	1	2	0.014314826	26.77	356
23	122337025	122340879	3854	hom loss	3125	GRIA3	N	0	1	0.005115965	39.43	357
23	148452844	148461889	9045	het loss	3163		N	7	2	0.129983268	3.8	358
23	148452844	148461889	9045	het loss	3205		N	7	2	0.129983268	3.8	359
23	148459108	148461889	2781	hom loss	3144		N	0	2	0.005115965	66.59	360
23	148459108	148461889	2781	hom loss	3193		N	0	2	0.005115965	66.59	361
23	149901706	149902701	995	ganancia	3117	HMGB3	S	0	2	0.005115965	66.59	362
23	149901706	149902701	995	ganancia	3118	HMGB3	S	0	2	0.005115965	66.59	363

La Tabla 2 es idéntica a la Tabla 1, con una serie de excepciones. En primer lugar, las coordenadas de CNV enumeradas se refieren a las subregiones de CNV reales que se encontraron únicas o significativamente diferentes entre la cohortes de enfermedad y normales, a diferencia de la Tabla 1, que enumera las CNV originales. En segundo lugar, una columna adicional detalla si las subregiones de interés de la CNV génica se superponen a un exón o no. Tercera y cuarta, 2 columnas adicionales detallan el número de casos normales y el número de casos de enfermedades que albergan la subregión de CNV relevante. Finalmente, 2 columnas informan la prueba exacta de 2 colas de Fisher (FET) y la razón de probabilidades (OR). La numeración cromosómica estándar utilizada por los expertos en la materia se utiliza en la Tabla 2 para los cromosomas autosómicos (1-22) pero, por conveniencia con los métodos de análisis, el cromosoma X se designa en el presente documento como crm23. Todas las coordenadas están en hg18.

Tabla 3: Una lista no redundante de genes enumerados en la Tabla 2

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
ADARB1	intrónica	104	Isoforma 1 de editasa 1 específica de ARN de doble cadena	Este gen codifica la enzima responsable de la edición de pre-ARNm de la subunidad B del receptor de glutamato mediante la desaminación específica de sitio de adenosinas. Los estudios en ratas encontraron que esta enzima actuó sobre sus propias moléculas de pre-ARNm para convertir un dinucleótido AA en un dinucleótido AI, lo que resultó en un nuevo sitio de empalme. El corte y empalme alternativo de este gen da como resultado varias variantes de transcripción, algunas de las cuales se han caracterizado por la presencia o ausencia de un inserto del casete ALU y una región terminal C corta o larga. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1), también conocida como ADAR2a-L1 o DRADA2a, carece del inserto del casete ALU y contiene la región terminal C larga, en comparación con la variante 2. La isoforma resultante (1), también conocida como bRED1-Short, carece de un segmento interno, en comparación con la isoforma 2. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. ##RefSeq-Atributos-INICIO## se somete a la edición de ARN :: PMID: 11717408, 12045112 ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: AB194370.1, U76420.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025085 [ECO:0000348]	2
AGBL4	intrónica	84871	carboxipeptidasa 6 citosólica	N/A	3

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
APOBEC3 A	exónica	200315	Enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3A isoforma a	Este gen es un miembro de la familia de genes de citidina desaminasa. Es uno de los siete genes relacionados o pseudogenes que se encuentran en un grupo, que se cree que es el resultado de la duplicación de genes, en el crm22. Los miembros del grupo codifican proteínas que están estructural y funcionalmente relacionadas con la citidina desaminasa APOBEC1 que edita el ARN de C por U. La proteína codificada por este gen carece de la actividad de unión al zinc de otros miembros de la familia. La proteína desempeña un papel en la inmunidad al restringir la transmisión de ADN extraño, tal como los virus. Un mecanismo de restricción de ADN extraño es la desaminación de citidinas de ADN de doble cadena extrañas a uridinas, lo que conduce a la degradación del ADN. Sin embargo, también se cree que intervienen otros mecanismos, ya que el efecto antiviral no depende de la actividad de la desaminasa. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, julio de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: U03891.2, BC126416.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025084 [ECO:0000348]	4

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
APOBEC3 AB	intrónica	100913187	Enzima probable de edición de ADN dC->dU APOBEC-3ª	<p>Este gen es un miembro de la familia de genes de citidina desaminasa. Es uno de los siete genes relacionados o pseudogenes que se encuentran en un grupo, que se cree que es el resultado de la duplicación de genes, en el crm22. Los miembros del grupo codifican proteínas que están estructural y funcionalmente relacionadas con la citidina desaminasa APOBEC1 que edita el ARN de C por U. La proteína codificada por este gen carece de la actividad de unión al zinc de otros miembros de la familia. La proteína desempeña un papel en la inmunidad al restringir la transmisión de ADN extraño, tal como los virus. Un mecanismo de restricción de ADN extraño es la desaminación de citidinas de ADN de doble cadena extrañas a uridinas, lo que conduce a la degradación del ADN. Sin embargo, también se cree que intervienen otros mecanismos, ya que el efecto antiviral no depende de la actividad de la desaminasa. La proteína codificada por este gen es la misma que la codificada por APOBEC3A; sin embargo, este gen es un gen híbrido que resulta de la eliminación de aproximadamente 29.5 kb de secuencia entre el gen APOBEC3A y el gen adyacente APOBEC3B. Los puntos de ruptura de la eliminación están dentro de los dos genes, por lo que se prevé que el híbrido de eliminación tenga el promotor y la región codificante de APOBEC3A, pero la UTR 3' de APOBEC3B. [proporcionado por RefSeq, julio de 2012].</p> <p>Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025084 [ECO:0000348]</p>	5

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
APOBEC3B	exónica	9582	Enzima de edición de ADN dC->dU APOBEC-3B isoforma a	Este gen es un miembro de la familia de genes de citidina desaminasa. Es uno de los siete genes relacionados o pseudogenes que se encuentran en un grupo, que se cree que es el resultado de la duplicación de genes, en el crm22. Los miembros del grupo codifican proteínas que están estructural y funcionalmente relacionadas con la citidina desaminasa APOBEC1 que edita el ARN de C por U. Se cree que las proteínas pueden ser enzimas que editan el ARN y tienen funciones en el crecimiento o el control del ciclo celular. Un gen híbrido resulta de la supresión de aproximadamente 29.5 kb de secuencia entre este gen, APOBEC3B, y el gen adyacente APOBEC3A. Los puntos de ruptura de la eliminación están dentro de los dos genes, por lo que se prevé que el alelo de la eliminación tenga el promotor y la región codificante de APOBEC3A, pero la UTR 3' de APOBEC3B. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, julio de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AY743217.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: muestra mixta/parcial admite ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	6
APOLD1	exónica	81575	Isoforma 1 de la proteína 1 que contiene el dominio de la apolipoproteína L	APOLD1 es una proteína de respuesta temprana de células endoteliales que puede desempeñar un papel en la regulación de la señalización de células endoteliales y la función vascular (Regard et al., 2004 [PubMed 15102925]). [suministrado por OMIM, diciembre de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Combinación de exones de transcripción :: BC042478.1, DR000985.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025086 [ECO:0000348]	7

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
ARHGEF7	exónica	8874	isoforma a del factor 7 de intercambio de nucleótidos rho guanina	Las Rho GTPasas juegan un papel fundamental en numerosos procesos celulares desencadenados por estímulos extracelulares que actúan a través de receptores acoplados a proteína G. La proteína codificada pertenece a una familia de proteínas citoplasmáticas que activan la familia de proteínas Rho de tipo Ras al intercambiar GDP unido por GTP. Forma un complejo con la pequeña proteína de unión a GTP Rac1 y recluta Rac1 en las arrugas de la membrana y en las adherencias focales. Esta proteína puede inducir el arrugamiento de la membrana. Se han descrito para este gen múltiples variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) difiere en la UTR 5', UTR 3', región de codificación y utiliza un codón de inicio secuencia abajo, en comparación con la variante 3. Ambas variantes 1 y 5 codifican la isoforma a, que tiene un terminal N más corto y un terminal C más largo y distinto, en comparación con la isoforma c. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: D63476.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	8
ASTN2	intrónica	23245	precursor de la isoforma a de astrotactina- 2	Este gen codifica una proteína que se expresa en el cerebro y puede funcionar en la migración neuronal, de acuerdo con los estudios funcionales del gen relacionado con el gen de la astrotactina 1 en humanos y ratones. Una eliminación en este locus se ha asociado con la esquizofrenia. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes proteínas para este locus. [proporcionado por RefSeq, mayo de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Combinación de exones de transcripción :: BC146756.1, AB014534.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025082 [ECO:0000348]	9

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
AUH	exónica	549	metilglutaconil-CoA hidratasa, precursor mitocondrial	<p>La metilglutaconil-CoA hidratasa, proteína mitocondrial, se une al elemento rico en AU (ARE), un elemento común que se encuentra en la UTR 3' del ARNm que decae rápidamente, tal como c-fos, c-myc y el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos. Los elementos ARE están involucrados en el direccionamiento del ARN para una rápida degradación y desadenilación. AUH también es homólogo a la enol-CoA hidratasa, una enzima involucrada en la degradación de ácidos grasos, y se ha demostrado que tiene actividad enzimática intrínseca de hidratasa. AUH es, por lo tanto, una quimera bifuncional entre la unión al ARN y la actividad enzimática metabólica. Se ha demostrado una posible localización subcelular en la mitocondria para el homólogo de ratón de esta proteína que comparte un 92 % de identidad con la proteína humana. Se ha sugerido que AUH puede tener un papel novedoso como una proteína de unión a AU localizada en la mitocondria. La AUH humana se expresa como una única especie de ARNm de 1.8 kb y se traduce como una proteína precursora de 40 kDa que posteriormente se procesa a una forma madura de 32 kDa. [proporcionado por RefSeq, mayo de 2010].</p> <p>Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. ##RefSeq-Atributos -INICIO## producto(s) génicos localizados en mitocondria:: informado por MitoCarta ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción:: X79888.1, AL533438.3 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]</p>	10

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
BACH1	exónica	571	Dominio BTB y homólogo 1 de CNC	Este gen codifica un factor de transcripción que pertenece al tipo cap'n'collar de la familia del factor de cremallera de leucina de región básica (CNC-bZip). La proteína codificada contiene dominios de complejo amplio, tramtrack, bric-a-brac/virus de la viruela y de dedo de zinc (BTB/POZ), que es atípico de los miembros de la familia CNC-bZip. Estos dominios BTB/POZ facilitan las interacciones proteína-proteína y la formación de homo y/o hetero-oligómeros. Cuando esta proteína codificada forma un heterodímero con MafK, funciona como un represor del elemento de reconocimiento de Maf (MARE) y se reprime la transcripción. Se han identificado múltiples variantes de transcripciones empalmadas alternativamente para este gen. [proporcionado por RefSeq, mayo de 2009]. Variante de transcripción: Esta variante (3), también denominada BACH1t, se diferencia en la UTR 5', región de codificación 3' y UTR 3' (comparada con la variante 1). Esta variante se representa como no codificante porque el uso del codón de inicio de la traducción más soportado en 5', como se usa en la variante 1, hace que la transcripción sea candidata para el decaimiento del ARNm mediado sin sentido (NMD). Esta transcripción representa la variante de empalme informada por Kanezaki et al., (PMID: 11069897). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025084, ERS025088 [ECO:0000350]	11
BDKRB2	intrónica	624	Receptor de bradiquinina B2	Este gen codifica un receptor de bradiquinina. El péptido bradiquinina de 9 aa provoca muchas respuestas que incluyen vasodilatación, edema, espasmo del músculo liso y estimulación de las fibras del dolor. Este receptor se asocia con proteínas G que estimulan un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio. Los codones de inicio alternativos dan como resultado dos isoformas de la proteína. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: DC369062.1, DC417219.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025090 [ECO:0000348]	12

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
BMPR2	intrónica	659	precursor tipo 2 del receptor de la proteína morfogenética ósea	Este gen codifica un miembro de la familia de receptores de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) de serina/treonina quinasa transmembrana. Los ligandos de este receptor son BMP, que son miembros de la superfamilia TGF-beta. Las BMP están implicadas en la formación de hueso endocondral y en la embriogénesis. Estas proteínas transducen sus señales a través de la formación de complejos heteroméricos de dos tipos diferentes de receptores de serina (treonina) quinasa: receptores de tipo I de aproximadamente 50-55 kD y receptores de tipo II de aproximadamente 70-80 kD. Los receptores de tipo II se unen a ligandos en ausencia de receptores de tipo I, pero requieren sus respectivos receptores de tipo I para la señalización, mientras que los receptores de tipo I requieren sus respectivos receptores de tipo II para la unión de ligandos. Las mutaciones en este gen se han asociado con hipertensión pulmonar primaria, tanto familiar como asociada a fenfluramina, y con enfermedad venoclusiva pulmonar. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC052985.2, AK292430.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	13
BTBD17	exónica	388419	precursor de la proteína 17 que contiene el dominio BTB/POZ	N/A	14
C17orf77	exónica	146723	precursor no caracterizado de la proteína C17orf77	N/A	15

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
CAPZB	intrónica	832	isoforma 1 de la subunidad beta de la proteína protectora de actina F	Este gen codifica la subunidad beta de la proteína de unión a actina con extremo de púas, que pertenece a la familia de proteínas de protección de actina F. La proteína de protección es una proteína de protección de actina heterodimérica que bloquea el ensamblaje y desensamblaje de los filamentos de actina en los extremos de los filamentos de crecimiento rápido (con púas) y funciona en la regulación de la dinámica de los filamentos de actina, así como en la estabilización de las longitudes de los filamentos de actina en las células musculares y no musculares. Un pseudogen de este gen se encuentra en el brazo largo del crm2. Se han encontrado múltiples variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, agosto de 2013]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma 1. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC107752.1, BM451686.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025088 [ECO:0000348]	16
CCDC41	exónica	51134	proteína centrosomal de 83 kDa	N/A	17
CD300A	exónica	11314	Precursor de la isoforma 1 de la molécula 8 similar a CMRF35	Este gen codifica un miembro de la familia de glicoproteínas CD300 de las proteínas de la superficie celular que se encuentran en los leucocitos implicados en las vías de señalización de la respuesta inmunitaria. Este gen está ubicado en el crm17 en un grupo con todos menos uno de los otros miembros de la familia. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, febrero de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa el transcrito más largo y codifica la proteína más larga (isoforma 1), también denominada IRC1a. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC032352.1, AL531420.3 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025083 [ECO:0000348]	18

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
CD300C	exónica	10871	Precursor de la molécula 6 similar a CMRF35	El antígeno CMRF35, que se identificó por reactividad con un anticuerpo monoclonal, está presente en monocitos, neutrófilos y algunos linfocitos T y B (Jackson et al., 1992 [PubMed 1349532]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: BC022279.1, BM922826.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025087 [ECO:0000348]	19
CD300E	exónica	342510	Precursor de la molécula 2 similar a CMRF35	Este gen codifica un miembro de la familia de glicoproteínas CD300 de proteínas de superficie celular expresadas en células mieloides. La proteína interactúa con la proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO y se cree que actúa como un receptor activador. [proporcionado por RefSeq, noviembre de 2012]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Un AUG en marco está ubicado 41 codones secuencia arriba del sitio de inicio de la traducción anotado, pero no se anota como un sitio de inicio ya que no se conserva y está en un contexto de secuencia de Kozak débil. ##RefSeq-Atributos-INICIO## CDS utiliza AUG secuencia abajo en el marco :: AUG secuencia abajo está asociado con la señal de localización del terminal N ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: AK303545.1, BX648376.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN:: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	20

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
CD300LB	exónica	124599	Precursor de la molécula 7 similar a CMRF35	CD300LB es un receptor activador no clásico de la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) expresado en células mieloides (Martínez-Barriocanal and Sayos, 2006 [PubMed 16920917]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Nota de CCDS: La región de codificación se actualizó para acortar el terminal N a uno que esté más respaldado por los datos de conservación disponibles y los miembros de la familia de parálogos. La actualización tiene un péptido señal en el terminal N predicho, que es consistente con el soporte funcional para la proteína (p. ej., PMID 16920917, 19359216). Combinación de exones de transcripción :: BC028091.1, AY359025.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348] ##RefSeq-Atributos-INICIO## CDS utiliza AUG secuencia abajo en marco :: AUG secuencia abajo está asociado con la señal de localización del terminal N ##RefSeq-Atributos-FIN##	21
CD300LD	exónica	100131439	Precursor de la molécula 4 similar a CMRF35	N/A	22
CD300LF	exónica	146722	Precursor de la molécula 1 similar a CMRF35	CD300LF es un receptor inhibitorio de la superfamilia de Ig expresado en células mieloides. Interviene en señales reguladoras negativas al reclutar SHP1 (PTPN6; MIM 176883) o SHIP (INPP5D; MIM 601582) (Sui et al., 2004 [PubMed 15184070]; Alvarez-Errico et al., 2004 [PubMed 15549731]).[suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Nota de secuencia: El transcrito y la proteína de RefSeq se derivaron de la secuencia genómica para hacer que la secuencia fuera coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de la transcripción se basaron en alineaciones. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF251706.1, AY358545.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084 [ECO:0000348]	23

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
CDKN1B	exónica	1027	inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina	Este gen codifica un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, que comparte una similitud limitada con el inhibidor de CDK CDKN1A/p21. La proteína codificada se une y previene la activación de los complejos de ciclina E-CDK2 o ciclina D-CDK4 y, por lo tanto, controla la progresión del ciclo celular en G1. La degradación de esta proteína, que se desencadena por su fosforilación dependiente de CDK y la subsiguiente ubiquitinación por complejos SCF, es necesaria para la transición celular del estado de reposo al proliferativo. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC001971.1, AY004255.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	24
CENPM	exónica	79019	isoforma a de la proteína M del centrómero	El centrómero es un dominio de cromatina especializado, presente durante todo el ciclo celular, que actúa como una plataforma sobre la que se produce el ensamblaje transitorio del cinetocoro durante la mitosis. Todos los centrómeros activos se caracterizan por la presencia de largas series de nucleosomas en los que CENPA (MIM 117139) reemplaza a la histona H3 (véase MIM 601128). CENPM es un factor adicional requerido para el ensamblaje del centrómero (Foltz et al., 2006 [PubMed 16622419]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC000705.2, BC007495.2 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025085, ERS025088 [ECO:0000348]	25

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
COG4	exónica	25839	isoforma 1 de la subunidad 4 del complejo de Golgi oligomérico conservado	La proteína codificada por este gen es un componente de un complejo proteico oligomérico involucrado en la estructura y función del aparato de Golgi. Los defectos en este gen pueden ser una causa del trastorno congénito de la glicosilación tipo Iij. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, agosto de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Combinación de exones de transcripción :: BC072438.1, AK022874.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	26
COMMD6	exónica	170622	isoforma a de la proteína 6 que contiene el dominio COMM	COMMD6 pertenece a una familia de proteínas inhibitoras de NF-kappa-B (véase RELA; MIM 164014) caracterizadas por la presencia de un dominio COMM (véase COMMD1; MIM 607238) (de Bie et al., 2006 [PubMed 16573520]). [suministrado por OMIM, marzo de 2009]. Combinación de exones de transcripción :: HY028175.1, DW440523.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025088 [ECO:0000348]	27
CRADD	exónica	8738	proteína CRADD que contiene el dominio de muerte	La proteína codificada por este gen es una proteína que contiene un dominio de muerte (CARD/DD) y se ha demostrado que induce la apoptosis celular. A través de su dominio CARD, esta proteína interactúa con la caspasa 2/ICH1 y, por lo tanto, recluta la caspasa 2/ICH1 para el complejo de transducción de señales de muerte celular que incluye el receptor del factor 1 de necrosis tumoral (TNFR1A), quinasa RIPK1/RIP y muchas otras proteínas que contienen el dominio CARD. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BX480215.1, BC017042.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025083 [ECO:0000348]	28

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
CREBL2	exónica	1389	Proteína tipo 2 de unión elemento al elemento sensible a cAMP	Se identificó la proteína tipo 2 de unión al elemento sensible a cAMP (CREBL2) en una búsqueda para encontrar genes en una región comúnmente eliminada en el crm12p13 flanqueada por genes ETV6 y CDKN1B, frecuentemente asociados con neoplasias malignas hematopoyéticas, así como cánceres de mama, de pulmón de células no pequeñas y de ovario. CREBL2 comparte una identidad del 41 % con la proteína de unión a CRE (CREB) en una región larga de 48 bases que codifica el dominio bZip de CREB. El dominio bZip consta de unos 30 aminoácidos ricos en residuos básicos implicados en la unión al ADN, seguido de un motivo de cremallera de leucina implicado en la dimerización de proteínas. Esto sugiere que CREBL2 codifica una proteína con capacidades de unión al ADN. La aparición de la eliminación de CREBL2 en la malignidad sugiere que CREBL2 puede actuar como un gen supresor de tumores. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: BC106052.1, AF039081.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	29
DNAI2	exónica	64446	Cadena 2 intermedia de dineína, isoforma 1 axonemal	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de la cadena intermedia de dineína y forma parte del complejo de dineína de los cilios respiratorios y los flagelos espermáticos. Las mutaciones en este gen están asociadas con la discinesia ciliar primaria tipo 9. Alternativamente, se han observado para este gen variantes de transcripciones empalmadas que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, marzo de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Combinación de exones de transcripción :: AF250288.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN: una sola muestra admite todos los intrones ERS025085 [ECO:0000348] ##RefSeq-Atributos-INICIO## Candidato de NMD :: traducción inferida de la conservación ##RefSeq-Atributos-FIN##	30
DNER	intrónica	92737	precursor del receptor relacionado con el factor de crecimiento epidérmico tipo delta y Notch	N/A	31

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
DUSP16	exónica	80824	proteína fosfatasa 16 de doble especificidad	Este gen codifica una proteína quinasa fosfatasa activada por mitógeno que es miembro de la subfamilia de proteína fosfatasa de especificidad dual. Estas fosfatasas inactivan sus quinasas objetivo desfosforilando los residuos de fosfoserina/treonina y fosfotirosina. La proteína codificada regula específicamente las vías de la quinasa del terminal amino de c-Jun (JNK) y de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). [proporcionado por RefSeq, mayo de 2010]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF506796.1, AB052156.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	32
ECRP	exónica	643332	N/A	N/A	33
EDIL3	intrónica	10085	Repetición similar a EGF y precursor de isoforma 1 de proteína 3 que contiene dominio similar a discoidina I	La proteína codificada por este gen es un ligando de integrina. Desempeña un papel importante en la mediación de la angiogénesis y puede ser importante en la remodelación y el desarrollo de la pared de los vasos. También influye en el comportamiento de las células endoteliales. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC030828.1, U70312.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	34
EEA1	exónica	8411	antígeno 1 endosómico temprano	N/A	35

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
EHF	ambas	26298	Precursor de la isoforma 1 del factor homólogo de ETS	Este gen codifica una proteína que pertenece a una subfamilia de factores de transcripción ETS caracterizada por expresión epitelial específica (ESE). La proteína codificada actúa como un represor transcripcional y puede estar involucrada en la diferenciación epitelial y la carcinogénesis. Se han encontrado tres variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, junio de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AK310867.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025086 [ECO:0000348]	36
EMB	exónica	133418	precursor de embigina	Este gen codifica una glicoproteína transmembrana que es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La proteína codificada puede estar involucrada en el crecimiento y desarrollo celular al mediar en las interacciones entre la célula y la matriz extracelular. Un pseudogen de este gen se encuentra en el crm1. [proporcionado por RefSeq, enero de 2009]. Combinación de exones de transcripción :: BC059398.1, AK300860.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	37

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
ETV6	exónica	2120	factor de transcripción ETV6	Este gen codifica un factor de transcripción de la familia ETS. El producto de este gen contiene dos dominios funcionales: un dominio puntiagudo en el terminal N (PNT) que participa en las interacciones proteína-proteína consigo mismo y con otras proteínas, y un dominio de unión al ADN del terminal C. Los estudios de eliminación de genes en ratones sugieren que se requiere para la hematopoyesis y el mantenimiento de la red vascular en desarrollo. Se sabe que este gen está implicado en un gran número de reordenamientos cromosómicos asociados con la leucemia y el fibrosarcoma congénito. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC043399.1, U11732.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	38
FHL2	exónica	2274	cuatro y medio dominios LIM proteína 2	Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas solo de cuatro y medio LIM. Los miembros de la familia contienen dos dominios con dedos de zinc altamente conservados, dispuestos en tándem, con cuatro cisteínas altamente conservadas que se unen a un átomo de zinc en cada dedo de zinc. Se cree que esta proteína tiene un papel en el ensamblaje de las membranas extracelulares. Además, este gen está subregulado durante la transformación de mioblastos normales en células de rhabdomyosarcoma y la proteína codificada puede funcionar como enlace entre la presenilina-2 y una vía de señalización intracelular. Se han identificado múltiples variantes empalmadas alternativamente, que codifican la misma proteína. [proporcionado por RefSeq, agosto de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) difiere en la UTR 5' respecto a la variante 2. Las variantes 1, 2, 4 y 5 codifican la misma isoforma. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. ##RefSeq-Atributos-INICIO## CDS usa AUG en marco secuencia abajo :: falta de evidencia para el uso de AUG secuencia arriba ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: BC093049.1, AL523628.3 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	39
FLJ26850	intrónica	400710	N/A	N/A	40

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
FPR2	exónica	2358	receptor 2 del péptido N-formilo	N/A	41
FPR3	exónica	2359	receptor 3 del péptido N-formilo	N/A	42
FUK	ambas	197258	L-fucosa quinasa	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de quinzas GHMP (galacto-, homoserina, mevalonato y fosfomevalonato) y cataliza la fosforilación de L-fucosa para formar 1-fosfato de beta-L-fucosa. Esta enzima cataliza la primera etapa en la utilización de L-fucosa libre en la síntesis de glicoproteínas y glicolípidos. La L-fucosa puede ser importante en la mediación de una serie de interacciones célula-célula, tal como el reconocimiento de antígenos de grupos sanguíneos, la inflamación y la metástasis. Si bien pueden existir varias variantes de transcripción para este gen, hasta la fecha se ha descrito la naturaleza completa de solo una. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AJ441184.1, BC032542.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	43
GDA	exónica	9615	isoforma a de guanina desaminasa	Este gen codifica una enzima responsable de la desaminación hidrolítica de la guanina. Los estudios en ortólogos de ratas sugieren que este gen juega un papel en el ensamblaje de los microtúbulos. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, noviembre de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (a). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025082, ERS025083 [ECO:0000350]	44
PIBD4	exónica	220032	Proteína 4 que contiene el dominio de glicerofosfodiester fosfodiesterasa	N/A	45
GPATCH2	intrónica	55105	Proteína 2 que contiene el dominio del parche G	N/A	46

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
GPC5	intrónica	2262	precursor de glipicano-5	Los proteoglicanos de sulfato de heparano de la superficie celular están compuestos por un núcleo de proteína asociado a la membrana sustituido con un número variable de cadenas de sulfato de heparano. Los miembros de la familia de proteoglicanos de membrana integral relacionados con glipicanos (GRIPS) contienen una proteína central anclada a la membrana citoplasmática a través de un enlace glicosil fosfatidilinositol. Estas proteínas pueden desempeñar un papel en el control de la división celular y la regulación del crecimiento. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC030584.1, BC039730.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025082, ERS025083 [ECO:0000350]	47
GPR19	exónica	2842	probable receptor acoplado a proteína G 19	N/A	48
GPR142	exónica	350383	probable receptor acoplado a proteína G 142	GPR142 es un miembro de la familia de rodopsina de receptores acoplados a proteína G (GPR) (Fredriksson et al., 2003 [PubMed 14623098]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AB196530.1, AY288421.1 [ECO:0000332]	49
GPRC5C	exónica	55890	Isoforma a del miembro C del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G	La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G tipo 3. Los miembros de esta superfamilia se caracterizan por una firma del motivo de 7 dominios transmembrana. Se desconoce la función específica de esta proteína; sin embargo, esta proteína puede mediar los efectos celulares del ácido retinoico en la cascada de transducción de señales de la proteína G. Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Combinación de exones de transcripción :: BC110848.1, AK131210.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025083 [ECO:0000348]	50

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
GRIA3	intrónica	2892	precursor de la isoforma 1 del receptor de glutamato 3	<p>Los receptores de glutamato son los receptores neurotransmisores excitatorios predominantes en el cerebro de los mamíferos y se activan en una variedad de procesos neurofisiológicos normales. Estos receptores son complejos proteicos heteroméricos compuestos por múltiples subunidades, dispuestos para formar canales iónicos controlados por ligandos. La clasificación de los receptores de glutamato se basa en su activación por diferentes agonistas farmacológicos. La subunidad codificada por este gen pertenece a una familia de receptores de glutamato sensibles a AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato), y está sujeta a edición de ARN (AGA->GGA; R-> G). El empalme alternativo en este lugar da como resultado diferentes isoformas, que pueden variar en sus propiedades de transducción de señales. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: esta variante (1) codifica la isoforma 1 (también conocida como isoforma invertida). La edición de ARN (AGA->GGA) cambia Arg775Gly. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltase el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. ##RefSeq-Atributos-INICIO## se somete a la edición de ARN :: PMID: 10688364, 7992055 ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: U10301.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN: una sola muestra admite todos los intrones ERS025082, ERS025084 [ECO:0000348]</p>	51

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
GTPBP4	exónica	23560	proteína 1 de unión a GTP nucleolar	Las proteínas de unión a GTP son GTPasas y funcionan como interruptores moleculares que pueden alternar entre dos estados: activo, cuando se une a GTP, e inactivo, cuando se une a GDP. 'Activo' en este contexto generalmente significa que la molécula actúa como una señal para desencadenar otros eventos en la célula. Cuando un ligando extracelular se une a un receptor ligado a proteína G, el receptor cambia su conformación y activa las proteínas G triméricas que se asocian con él haciendo que expulsen su GDP y lo reemplacen con GTP. El interruptor se apaga cuando la proteína G hidroliza su propio GTP unido, convirtiéndolo nuevamente en GDP. Pero antes de que eso ocurra, la proteína activa tiene la oportunidad de difundirse lejos del receptor y entregar su mensaje durante un período prolongado a su objetivo secuencia abajo. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AK001552.1, AK222861.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	52
HCN1	exónica	348980	Canal 1 dependiente de nucleótidos cíclicos activados por iones de hiperpolarización de potasio/sodio	La proteína de membrana codificada por este gen es un canal de cationes activado por hiperpolarización que contribuye a las corrientes de marcapasos nativas en el corazón y las neuronas. La proteína codificada puede homodimerizarse o heterodimerizarse con otras subunidades formadoras de poros para formar un canal de potasio. Este canal puede actuar como un receptor de sabores amargos. [proporcionado por RefSeq, octubre de 2011]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción:: AF488549.1, AF064876.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	53

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
HEXA	exónica	3073	subunidad alfa de la preproteína beta-hexosaminidasa	Este gen codifica la subunidad alfa de la enzima lisosomal beta-hexosaminidasa que, junto con la proteína activadora del cofactor GM2, cataliza la degradación del gangliósido GM2 y otras moléculas que contienen N-acetilhexosaminas terminales. La beta-hexosaminidasa se compone de dos subunidades, alfa y beta, que están codificadas por genes separados. Ambas subunidades alfa y beta de beta-hexosaminidasa son miembros de la familia 20 de glicosil hidrolasas. Las mutaciones en los genes de las subunidades alfa o beta conducen a una acumulación del gangliósido GM2 en las neuronas y trastornos neurodegenerativos denominados gangliosidosis GM2. Las mutaciones del gen de la subunidad alfa conducen a la enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 tipo I). [proporcionado por RefSeq, julio de 2009]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripción porque no había ninguna transcripción única disponible para la longitud completa del gen. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: M13520.1, CR627386.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	54
HK2	exónica	3099	hexoquinasa-2	Las hexoquinasas fosforilan la glucosa para producir glucosa-6-fosfato, la primera etapa en la mayoría de las vías del metabolismo de la glucosa. Este gen codifica la hexoquinasa 2, la forma predominante que se encuentra en el músculo esquelético. Se localiza en la membrana externa de las mitocondrias. La expresión de este gen responde a la insulina y los estudios en ratas sugieren que está implicado en el aumento de la tasa de glucólisis que se observa en las células cancerosas de rápido crecimiento. [proporcionado por RefSeq, abril de 2009]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC064369.1, AF148513.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025083, ERS025084 [ECO:0000348]	55

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
HMGB3	exónica	3149	proteína B3 del grupo de alta movilidad	HMGB3 pertenece a la superfamilia de proteínas del grupo de alta movilidad (HMG). Al igual que HMG1 (MIM 163905) y HMG2 (MIM 163906), HMGB3 contiene dominios de caja HMG que se unen al ADN y se clasifica en la subfamilia de caja HMG. Se cree que los miembros de la subfamilia de la caja HMG desempeñan un papel fundamental en la replicación del ADN, el ensamblaje y la transcripción del nucleosoma (Wilke et al., 1997 [PubMed 9370291]; Nemeth et al., 2006 [PubMed 16945912]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: Y10043.1, BG176733.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	56
HPR	exónica	3250	precursor de la proteína relacionada con la haptoglobina	Este gen codifica una proteína relacionada con la haptoglobina que se une a la hemoglobina con tanta eficacia como la haptoglobina. A diferencia de la haptoglobina, la concentración plasmática de esta proteína no se ve afectada en pacientes con anemia de células falciformes y hemólisis intravascular extensa, lo que sugiere una diferencia en la unión entre la haptoglobina-hemoglobina y los complejos de proteína-hemoglobina relacionados con la haptoglobina al CD163, el receptor eliminador de hemoglobina. Esta proteína también puede ser un predictor clínicamente importante de la recurrencia del cáncer de mama. [proporcionado por RefSeq, octubre de 2011]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: CB147217.1, CB122261.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	57
HTATSF1P 2	exónica	401233	N/A	N/A	58
IDI2	exónica	91734	isopentenil-difosfato Delta-isomerasa 2	N/A	59
IDI2-AS1	exónica	55853	N/A	N/A	60

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
IDO2	intrónica	169355	indolamina 2,3-dioxigenasa 2	<p>Junto con las enzimas codificadas por los genes INDO (MIM 147435) y TDO2 (MIM 191070), la enzima codificada por el gen INDOL 1 metaboliza el triptófano en la vía de la quinurenina (Ball et al., 2007 [PubMed 17499941]). [suministrado por OMIM, febrero de 2011]. Nota de secuencia: La transcripción UTR 3' de RefSeq se derivó de la secuencia genómica para que la secuencia fuera coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas se basaron en alineaciones de transcripción.</p>	61
IFNLR1	exónica	163702	precursor de la isoforma 1 del receptor 1 de interferón lambda	<p>La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de receptores de citoquinas de clase II. Esta proteína forma un complejo receptor con el receptor de interleuquina 10, beta (IL10RB). Se ha demostrado que el complejo del receptor interactúa con tres citoquinas estrechamente relacionadas, que incluyen la interleuquina 28A (IL28A), la interleuquina 28B (IL28B) y la interleuquina 29 (IL29). La expresión de las tres citoquinas puede ser inducida por infección viral. Se ha encontrado que las células que sobreexpresan esta proteína tienen respuestas mejoradas a IL28A e IL29, pero una respuesta disminuida a IL28B. Se han informado tres variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican isoformas distintas. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa el transcrito más largo y codifica la proteína más larga (isoforma 1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF439325.1, AK160364.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084 [ECO:0000348]</p>	62

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
IQCB1	exónica	9657	Isoforma a de la proteína 1 que contiene el motivo de unión a calmodulina IQ	Este gen codifica una proteína nefrocistina que interactúa con la calmodulina y la proteína reguladora GTPasa de la retinitis pigmentosa. La proteína codificada tiene una región enrollada central y dos dominios IQ de unión a calmodulina. Se localiza en los cilios primarios de las células epiteliales renales y en los cilios de conexión de las células fotorreceptoras. Se cree que la proteína desempeña un papel en la función ciliar. Los defectos en este gen dan como resultado el síndrome de Senior-Loken tipo 5. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. [proporcionado por RefSeq, noviembre de 2009]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (a). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: D25278.1, AY714228.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	63
JPX	intrónica	554203		JPX es un ARN no codificante de proteínas transcrito de un gen dentro del centro de inactivación de X (XIC; MIM 314670) que parece participar en la inactivación del cromosoma X (Tian et al., 2010 [PubMed 21029862]). [suministrado por OMIM, febrero de 2011]. Combinación de exones de transcripción :: BC071776.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	64

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
KANK1	intrónica	23189	Isoforma a de la proteína 1 que contiene el dominio de repetición de anquirina y el motivo KN	<p>La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de proteínas Kank, que contiene múltiples dominios repetidos de anquirina. Este miembro de la familia funciona en la formación del citoesqueleto al regular la polimerización de actina. Este gen es un supresor tumoral candidato para el carcinoma de células renales. Las mutaciones en este gen causan parálisis cerebral espástica tetrapléjica tipo 2, un trastorno del desarrollo del sistema nervioso central. Una translocación t(5;9) da como resultado la fusión del gen beta del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRB) en el cromosoma 5 con este gen en una neoplasia mieloproliferativa que presenta trombocitemia grave. El empalme alternativo de este gen da como resultado múltiples variantes de transcripción. Se ha identificado un pseudogen relacionado en el crm20. [proporcionado por RefSeq, marzo de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más corta pero codifica la isoforma más larga (a, también conocida como Kank-L). Las variantes 1, 3 y 4 codifican la isoforma a. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AL833161.1, AK292989.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025085 [ECO:0000348]</p>	65

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
KAT6B	exónica	23522	isoforma 1 de la histona acetiltransferasa KAT6B	<p>La proteína codificada por este gen es una histona acetiltransferasa y componente del complejo proteico MOZ/MORF. Además de su actividad acetiltransferasa, la proteína codificada tiene actividad de activación transcripcional en su extremo terminal N y actividad de represión transcripcional en su extremo terminal C. Esta proteína es necesaria para la activación transcripcional dependiente de RUNX2 y podría estar involucrada en el desarrollo del cerebro. Se han encontrado mutaciones en pacientes con síndrome genitopatelar. Una translocación de este gen y el gen CREBBP da como resultado leucemias mieloides agudas. Se han encontrado tres variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, marzo de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF217500.1, BC150618.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025083, ERS025084 [ECO:0000348]</p>	66
KCTD7	exónica	154881	isoforma 1 de la proteína KCTD7 que contiene el dominio BTB/POZ	<p>Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas que contienen el dominio de tetramerización del canal de potasio. Los miembros de la familia se identifican sobre una base estructural y contienen un dominio del amino similar al dominio T1 presente en el canal de potasio controlado por voltaje. Las mutaciones en este gen se han asociado con la epilepsia mioclónica progresiva 3. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. [proporcionado por RefSeq, enero de 2011]. Variante de transcripción: esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Combinación de exones de transcripción :: AK056631.1, BU902852.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025083 [ECO:0000348]</p>	67

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
KIF19	exónica	124602	proteína KIF19 similar a la quinesina	N/A	68
LARP4B	exónica	23185	proteína 4B relacionada con la	Este gen codifica un miembro de una familia de proteínas conservada evolutivamente implicada en el metabolismo y la traducción del ARN. Los miembros de esta familia se caracterizan por la presencia de un motivo La, que a menudo se encuentra junto a uno o más motivos de reconocimiento de ARN (RRM). Juntos, los dos motivos constituyen la región funcional de la proteína y permiten su interacción con el sustrato de ARN. Esta familia de proteínas se divide en cinco subfamilias: las proteínas La genuinas y cuatro subfamilias de proteínas relacionadas con La (LARP). La proteína codificada por este gen pertenece a la subfamilia 4 de LARP. Es una proteína citoplasmática que puede desempeñar un papel estimulante en la traducción. [proporcionado por RefSeq, octubre de 2012]. Nota de secuencia: este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Combinación de exones de CDS :: BC152443.1, D86971.2 [ECO:0000331] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025088 [ECO:0000350]	69
LOC643339	exónica	643339	N/A	N/A	70
LOH12CR1	exónica	118426	pérdida de heterocigosidad proteína de la región 1 cromosómica 12	N/A	71
MALL	exónica	7851	Proteína similar a MAL	Este gen codifica un elemento de la maquinaria para el tráfico mediado por raft en células endoteliales. La proteína codificada, un miembro de la familia de proteolípidos MAL, se localiza predominantemente en rafts de membranas enriquecidas con glicolípidos y colesterol (GMS). Interactúa con la caveolina 1. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AK125647.1, AK056616.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	72

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MAPK9	exónica	5601	isoforma alfa1 de la proteína quinasa 9 activada por mitógeno	<p>La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de las MAP quinasas. Las MAP quinasas actúan como un punto de integración para múltiples señales bioquímicas y están involucradas en una amplia variedad de procesos celulares tales como la proliferación, diferenciación, regulación de la transcripción y desarrollo. Esta quinasa se dirige a factores de transcripción específicos y, por lo tanto, media la expresión génica inmediata-temprana en respuesta a varios estímulos celulares. Está más estrechamente relacionada con MAPK8, las cuales están involucrados en la apoptosis inducida por radiación UV, que se cree que está relacionada con la vía de muerte celular mediada por el citocromo c. Este gen y MAPK8 también se conocen como quinasas c-Jun del terminal N. Esta quinasa bloquea la ubiquitinación del supresor de tumores p53 y, por lo tanto, aumenta la estabilidad de p53 en células no estresadas. Los estudios de la contraparte de ratón de este gen sugieren un papel clave en la diferenciación de células T. Se han informado varias variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican distintas isoformas. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2008]. Variante de transcripción: esta variante (JNK2-a1) utiliza un sitio de empalme aceptor diferente en el último exón de codificación en comparación con la variante de transcripción JNK2-a2, lo que da como resultado un cambio de marco y una isoforma más corta (JNK2 alfa1) con un terminal C diferente, en comparación con la isoforma JNK2 alfa2. La variante JNK2-a1 difiere de la variante JNK2-b1 en el uso de un exón de codificación interno alternativo de la misma longitud. Por lo tanto, la isoforma JNK2 alfa1 tiene la misma longitud que la isoforma JNK2 beta1, con algunas diferencias en aa en un segmento interno de proteína. Nota de secuencia: este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y transcripciones porque no había ninguna transcripción única disponible para la longitud completa del gen. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de CDS :: U34821.1 [ECO:0000331] Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]</p>	73

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MCEE	ambas	84693	Metilmaloni1-CoA epimerasa, precursor mitocondrial	El producto de este gen cataliza la interconversión de D y L-metilmaloni1-CoA durante la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada, ácidos grasos de cadena impar y otros metabolitos. Las mutaciones en este gen dan como resultado una deficiencia de metilmaloni1-CoA epimerasa, que se presenta como aciduria metilmalónica de leve a moderada. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: BC020825.1, BG567074.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	74
MGAT5	intrónica	4249	alfa-1,6-manosilglico proteína 6-beta-N-acetilglucosa miniltransferasa A	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de las glicosiltransferasas. Cataliza la adición de beta-1,6-N-acetilglucosamina a la manosa ligada a alfa de los oligosacáridos ligados a N biantenarios presentes en las glicoproteínas recién sintetizadas. Es una de las enzimas más importantes involucradas en la regulación de la biosíntesis de oligosacáridos glicoproteicos. Las alteraciones de los oligosacáridos en las glicoproteínas de la superficie celular provocan cambios significativos en el comportamiento adhesivo o migratorio de una célula. El aumento de la actividad de esta enzima se ha correlacionado con la progresión de las neoplasias malignas invasivas. [proporcionado por RefSeq, octubre de 2011]. Nota de secuencia: este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: D17716.1, AF113921.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	75
MGC16275	exónica	85001	N/A	N/A	76
MGME1	exónica	92667	exonucleasa 1 de mantenimiento del genoma mitocondrial	N/A	77

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR200A	exónica	406983		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el tallo-bucle predicho de microARN. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha. Nota de publicación: este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales.</p>	78

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR200B	exónica	406984		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el tallo-bucle predicho de microARN. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha. Nota de publicación: este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales.</p>	79

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR429	exónica	554210		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltense el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales.</p>	80

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR595	exónica	693180		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	81

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR651	exónica	723779		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	82

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR3163	exónica	100423029		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	83

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR3910-1	exónica	100500821		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	84

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR3910-2	exónica	100500902		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	85

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR4267	exónica	100422994		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	86

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR4436B 1	exónica	1006161 23		<p>Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.</p>	87

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MIR4436B 2	exónica	1008470 33		Los microARN (miARN) son ARN no codificantes cortos (20-24 nt) que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica en organismos multicelulares al afectar tanto la estabilidad como la traducción de los ARNm. Los miARN se transcriben mediante la ARN polimerasa II como parte de las transcripciones primarias protegidas y poliadeniladas (pri-miARN) que pueden codificar o no codificar proteínas. La transcripción primaria es escindida por la enzima ribonucleasa III de Drosha para producir un miARN precursor de tallo-bucle de aproximadamente 70 nt (pre-miARN), que es escindido aún más por la ribonucleasa citoplasmática Dicer para generar los productos estrella de miARN maduro y de miARN antisentido (miARN*). El miARN maduro se incorpora a un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), que reconoce los ARNm objetivo a través del emparejamiento imperfecto de bases con el miARN y, por lo general, da como resultado la inhibición de la traducción o la desestabilización del ARNm objetivo. El RefSeq representa el bucle de microARN predicho. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Nota de secuencia: Este registro representa un tallo-bucle predicho de microARN de acuerdo con lo definido por miRBase. Algunas secuencias en los extremos 5' y 3' pueden no estar incluidas en el miARN precursor intermedio producido por la escisión de Drosha.	88
MKL1	intrónica	57591	proteína 1 similar a MKL/miocardina	La proteína codificada por este gen interactúa con el factor de transcripción miocárdica, un regulador clave de la diferenciación de las células del músculo liso. La proteína codificada es predominantemente nuclear y puede ayudar a transducir señales del citoesqueleto al núcleo. Este gen está involucrado en un evento de translocación específico que crea una fusión de este gen y el gen de la proteína 15 con motivo de unión al ARN. Esta translocación se ha asociado con la leucemia megacariocítica aguda. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AB037859.2, AJ297258.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	89

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MRPL42	exónica	28977	Proteína L42 ribosomal 39S, precursor mitocondrial	<p>Las proteínas ribosómicas mitocondriales de mamíferos están codificadas por genes nucleares y ayudan en la síntesis de proteínas dentro de la mitocondria. Los ribosomas mitocondriales (mitorribosomas) constan de una pequeña subunidad 28S y una gran subunidad 39S. Tienen una composición estimada de proteína a ARNr del 75 % en comparación con los ribosomas procarióticos, donde esta proporción se invierte. Otra diferencia entre los mitorribosomas de mamíferos y los ribosomas procarióticos es que estos últimos contienen un ARNr 5S. Entre las diferentes especies, las proteínas que componen el mitorribosoma difieren mucho en la secuencia y, a veces, en las propiedades bioquímicas, lo que impide el fácil reconocimiento por homología de secuencia. Este gen codifica una proteína identificada como perteneciente a las subunidades 28S y 39S. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. Los pseudogenes correspondientes a este gen se encuentran en los cromosomas 4q, 6p, 6q, 7p y 15q. [proporcionado por RefSeq, mayo de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la proteína soportada. Ambas variantes 1 y 2 codifican la misma proteína. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. ##RefSeq-Atributos-INICIO## producto(s) génicos localizados en mito. :: informado por MitoCarta ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: AK000285.1, AF151038.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]</p>	90

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
MTHFD1	exónica	4522	C-1-tetrahidrofolato sintasa, citoplasmática	Este gen codifica una proteína que posee tres actividades enzimáticas distintas, 5,10-metilentetrahidrofolato deshidrogenasa, 5,10-metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa y 10-formiltetrahidrofolato sintetasa. Cada una de estas actividades cataliza una de tres reacciones secuenciales en la interconversión de derivados de tetrahidrofolato de 1 carbono, que son sustratos para la síntesis de metionina, timidilato y purina de novo. Las actividades enzimáticas trifuncionales son conferidas por dos dominios principales, una porción amino terminal que contiene las actividades deshidrogenasa y ciclohidrolasa y un dominio sintetasa más grande. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. ##RefSeq-Atributos-INITIO## CDS utiliza AUG en marco secuencia abajo :: evidencia experimental (PMID:3053686) ##RefSeq-Atributos-FIN## Combinación de exones de transcripción :: BC050420.1, J04031.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	91
NFIL3	exónica	4783	proteína regulada por el factor nuclear interleuquina-3	La expresión de interleuquina-3 (IL3; MIM 147740) está restringida a células T activadas, células asesinas naturales (NK) y líneas de mastocitos. El inicio de la transcripción depende de la capacidad activadora de factores proteicos específicos, tales como NFIL3, que se unen a las regiones reguladoras del gen, generalmente secuencia arriba del sitio de inicio de la transcripción (Zhang et al., 1995 [PubMed 7565758]). [suministrado por OMIM, febrero de 2009]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: S79880.1, U26173.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	92

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
NLRP12	exónica	91662	isoforma 2 de la proteína 12 que contiene los dominios NACHT, LRR y PYD	Este gen codifica un miembro de la familia CATERPILLER de proteínas citoplasmáticas. La proteína codificada, que contiene un dominio de pirina del terminal N, un dominio NACHT, un dominio asociado a NACHT y una región repetida rica en leucina en el terminal C, funciona como un factor atenuante de la inflamación al suprimir las respuestas inflamatorias en los monocitos activados. Las mutaciones en este gen causan el síndrome autoinflamatorio familiar por frío tipo 2. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. [proporcionado por RefSeq, marzo de 2013]. Variante de transcripción: Esta variante (2) utiliza un sitio de empalme alternativo en la región de codificación central, en comparación con la variante 3, lo que da como resultado una isoforma (2) que es 1 aa más corta que la isoforma 3. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AY095146.1, BC028069.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025089 [ECO:0000348]	93
NQO2	exónica	4835	ribosildihidro nicotinamida deshidrogenasa [quinona]	NQO2 (EC 1.10.99.2) es una flavoproteína que cataliza la reducción de 2 electrones de varias quinonas, tintes redox y la vitamina K menadiona. NQO2 utiliza predominantemente ribósido de dihidronicotinamida (NRH) como donante de electrones (resumido por Wu et al., 1997 [PubMed 9367528]). [suministrado por OMIM, julio de 2010]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: J02888.1, AK311746.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	94

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
NRIP 1	exónica	8204	proteína 1 que interactúa con el receptor nuclear	La proteína 1 que interactúa con el receptor nuclear (NRIP1) es una proteína nuclear que interactúa específicamente con el dominio de activación AF2 dependiente de hormonas de los receptores nucleares. También conocida como RIP140, esta proteína modula la actividad transcripcional del receptor de estrógeno. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de secuencia: El transcrito y la proteína de RefSeq se derivaron del transcrito y la secuencia genómica para que la secuencia fuera coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. La extensión de esta transcripción RefSeq está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AK289786.1, DA230125.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025098 [ECO:0000348]	95
NUDT4	exónica	11163	isoforma alfa de la difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 2	La proteína codificada por este gen regula el recambio de polifosfatos de difosfoinositol. El recambio de estos polifosfatos de difosfoinositol de alta energía representa una actividad de cambio molecular con importantes consecuencias regulatorias. El cambio molecular por polifosfatos de difosfoinositol puede contribuir a regular el tráfico intracelular. Se han descrito varias variantes de transcripciones empalmadas alternativamente, pero no se ha determinado la naturaleza completa de algunas variantes. Las isoformas DIPP2alpha y DIPP2beta se distinguen entre sí únicamente porque DIPP2beta posee un aminoácido adicional debido al deslizamiento del límite de intrones en el empalme alternativo. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma predominante (alfa). Combinación de exones de transcripción :: AF191651.1, AF191650.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	96
NUDT4P1	exónica	440672	N/A	N/A	97
OVOL2	exónica	58495	factor de transcripción Ovo tipo 2	N/A	98
PDE3B	intrónica	5140	3',5'-fosfodiesterasa B cíclica inhibida por Cgmp	N/A	99

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PDGFRA	exónica	5156	precursor del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas	Este gen codifica un receptor de tirosina quinasa de superficie celular para miembros de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas. Estos factores de crecimiento son mitógenos para células de origen mesenquimatoso. La identidad del factor de crecimiento unido a un monómero receptor determina si el receptor funcional es un homodímero o un heterodímero, compuesto por polipéptidos alfa y beta del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los estudios sugieren que este gen juega un papel en el desarrollo de órganos, la cicatrización de heridas y la progresión del tumor. Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome hipereosinofílico idiopático, tumores estromales gastrointestinales somáticos y familiares y una variedad de otros cánceres. [proporcionado por RefSeq, marzo de 2012]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y transcripciones porque no había ningún transcrito único disponible para la longitud completa del gen. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción y datos ortólogos. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: M21574.1, M22734.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025084 [ECO:0000348]	100
PDSS2	exónica	57107	subunidad 2 de decaprenil-difosfato sintasa	La proteína codificada por este gen es una enzima que sintetiza la cadena lateral de prenilo de la coenzima Q, o ubiquinona, uno de los elementos clave en la cadena respiratoria. El producto del gen cataliza la formación de todos los pirofosfatos de trans-poliprenilo a partir de difosfato de isopentilo en el ensamblaje de cadenas laterales de poliisoprenoides, la primera etapa en la biosíntesis de la coenzima Q. Los defectos en este gen son una causa de la deficiencia de coenzima Q10. [proporcionado por RefSeq, octubre de 2009]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC039906.1, AF254956.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	101

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PHATR4	exónica	65979	isoforma 1 del regulador 4 de fosfatasa y actina	<p>Este gen codifica un miembro de la familia de reguladores de fosfatasa y actina (PHACTR). Se ha demostrado que otros miembros de la familia PHACTR inhiben la actividad de la proteína fosfatasa 1 (PP1), y se ha demostrado que el homólogo de este gen en el ratón interactúa con la actina y la PP1. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga pero codifica la isoforma más corta (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Combinación de exones de transcripción :: CR749449.1, BC029266.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN:: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025087 [ECO:0000348]</p>	102

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PIAS2	exónica	9063	isoforma alfa de la proteína ligasa PIAS2 SUMO-E3	<p>Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas inhibidoras de STAT activado (PIAS). Las proteínas PIAS funcionan como ligasas SUMO E3 y desempeñan funciones importantes en muchos procesos celulares al mediar en la sumoilación de proteínas objetivo. Alternativamente, se han observado para este gen variantes de transcripciones empalmadas que codifican múltiples isoformas. Las isoformas de la proteína codificada mejoran la sumoilación de proteínas objetivo específicas, incluida la proteína supresora de tumores p53, c-Jun y el receptor de andrógenos. Un pseudogen de este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 4. El símbolo MIZ 1 también se ha asociado con ZBTB 17, que es un gen diferente ubicado en el crm1. [proporcionado por RefSeq, agosto de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (alfa) utiliza un exón de codificación 3' alternativo, en comparación con la variante beta, lo que da como resultado una isoforma más corta (alfa) que tiene un terminal C único en comparación con la isoforma beta. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC015190.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025088 [ECO:0000348]</p>	103

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PIK3CD	exónica	5293	isoforma delta de la subunidad catalítica fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa	Las fosfoinositidas 3-quinosas (PI3K) fosforilan los lípidos del inositol y están implicadas en la respuesta inmunitaria. La proteína codificada por este gen es una PI3K de clase I que se encuentra principalmente en los leucocitos. Al igual que otras PI3K de clase I (p110-alfa, p110-beta y p 110-gamma), la proteína codificada se une a las proteínas adaptadoras p85 y a RAS unido a GTP. Sin embargo, a diferencia de las otras PI3K de clase I, esta proteína se fosforila a sí misma, no a la proteína p85. [proporcionado por RefSeq, julio de 2010]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: U86453.1, Y10055.2 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025089 [ECO:0000348]	104
PKHD1	intrónica	5314	precursor de la isoforma 1 de fibrocistina	Se prevé que la proteína codificada por este gen tenga un solo dominio transmembrana (TM) y múltiples copias de un dominio de factor de transcripción de plexina similar a inmunoglobulina. El empalme alternativo da como resultado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas. Se han descrito otras transcripciones empalmadas alternativamente, pero no se han determinado las secuencias de longitud completa. Se predice que varias de estas transcripciones codificarán productos truncados que carecen de la TM y pueden secretarse. Las mutaciones en este gen causan la poliquistosis renal autosómica recesiva, también conocida como poliquistosis renal y hepática-1. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga de esta proteína. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AY074797.1, AF480064.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025084, ERS025085 [ECO:0000350]	105

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PLXNC1	exónica	10154	Plexina C1	Este gen codifica un miembro de la familia de las plexinas. Las plexinas son receptores transmembrana para las semaforinas, una gran familia de proteínas que regulan la orientación de los axones, la motilidad y migración celular y la respuesta inmunitaria. La proteína codificada y su ligando regulan la adhesión de los melanocitos, y las semaforinas virales pueden modular la respuesta inmunitaria al unirse a este receptor. La proteína codificada puede ser una proteína supresora de tumores para el melanoma. Alternativamente, se han observado variantes de transcripción empalmadas para este gen. [proporcionado por RefSeq, enero de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (2) carece de múltiples exones 5' pero contiene un exón 5' alternativo, en comparación con la variante 1. Esta variante se representa como no codificante debido a la presencia de un ORF secuencia arriba que se prevé que interfiere con la traducción del ORF en el marco más largo. La traducción del ORF secuencia arriba convierte al transcrito en un candidato para la descomposición del ARNm mediado sin sentido (NMD). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	106
PNPLA4	exónica	8228	Precursor de la isoforma 1 de la proteína 4 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina	Este gen codifica un miembro de la familia de fosfolipasas de tipo patatina. La enzima codificada tiene actividades tanto de triacilglicerol lipasa como de transacilasa y puede estar implicada en la homeostasis de los triglicéridos de los adipocitos. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. Un pseudogen de este gen se encuentra en el cromosoma Y. [proporcionado por RefSeq, febrero de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Las variantes 1 y 2 codifican la misma isoforma (1). Nota de secuencia: El transcrito y la proteína de RefSeq se derivaron del transcrito y la secuencia genómica para que la secuencia fuera coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Combinación de exones de transcripción :: U03886.1, AK289888.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025091, ERS025098 [ECO:0000348]	107

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PNPT1	ambas	87178	polirribonucleótido nucleotidil-transferasa 1, precursor mitocondrial	<p>La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de polinucleótidos fosforilasa conservada evolutivamente compuesta por exorribonucleasas 3' a 5' dependientes de fosfato implicadas en el procesamiento y la degradación del ARN. Esta enzima se localiza predominantemente en el espacio intermembrana mitocondrial y participa en la importación de ARN a las mitocondrias. Las mutaciones en este gen se han asociado con la deficiencia combinada de fosforilación oxidativa 13 y la sordera no sindrómica autosómica recesiva 70. Los pseudogenes relacionados se encuentran en los cromosomas 3 y 7. [proporcionado por RefSeq, diciembre de 2012]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC053660.1, AJ458465.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350] ##RefSeq-Atributos-INICIO## producto(s) génicos localizados en mito. :: PMID: 12798676; informado por MitoCarta ##RefSeq-Atributos-FIN##</p>	108
PPP2R3B	intrónica	28227	subunidad beta de la subunidad reguladora B" de la proteína serina/treonina-fosfatasa 2A	<p>La proteína fosfatasa 2 (anteriormente llamada tipo 2A) es una de las cuatro fosfatasas Ser/Thr principales y está implicada en el control negativo del crecimiento y la división celular. Las holoenzimas de proteína fosfatasa 2 son proteínas heterotriméricas compuestas por una subunidad estructural A, una subunidad catalítica C y una subunidad reguladora B. La subunidad reguladora está codificada por un conjunto diverso de genes que se han agrupado en las familias B/PR55, B/PR61, y B"/PR72. Estas diferentes subunidades reguladoras confieren distintas especificidades enzimáticas y localizaciones intracelulares a la holoenzima. El producto de este gen pertenece a la familia B". La familia B" se ha dividido además en subfamilias. El producto de este gen pertenece a la subfamilia beta de la subunidad reguladora B". [proporcionado por RefSeq, abril de 2010]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Combinación de exones de transcripción :: BK000521.1, BC063429.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084 [ECO:0000348]</p>	109

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PRKCB	ambas	5579	proteína quinasa C tipo beta isoforma 1	<p>La proteína quinasa C (PKC) es una familia de proteínas quinasas específicas de serina y treonina que pueden ser activadas por calcio y diacilglicerol como segundo mensajero. Los miembros de la familia PKC fosforilan una amplia variedad de objetivos proteicos y se sabe que participan en diversas vías de señalización celular. Los miembros de la familia PKC también sirven como receptores principales para los ésteres de forbol, una clase de promotores de tumores. Cada miembro de la familia PKC tiene un perfil de expresión específico y se cree que desempeña un papel distinto en las células. La proteína codificada por este gen es uno de los miembros de la familia PKC. Se ha informado que esta proteína quinasa está involucrada en muchas funciones celulares diferentes, tales como la activación de las células B, la inducción de la apoptosis, la proliferación de células endoteliales y la absorción intestinal de azúcar. Los estudios en ratones también sugieren que esta quinasa también puede regular las funciones neuronales y correlacionar el comportamiento de conflicto inducido por el miedo después del estrés. Alternativamente, se han informado variantes de transcripciones empalmadas que codifican distintas isoformas. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) utiliza una unión de empalme alternativa en el extremo 5' del último exón en comparación con la variante 2. La isoforma resultante (1) tiene un terminal C distinto y más corto en comparación con la isoforma 2. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y transcripciones porque no había ningún transcrito único disponible para la longitud completa del gen. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: X06318.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025082, ERS025084 [ECO:0000348]</p>	110

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PRKCH	intrónica	5583	proteína quinasa C tipo eta	<p>La proteína quinasa C (PKC) es una familia de proteínas quinasas específicas de serina y treonina que pueden activarse con calcio y el segundo mensajero diacilglicerol. Los miembros de la familia PKC fosforilan una amplia variedad de objetivos proteicos y se sabe que participan en diversas vías de señalización celular. Los miembros de la familia PKC también sirven como receptores principales para los ésteres de forbol, una clase de promotores de tumores. Cada miembro de la familia PKC tiene un perfil de expresión específico y se cree que desempeña un papel distinto en las células. La proteína codificada por este gen es uno de los miembros de la familia PKC. Es una proteína quinasa independiente del calcio y dependiente de fosfolípidos. Se expresa predominantemente en tejidos epiteliales y se ha demostrado que reside específicamente en el núcleo celular. Esta proteína quinasa puede regular la diferenciación de los queratinocitos mediante la activación de la cascada de proteína quinasa activada por MAP quinasa MAPK13 (p38delta) que se dirige a la proteína alfa que se une a CCAAT/potenciador (CEBPA). También se encuentra que media la activación de la transcripción del gen de la transglutaminasa 1 (TGM1). [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC037268.1, AK290183.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025083 [ECO:0000348]</p>	111

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PSTPIP1	exónica	9051	proteína 1 que interactúa con prolina-serina-treonina fosfatasa	La proteína codificada por este gen se une a la cola citoplásmica de CD2, un efector de la activación y adhesión de las células T, lo que afecta negativamente la activación de las células T desencadenada por CD2. La proteína codificada parece ser una proteína estructural y un regulador del citoesqueleto de actina. También se ha demostrado que se une a ABL1, PTPN18, WAS, CD2AP y PTPN12. Las mutaciones en este gen son una causa del síndrome de PAPA. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC008602.1, U94778.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	112
PTPN2	exónica	5771	isoforma 1 no receptora tipo 2 de la proteína tirosina fosfatasa	La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP). Los miembros de la familia PTP comparten un motivo catalítico altamente conservado, que es esencial para la actividad catalítica. Se sabe que las PTP son moléculas de señalización que regulan una variedad de procesos celulares, incluido el crecimiento celular, la diferenciación, el ciclo mitótico y la transformación oncogénica. Se informó que el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proteína adaptadora She eran sustratos de esta PTP, lo que sugería las funciones en la señalización celular mediada por el factor de crecimiento. Se han encontrado múltiples variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican diferentes isoformas. Se han informado dos pseudogenes altamente relacionados pero distintivamente procesados que se localizan en los cromosomas 1 y 13, respectivamente. [proporcionado por RefSeq, mayo de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: M25393.1, AK292570.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	113

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
PTPRN2	intrónica	5799	precursor de la isoforma 1 de la proteína tirosina fosfatasa N2 de tipo receptor	La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP). Se sabe que las PTP son moléculas de señalización que regulan una variedad de procesos celulares, incluido el crecimiento celular, la diferenciación, el ciclo mitótico y la transformación oncogénica. Esta PTP posee una región extracelular, una única región transmembrana y un único dominio catalítico intracelular y, por tanto, representa una PTP de tipo receptor. El dominio catalítico de esta PTP está más estrechamente relacionado con PTPRN/IA-2beta. Se ha descubierto que tanto esta PTP como la PTPRN son los principales autoantígenos asociados con la diabetes mellitus insulino dependiente. Se han informado tres variantes de transcripción empalmadas alternativamente de este gen, que codifican proteínas distintas. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: U66702.1, AF007555.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	114
RAB37	exónica	326624	isoforma 2 de la proteína Rab-37 relacionada con ras	Las proteínas Rab son GTPasas de bajo peso molecular que son reguladoras críticas del tráfico entre vesículas. Para obtener información adicional sobre las proteínas Rab, véase MIM 179508. [suministradas por OMIM, abril de 2006]. Variante de transcripción: Esta variante (2) representa el uso de un promotor alternativo, UTR 5' y un codón de inicio alternativo, e incluye un exón de codificación alternativo, en comparación con la variante 3. La isoforma resultante (2) tiene un extremo N distinto y más largo, en comparación con la isoforma 3. Combinación de exones de transcripción :: AK098068.1, BX332255.2 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	115

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
RBFOX1	intrónica	54715	isoforma 1 homóloga 1 de la proteína fox-1 de unión a ARN	La familia Fox-1 de proteínas de unión a ARN se conserva evolutivamente y regula el empalme alternativo específico de tejido en los metazoos. Fox-1 reconoce un tramo (U)GCAUG en exones regulados o en intrones flanqueantes. La proteína se une al terminal C de ataxina-2 y puede contribuir a la patología restringida de la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). La ataxina-2 es el producto del gen SCA2 que causa enfermedades neurodegenerativas familiares. Fox-1 y ataxina-2 están localizados en la red trans-Golgi. Se han encontrado para este gen varias variantes de transcripciones empalmadas alternativamente que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, noviembre de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1), también conocida como gamma, codifica la isoforma más larga (1). Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y transcripciones porque no había ninguna transcripción disponible para la longitud completa del gen. La extensión de esta transcripción está respaldada por alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF229057.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025083, ERS025099 [ECO:0000348]	116
RCC1	exónica	1104	N/A	N/A	117

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
RGCC	exónica	28984	regulador del ciclo celular de RGCC	Se cree que este gen regula la progresión del ciclo celular. Es inducida por p53 en respuesta al daño del ADN, o por niveles subfíticos de proteínas del sistema del complemento que resultan en la activación del ciclo celular. La proteína codificada se localiza en el citoplasma durante la interfase y en los centrosomas durante la mitosis. La proteína forma un complejo con la quinasa 1 tipo polo. La proteína también se transloca al núcleo en respuesta al tratamiento con proteínas del sistema del complemento, y puede asociarse y aumentar la actividad quinasa de la proteína del ciclo de división celular 2. En diferentes ensayos y tipos de células, se ha demostrado que la sobreexpresión de esta proteína activa o suprime la progresión del ciclo celular. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC066334.1, BG037019.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN:: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025092 [ECO:0000348]	118
RHOQ	intrónica	23433	Precursor de la proteína RhoQ de unión a GTP relacionada con rho	Este gen codifica un miembro de la familia Rho de GTPasas pequeñas, que alternan entre estados unidos a GDP inactivos y unidos a GTP activos y funcionan como interruptores moleculares en cascadas de transducción de señales. Las proteínas Rho promueven la reorganización del citoesqueleto de actina y regulan la forma, la unión y la motilidad de las células. La proteína codificada es una proteína de señalización importante para el ensamblaje del sarcómero y se ha demostrado que desempeña un papel importante en la excitosis de la familia de transportadores de solutos 2, el miembro 4 transportador de glucosa facilitado y otras proteínas, posiblemente actuando como la señal que enciende la maquinaria de fusión a la membrana. Se han identificado tres pseudogenes relacionados en los cromosomas 2 y 14. [proporcionado por RefSeq, agosto de 2011]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BX428852.2, BC013135.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	119

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
RNASA3	exónica	6037	precursor de proteína catiónica de eosinófilos	N/A	120
RNASA10	exónica	338879	precursor inactivo de la proteína 10 similar a la ribonucleasa	N/A	121
RPL38	exónica	6169	Proteína L38 ribosomal 60S	Los ribosomas, los orgánulos que catalizan la síntesis de proteínas, constan de una subunidad 40S pequeña y una subunidad 60S grande. Juntas, estas subunidades están compuestas por 4 especies de ARN y aproximadamente 80 proteínas estructuralmente distintas. Este gen codifica una proteína ribosómica que es un componente de la subunidad 60S. La proteína pertenece a la familia L38E de proteínas ribosómicas. Se encuentra en el citoplasma. Se han identificado variantes de empalme alternativas, ambas codificando la misma proteína. Como es típico de los genes que codifican proteínas ribosómicas, existen múltiples pseudogenes procesados de este gen dispersos por el genoma, incluido uno ubicado en la región promotora del gen del receptor de angiotensina II tipo 1. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) es la transcripción más larga y predominante. Las variantes 1 y 2 codifican la misma proteína. Combinación de exones de transcripción :: BQ276548.1, BU569438.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	122

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
RPTOR	intrónica	57521	isoforma 1 de la proteína de mTOR asociada a la regulación	Este gen codifica un componente de una vía de señalización que regula el crecimiento celular en respuesta a los niveles de nutrientes e insulina. La proteína codificada forma un complejo estequiométrico con la quinasa mTOR y también se asocia con la proteína 1 de unión al factor 4E de iniciación eucariota y la proteína quinasa S6 ribosomal. La proteína regula positivamente la proteína quinasa S6 ribosomal efectora secuencia abajo y regula negativamente la quinasa mTOR. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2009]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AY090663.1, BC136652.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025083, ERS025085 [ECO:0000348]	123
SERPINB4	exónica	6318	serpina B4	N/A	124
SERPINB6	exónica	5269	isoforma a de serpina B6	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de las serpinas (inhibidores de la serina proteinasa) y de la subfamilia de la ovoalbúmina (ov)-serpinas. Originalmente se descubrió como un inhibidor de la trombina placentaria. Se encontró que el homólogo de ratón se expresaba en las células ciliadas del oído interno. Las mutaciones en este gen están asociadas con la pérdida auditiva progresiva no sindrómica, lo que sugiere que esta serpina juega un papel importante en el oído interno en la protección contra la fuga de contenido lisosomal durante el estrés, y que la pérdida de esta protección da como resultado la muerte celular y la pérdida auditiva neurosensorial. Alternativamente, se han encontrado variantes de transcripción empalmadas para este gen. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción predominante. Las variantes 1, 5 y 6 codifican la misma isoforma (a). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AK314578.1, BC098564.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	125

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
SLC3A2	ambas	6520	isoforma b de la cadena pesada del antígeno de superficie celular 4F2	Este gen es un miembro de la familia de transportadores de solutos y codifica una proteína transmembrana de superficie celular. La proteína existe como la cadena pesada de un heterodímero, unida covalentemente a través de enlaces disulfuro a una de varias cadenas ligeras posibles. El transportador codificado juega un papel en la regulación de los niveles de calcio intracelular y transporta aminoácidos de tipo L. Se han caracterizado variantes de transcripciones empalmadas alternativamente, que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, noviembre de 2010]. Variante de transcripción: Esta variante (2) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (b). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AK025584.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025082, ERS025084 [ECO:0000350]	126
SLC17A5	ambas	26503	Sialina	Este gen codifica un transportador de membrana que exporta ácidos siálicos libres que se han escindido de los lípidos y proteínas de la superficie celular de los lisosomas. Las mutaciones en este gen causan enfermedades por almacenamiento de ácido siálico, incluido el trastorno por almacenamiento de ácido siálico infantil y la enfermedad de Salla, una forma adulta. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC020961.2, AJ387747.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	127
SNHG3	exónica	8420	N/A	N/A	128
SNORD17	exónica	692086	N/A	N/A	129

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
SNX5	exónica	27131	isoforma a de nexina-5 clasificadora	Este gen codifica un miembro de la familia de las nexinas clasificadoras. Los miembros de esta familia contienen un dominio phox (PX), que es un dominio de unión a fosfoinositida, y están involucrados en el tráfico intracelular. Esta proteína funciona en la clasificación endosomal, la vía de señalización de fosfoinosítidos y la macropinocitosis. Este gen puede desempeñar un papel en la tumorigénesis del carcinoma papilar de tiroides. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, septiembre de 2013]. Variante de transcripción: Esta variante (1) se diferencia en la UTR 5', respecto a la variante 2. Las variantes 1 y 2 codifican la misma proteína (isoforma a). Combinación de exones de transcripción :: BC000100.3, AF121855.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	130

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
SOCS2	exónica	8835	supresor de la señalización de citoquinas 2	Este gen codifica un miembro de la familia de supresores de señalización de citoquinas (SOCS). Los miembros de la familia SOCS son reguladores negativos inducibles por citoquinas de la señalización del receptor de citoquinas a través del transductor de señal/quinasa Janus y la activación de la vía de transcripción (la vía JAK/STAT). Las proteínas de la familia SOCS interactúan con las principales moléculas de los complejos de señalización para bloquear la transducción de señales, en parte, por el agotamiento proteasómico de los receptores o las proteínas transductoras de señales a través de la ubiquitinación. La expresión de este gen puede ser inducida por un subconjunto de citoquinas, que incluyen eritropoyetina, GM-CSF, IL10, interferón (IFN)-gamma y por receptores de citoquinas como el receptor de hormona de crecimiento. La proteína codificada por este gen interactúa con el dominio citoplásmico del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y se cree que está involucrada en la regulación de la señalización celular mediada por IGFIR. Este gen tiene pseudogenes en los cromosomas 20 y 22. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción. [proporcionado por RefSeq, julio de 2012]. Variante de transcripción: Esta variante (1) se diferencia en la UTR 5', respecto a la variante 5. Las variantes 1-6 codifican la misma proteína. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AK313165.1, AL522912.3 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025082 [ECO:0000348]	131
SOCS2-AS1	exónica	144481	N/A	N/A	132
ST8SIA5	exónica	29906	alfa-2,8-sialiltransferasa 8E	La proteína codificada por este gen es una proteína de membrana de tipo II que puede estar presente en el aparato de Golgi. La proteína codificada, que es miembro de la familia 29 de glicosiltransferasa, puede estar implicada en la síntesis de los gangliósidos GT1a, GQ1b y GT3 a partir de GD1a, GT1b, GM1b y GD3, respectivamente. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AK056270.1, BC108910.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025082, ERS025084 [ECO:0000348]	133

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
STIM2	intrónica	57620	precursor de la isoforma 1 de la molécula 2 de interacción estromal	Este gen es un miembro de la familia de moléculas de interacción estromal (STIM) y probablemente surgió, junto con el miembro de la familia relacionado STIM1, de un gen ancestral común. La proteína codificada funciona para regular las concentraciones de calcio en el citosol y el retículo endoplásmico, y está implicada en la activación de los canales de entrada de Ca(2+) en la membrana plasmática Ora1. Este gen inicia la traducción desde un sitio de inicio que no es AUG (UUG). Un péptido señal se escinde de la proteína resultante. Múltiples variantes de transcripción resultan del empalme alternativo. [proporcionado por RefSeq, diciembre de 2009]. Variante de transcripción: Esta variante (1) codifica la isoforma más larga (1). Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC136449.1, AK096846.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025084 [ECO:0000348] ##RefSeq-Atributos-INICIO## CDS utiliza AUG en marco secuencia abajo :: evidencia experimental (PMID:11463338) codón de iniciación no AUG :: PMID: 11463338 ##RefSeq-Atributos-FIN##	134
TBC1D16	intrónica	125058	isoforma a del miembro 16 de la familia de dominios TBC1	N/A	136
TEX29	exónica	121793	proteína de la secuencia 29 expresada en testículos	N/A	137

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
TNFRSF10 A	exónica	8797	miembro 10A de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	La proteína codificada por este gen es miembro de la superfamilia del receptor TNF. Este receptor es activado por el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNFSF10/TRAIL) y, por lo tanto, transduce la señal de muerte celular e induce la apoptosis celular. Los estudios con ratones deficientes en FADD sugirieron que se requiere FADD, una proteína adaptadora que contiene el dominio de muerte para la apoptosis mediada por esta proteína. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC012866.1, AK291299.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025081, ERS025084 [ECO:0000348]	138
TNFRSF13 C	exónica	115650	miembro 13C de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	El factor activador de células B (BAFF) mejora la supervivencia de las células B <i>in vitro</i> y es un regulador de la población de células B periféricas. La sobreexpresión de Baff en ratones produce hiperplasia de células B maduras y síntomas de lupus eritematoso sistémico (SLE). Además, algunos pacientes con SLE tienen niveles aumentados de BAFF en suero. Por lo tanto, se ha propuesto que niveles anormalmente altos de BAFF pueden contribuir a la patogénesis de enfermedades autoinmunes al mejorar la supervivencia de las células B autorreactivas. La proteína codificada por este gen es un receptor para BAFF y es una proteína transmembrana de tipo III que contiene un solo dominio extracelular rico en cisteína. Se cree que este receptor es el principal receptor necesario para la supervivencia de células B maduras mediada por BAFF. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de secuencia: El transcrito y la proteína RefSeq se derivaron de la secuencia genómica para hacer que la secuencia fuera coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de la transcripción se basaron en alineaciones. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AF373846.1, BC112030.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025089 [ECO:0000348]	139

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
TNFRSF18	exónica	8784	precursor de la isoforma 1 del miembro 18 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral	Este gen codifica un miembro de la superfamilia del receptor TNF. Se ha demostrado que el receptor codificado tiene una mayor expresión tras la activación de las células T, y se cree que desempeña un papel clave en la autotolerancia inmunológica dominante mantenida por las células T reguladoras CD25(+)CD4(+). Los estudios de eliminación en ratones también sugieren que el papel de este receptor está en la regulación de la activación de células T impulsadas por CD3 y la muerte celular programada. Se han informado tres variantes de transcripción empalmadas alternativamente de este gen que codifica isoformas distintas. [proporcionado por RefSeq, febrero de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga. Contiene un segmento de codificación adicional, lo que conduce a un cambio de marco, en comparación con la variante 2. La preproteína resultante (isoforma 1) contiene un terminal C distinto y más corto, en comparación con la isoforma 2. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: AY358877.1, AF125304.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025089, ERS025093 [ECO:0000348]	140
TRAFD1	exónica	10906	Proteína 1 que contiene dominio de dedo de zinc tipo TRAF	El sistema inmunitario innato confiere defensa al huésped contra infecciones virales y microbianas, y TRAFD 1 es un regulador de retroalimentación negativa que controla las respuestas inmunitarias excesivas (Sanada et al., 2008 [PubMed 18849341]). [suministrado por OMIM, diciembre de 2009]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga. Las variantes 1 y 2 codifican la misma proteína. Combinación de exones de transcripción :: AK122620.1 [ECO:0000332] Intrones de secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025083, ERS025084 [ECO:0000348]	141

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
TRPM2	exónica	7226	Miembro 2 de la subfamilia M del canal catiónico potencial del receptor transitorio	La proteína codificada por este gen es un canal catiónico permeable al calcio que está regulado por ADP-ribosa intracelular libre. La proteína codificada se activa por estrés oxidativo y confiere susceptibilidad a la muerte celular. Se han descrito varias variantes de transcripción empalmadas alternativamente de este gen, pero se desconoce su naturaleza completa. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (2) utiliza una unión de empalme en marco alternativa en el extremo 5' de un exón en comparación con la variante 1. Esto da como resultado la introducción de un codón de parada prematuro y hace que la transcripción sea un candidato de decaimiento de ARNm mediado sin sentido (NMD). Por lo tanto, no se cree que este transcrito codifique proteínas. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Intrones de secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025082 [ECO:0000350]	142
TTLL10	exónica	254173	isoforma 1 de la poliglicilasa TTLL10 inactiva	N/A	143
TTYH2	exónica	94015	isoforma 1 del homólogo 2 de la proteína tweety	Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas tweety. Los miembros de esta familia funcionan como canales de aniones de cloruro. La proteína codificada funciona como un canal de cloruro (-) de gran conductancia activado por calcio (2+), y puede desempeñar un papel en la tumorigénesis renal. Se han identificado dos variantes de transcripción que codifican isoformas distintas para este gen. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Variante de transcripción: Esta variante (1) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (1). Combinación de exones de transcripción :: AF319952.1, BC107492.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025082, ERS025083 [ECO:0000348]	144

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
UBE2N	exónica	7334	enzima E2 N que se conjuga con ubiquitina	La modificación de proteínas con ubiquitina es un mecanismo celular importante para seleccionar proteínas anormales o de vida corta para su degradación. La ubiquitinación implica al menos tres clases de enzimas: enzimas que se activan con ubiquitina, o E1, enzimas que se conjugan con ubiquitina, o E2, y proteína ligasas de ubiquitina, o E3. Este gen codifica un miembro de la familia de enzimas que se conjugan con ubiquitina E2. Los estudios en ratones sugieren que esta proteína desempeña un papel en la reparación posterior a la replicación del ADN. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Combinación de exones de transcripción :: BC000396.2, D83004.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084 [ECO:0000348]	145
VCX	exónica	26609	proteína 1 ligada a X de carga variante	Este gen pertenece a la familia de genes VCX/Y, que tiene múltiples miembros en los cromosomas X y Y, y todos se expresan exclusivamente en las células germinales masculinas. Los miembros ligados a X están agrupados en el cromosoma Xp22 y los miembros ligados a Y son dos copias idénticas del gen dentro de una región palindrómica en Yq11. Los miembros de la familia comparten un alto grado de identidad de secuencia, con la excepción de que una unidad de 30 pb se repite en tándem en los miembros ligados a X, pero aparece solo una vez en los miembros ligados a Y. El grupo de genes VCX es polimórfico en términos de número de copias; diferentes individuos pueden tener un número diferente de genes VCX. Los genes VCX/Y codifican proteínas pequeñas y altamente cargadas de función desconocida. La presencia de una supuesta señal de localización nuclear bipartita sugiere que los miembros de VCX/Y son proteínas nucleares. Este gen contiene 10 repeticiones de la unidad de 30 pb. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008]. Combinación de exones de transcripción :: AF167081.2 [ECO:0000332]	146
VSTM1	intrónica	284415	Precursor de la proteína 1 que contiene el dominio transmembrana y el conjunto de V	N/A	147

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen # (GN)
VW2	exónica	340706	Precursor de la proteína 2 que contiene el dominio del factor A de von Willebrand	Este gen codifica un miembro de la superfamilia de proteínas del dominio similar al factor A de von Willebrand. La proteína codificada se localiza en la matriz extracelular y puede servir como componente estructural en las membranas basales o en estructuras de anclaje sobre estructuras de colágeno VII o fibrilina. Este gen se ha relacionado con la diabetes tipo 1A y es un marcador serológico candidato para el cáncer de colon. [proporcionado por RefSeq, enero de 2013]. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de CCDS: La región de codificación se ha actualizado para representar un patrón de empalme 3' alternativo que está más respaldado por los datos disponibles de transcripciones y proteínas. Combinación de exones de transcripción :: AY572972.1, AJ536328.2 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: admite muestras mixtas/parciales ERS025081, ERS025084 [ECO:0000350]	148
ZNF350	exónica	59348	proteína con dedos de zinc 350	N/A	149
ZNF432	exónica	9668	proteína con dedos de zinc 432	N/A	150
ZNF577	exónica	84765	N/A	N/A	151
ZNF613	exónica	79898	isoforma 1 de la proteína con dedos de zinc 613	N/A	152
ZNF614	exónica	80110	proteína con dedos de zinc 614	N/A	153
ZNF615	exónica	284370	isoforma 1 de la proteína con dedos de zinc 615	N/A	154
ZNF649	exónica	65251	proteína con dedos de zinc 649	N/A	155
ZNF841	exónica	284371	proteína con dedos de zinc 841	N/A	156

Para todos los genes enumerados en la Tabla 2 (es decir, aquellos relevantes para las subregiones de interés de la CNV), la Tabla 3 representa una lista no redundante.

Tabla 4: Una lista no redundante de variantes de transcripción que corresponden a los genes en la Tabla 3

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
MIR200B	exónica	NR029639	microARN, microARN 200b (MIR200B) de Homo sapiens.	173
MIR200A	exónica	NR029834	microARN, microARN 200a (MIR200A) de Homo sapiens.	174
MIR429	exónica	NR029957	microARN, microARN 429 (MIR429) de Homo sapiens.	175
TTLL10	exónica	NM 001130045	microARN de la familia tipo tubulina tirosina ligasa, miembro 10 (TTLL10), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	176
TTLL10	exónica	NM 153254	microARN de la familia tipo tubulina tirosina ligasa, miembro 10 (TTLL10), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	177
TNFRSF18	exónica	NM 004195	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	178
TNFRSF18	exónica	NM 148901	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	179
TNFRSF18	exónica	NM 148902	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	180
PIK3CD	exónica	NM 005026	ARNm de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad catalítica delta (PIK3CD) de Homo sapiens.	181
CAPZB	intrónica	NR 038125	ARN no codificante de línea Z que cubre la proteína del músculo (filamento de actina), beta (CAPZB), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	182
CAPZB	intrónica	NM 001206540	ARN no codificante de línea Z que cubre la proteína del músculo (filamento de actina), beta (CAPZB), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	183
CAPZB	intrónica	NM 004930	ARNm de línea Z que cubre la proteína del músculo (filamento de actina), beta (CAPZB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	184
IFNLR1	exónica	NM 170743	ARNm de interferón, receptor lambda 1 (IFNLR1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	185
IFNLR1	exónica	NM 173064	ARNm de interferón, receptor lambda 1 (IFNLR1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	186
IFNLR1	exónica	NM 173065	ARNm de interferón, receptor lambda 1 (IFNLR1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	187
PHATR4	exónica	NM 001048183	ARNm de fosfatasa y regulador 4 de actina (PHACTR4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	188
PHATR4	exónica	NM 023923	ARNm de fosfatasa y regulador de actina 4 (PHACTR4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	189
SNHG3	exónica	NR 002909	ARN no codificante del gen 3 del hospedador de ARN nucleolar pequeño (no codificador de proteínas) (SNHG3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	190
SNHG3	exónica	NR 036473	ARN no codificante del gen 3 del hospedador de ARN nucleolar pequeño (no codificador de proteínas) (SNHG3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	191
RCC1	exónica	NM 001048199	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	192
RCC1	exónica	NR 030725	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	193
RCC1	exónica	NR 030726	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	194

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
RCC1	exónica	NM 001048194	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	195
RCC1	exónica	NM 001048195	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	196
RCC1	exónica	NM 001269	ARNm del regulador de la condensación cromosómica 1 (RCC1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	197
AGBL4	intrónica	NM 032785	ARNm de proteína tipo 4 de unión a ATP/GTP (AGBL4) de Homo sapiens.	198
GPATCH2	intrónica	NM 018040	ARNm que contiene 2 dominios de parche G (GPATCH2) de Homo sapiens.	199
RHOQ	intrónica	NM 012249	ARNm del miembro Q de la familia homóloga de ras (RHOQ) de Homo sapiens.	200
PNPT1	ambas cosas	NM 033109	ARNm del polirribonucleótido nucleotidiltransferasa 1 (PNPT1) de Homo sapiens.	201
MCEE	ambas cosas	NM 032601	ARNm de metilmalonil CoA epimerasa (MCEE) de Homo sapiens.	202
HK2	exónica	NM 000189	ARNm de hexoquinasa 2 (HK2) de Homo sapiens.	203
FHL2	exónica	NM 201557	ARNm de cuatro y medio dominios LIM 2 (FHL2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	204
FHL2	intrónica	NM 001039492	ARNm de cuatro y medio dominios LIM 2 (FHL2), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	205
FHL2	intrónica	NM 001450	ARNm de cuatro y medio dominios LIM 2 (FHL2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	206
FHL2	intrónica	NM 201555	ARNm de cuatro y medio dominios LIM 2 (FHL2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	207
MIR4267	exónica	NR 036225	microARN, microARN 4267 (MIR4267) de Homo sapiens.	208
MALL	exónica	NM 005434	ARNm de mal, tipo proteína de diferenciación de células T (MALL), de Homo sapiens.	209
MIR4436B1	exónica	NR 039941	microARN, microARN 4436b-1 (MIR4436B1) de Homo sapiens.	210
MIR4436B2	exónica	NR 049830	microARN, microARN 4436b-2 (MIR4436B2) de Homo sapiens.	211
MGAT5	intrónica	NM 002410	ARNm de manosil (alfa-1,6-)-glucoproteína beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa (MGAT5), de Homo sapiens.	212
BMPR2	intrónica	NM 001204	ARNm del receptor de proteína morfogenética ósea, tipo II (serina/treonina quinasa) (BMPR2) de Homo sapiens.	213
DNER	intrónica	NM 139072	ARNm que contiene la repetición de EGF tipo delta/muesca (DNER) de Homo sapiens.	214
IQCB1	exónica	NM 001023570	ARNm del motivo IQ que contiene B1 (IQCB 1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	215
IQCB1	exónica	NM 001023571	ARNm del motivo IQ que contiene B 1 (IQCB 1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	216
STIM2	intrónica	NM 001169117	ARNm de la molécula 2 de interacción estromal (STIM2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	217
STIM2	intrónica	NM 00116911 8	ARNm de la molécula 2 de interacción estromal (STIM2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	218
STIM2	intrónica	NM 020860	ARNm de la molécula 2 de interacción estromal (STIM2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	219

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
PDGFRA	exónica	NM 006206	ARNm del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido alfa (PDGFRA), de Homo sapiens.	220
HCN1	exónica	NM 021072	ARNm del canal 1 de potasio controlado por nucleótidos cíclicos activado por hiperpolarización (HCN1) de homo sapiens.	221
EMB	exónica	NM 198449	ARNm de embigina (EMB), de Homo sapiens.	222
EDIL3	intrónica	NM 005711	ARNm de 3 dominios repeticiones similares a EGF y similares a discoidina I (EDIL3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	223
MAPK9	exónica	NM 002752	ARNm de proteína quinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9), variante de transcripción JNK2-a2, de Homo sapiens.	224
MAPK9	exónica	NM 139068	ARNm de proteína quinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9), variante de transcripción JNK2-a1, de Homo sapiens.	225
MAPK9	exónica	NM 139069	ARNm de proteína quinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9), variante de transcripción JNK2-b1, de Homo sapiens.	226
MAPK9	exónica	NM 139070	ARNm de proteína quinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9), variante de transcripción JNK2-b2, de Homo sapiens.	227
MAPK9	exónica	NM 001135044	ARNm de proteína quinasa 9 activada por mitógeno (MAPK9), variante de transcripción JNK2-g, de Homo sapiens.	228
SERPINB6	exónica	NM 001271 825	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	229
SERPINB6	exónica	NM 001271823	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	230
SERPINB6	exónica	NM 001271 822	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	231
SERPINB6	exónica	NM 001195291	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	232
SERPINB6	exónica	NM 001271824	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	233
SERPINB6	exónica	NM 004568	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 6 (SERPINB6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	234
DKFZP686I15217	exónica	NR 026855	ARNm no codificante, ARN 1011 no codificante de proteína intergénico largo (LINC01011), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	235
DKFZP686I15217	exónica	NR 026856	ARNm no codificante, ARN 1011 no codificante de proteína intergénico largo (LINC01011), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	236
NQO2	exónica	NM 000904	ARNm de NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 2 (NQO2), de Homo sapiens.	237
HTATSF1P2	exónica	NR 033884	ARNm no codificante del Pseudogén 2 del factor 1 específico de Tat del HIV-1 (HTATSF1P2), de Homo sapiens.	238
PKHD1	intrónica	NM 138694	ARNm de enfermedad renal poliquística y hepática 1 (autosómica recesiva) (PKHD1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	239

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
PKHD1	intrónica	NM 170724	ARNm de enfermedad renal poliquística y hepática 1 (autosómica recesiva) (PKHD1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	240
SLC17A5	ambas cosas	NM 012434	ARNm de la familia de transportadores de solutos 17 (transportador de azúcar ácido), miembro 5 (SLC17A5), de Homo sapiens.	241
PDSS2	exónica	NM 020381	ARNm de prenil (decaprenil) difosfato sintasa, subunidad 2 (PDSS2), de Homo sapiens.	242
KCTD7	exónica	NM 001167961	ARNm de tetramerización del canal de potasio que contiene 7 dominios (KCTD7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	243
KCTD7	exónica	NM 153033	ARNm de tetramerización del canal de potasio que contiene 7 dominios (KCTD7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	244
PTPRN2	intrónica	NM 002847	ARNm de proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, N polipéptido 2 (PTPRN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	245
PTPRN2	intrónica	NM 130842	ARNm de proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, N polipéptido 2 (PTPRN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	246
PTPRN2	intrónica	NM 130843	ARNm de proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, N polipéptido 2 (PTPRN2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	247
MIR595	exónica	NR 030325	microARN, microARN 595 (MIR595), de Homo sapiens.	248
TNFRSF10A	exónica	NM 003844	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 10a (TNFRSF10A), de Homo sapiens.	249
IDO2	intrónica	NM 194294	ARNm de indolamina 2,3-dioxigenasa 2 (IDO2) de Homo sapiens.	250
STK3	intrónica	NM 001256313	ARNm de serina/treonina quinasa 3 (STK3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	251
STK3	intrónica	NM 006281	ARNm de serina/treonina quinasa 3 (STK3), variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	252
STK3	intrónica	NM 001256312	ARNm serina/treonina quinasa 3 (STK3), variante de transcripción 2 de Homo sapiens.	253
KANK1	intrónica	NM 001256876	ARNm del motivo KN y dominios repetidos de anquirina 1 (KANK1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	254
KANK1	intrónica	NM 001256877	ARNm del motivo KN y dominios repetidos de anquirina 1 (KANK1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	255
KANK1	intrónica	NM 015158	ARNm del motivo KN y dominios repetidos de anquirina 1 (KANK1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	256
KANK1	intrónica	NM 153186	ARNm del motivo KN y dominios repetidos de anquirina 1 (KANK1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	257
GDA	exónica	NM 001242507	ARNm de guanina desaminasa (GDA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	258
GDA	exónica	NM 001242505	ARNm de guanina desaminasa (GDA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	259
GDA	exónica	NM 001242506	ARNm de guanina desaminasa (GDA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	260

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
GDA	exónica	NM 004293	ARNm de guanina desaminasa (GDA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	261
AUH	exónica	NM 001698	ARNm de proteína/enoil-CoA hidratasa de unión a ARN de AU (AUH), de Homo sapiens.	262
MIR3163	exónica	NR 036121	microARN, microARN 3163 (MIR3163), de Homo sapiens.	263
NFIL3	exónica	NM 005384	ARNm del factor nuclear, regulado por interleuquina 3 (NFIL3), de Homo sapiens.	264
MIR3910-1	exónica	NR 037472	microARN del microARN 3910-1 (MIR3910-1), de Homo sapiens.	265
MIR3910-2	exónica	NR 037489	microARN, microARN 3910-2 (MIR3910-2), de Homo sapiens.	266
ASTN2	intrónica	NM 014010	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	267
ASTN2	intrónica	NM 198186	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	268
ASTN2	intrónica	NM 001184734	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	269
ASTN2	intrónica	NM 198187	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	270
ASTN2	intrónica	NM 198188	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	271
ASTN2	intrónica	NM 001184735	ARNm de astrotactina 2 (ASTN2), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	272
LARP4B	exónica	NM 015155	ARNm de la familia de dominios de ribonucleoproteínas La, miembro 4B (LARP4B), de Homo sapiens.	273
GTPBP4	exónica	NM 012341	ARNm de proteína de unión a GTP 4 (GTPBP4), de Homo sapiens.	274
IDI2	exónica	NM 033261	ARNm de isopentenil-difosfato delta isomerasa 2 (IDI2), de Homo sapiens.	275
IDI2-AS1	exónica	NR 024628	ARNm no codificante, ARN 1 IDI2 antisentido (IDI2-AS1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	276
IDI2-AS1	exónica	NR 024629	ARNm no codificante, ARN 1 IDI2 antisentido (IDI2-AS1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	277
IDI2-AS1	exónica	NR 027708	ARNm no codificante, ARN 1 IDI2 antisentido (IDI2-AS1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	278
IDI2-AS1	exónica	NR 027709	ARNm no codificante, ARN 1 IDI2 antisentido (IDI2-AS1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	279
KAT6B	exónica	NM 001256468	ARNm de K(lisina) acetiltransferasa 6B (KAT6B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	280
KAT6B	exónica	NM 001256469	ARNm de K(lisina) acetiltransferasa 6B (KAT6B), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	281
KAT6B	exónica	NM 012330	ARNm de K(lisina) acetiltransferasa 6B (KAT6B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	282
VW2	exónica	NM 001272046	ARNm del factor A de von Willebrand que contiene 2 dominios (VWA2), de Homo sapiens.	283
PDE3B	intrónica	NM 000922	ARNm de fosfodiesterasa 3B, inhibida por cGMP (PDE3B), de Homo sapiens.	284
EHF	intrónica	NM 001206615	ARNm del factor homólogo ets (EHF), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	285

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
EHF	intrónica	NM 012153	ARNm del factor homólogo ets (EHF), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	286
EHF	exónica	NM 001206616	ARNm del factor homólogo ets (EHF), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	287
SLC3A2	exónica	NM 001012662	ARNm de la familia de transportadores de solutos 3 (cadena pesada transportadora de aminoácidos), miembro 2 (SLC3A2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	288
SLC3A2	intrónica	NM 001012664	ARNm de la familia de transportadores de solutos 3 (cadena pesada transportadora de aminoácidos), miembro 2 (SLC3A2), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	289
SLC3A2	exónica	NM 002394	ARNm de la familia de transportadores de solutos 3 (cadena pesada transportadora de aminoácidos), miembro 2 (SLC3A2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	290
SLC3A2	intrónica	NM 001013251	ARNm de la familia de transportadores de solutos 3 (cadena pesada transportadora de aminoácidos), miembro 2 (SLC3A2), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	291
SLC3A2	intrónica	NR 037193	ARN no codificante de la familia de transportadores de solutos 3 (cadena pesada transportadora de aminoácidos), miembro 2 (SLC3A2), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	292
PIBD4	exónica	NM 182833	ARNm de fosfodiesterasa de glicerofosfodiéster que contiene 4 dominios (GDPD4), de Homo sapiens.	293
ETV6	exónica	NM 001987	ARNm de la variante 6 de ets (ETV6), de Homo sapiens.	294
LOH12CR1	exónica	NM 058169	ARNm de la pérdida de heterocigosidad, 12, región cromosómica 1 (LOH12CR1), de Homo sapiens.	295
DUSP16	exónica	NM 030640	ARNm de fosfatasa de doble especificidad 16 (DUSP16), de Homo sapiens.	296
CREBL2	exónica	NM 001310	ARNm de la proteína de unión al elemento sensible a cAMP tipo 2 (CREBL2), de Homo sapiens.	297
GPR19	exónica	NM 006143	ARNm del receptor 19 acoplado a proteína G (GPR19), de Homo sapiens.	298
CDKN1B	exónica	NM 004064	ARNm del inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina (p27, Kip1) (CDKN1B), de Homo sapiens.	299
APOLD1	exónica	NM 001130415	ARNm de apolipoproteína L que contiene el dominio 1 (APOLD 1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	300
APOLD1	intrónica	NM 030817	ARNm de apolipoproteína L que contiene el dominio 1 (APOLD 1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	301
EEA1	exónica	NM 003566	ARNm de antígeno de endosoma temprano 1 (EEA1), de Homo sapiens.	302
LOC643339	exónica	NR 040096	ARN no codificante de LOC643339 no caracterizado (LOC643339), de Homo sapiens.	303
NUDT4	exónica	NM 019094	ARNm del motivo 4 tipo nudix (fracción ligada al nucleósido difosfato X) (NUDT4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	304
NUDT4	exónica	NM 199040	ARNm del motivo 4 tipo nudix (fracción ligada al nucleósido difosfato X) (NUDT4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	305
NUDT4P1	exónica	NR 002212	ARN no codificante del pseudogen 1 del motivo 4 tipo nudix (fracción ligada al nucleósido difosfato X) (NUDT4P1), de Homo sapiens.	306

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
UBE2N	exónica	NM 003348	ARNm de enzima E2N que conjuga ubiquitina (UBE2N), de Homo sapiens.	307
MRPL42	exónica	NM 014050	ARNm de la proteína ribosómica mitocondrial L42 (MRPL42), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	308
MRPL42	exónica	NM 172177	ARNm de la proteína ribosómica mitocondrial L42 (MRPL42), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	309
MRPL42	exónica	NR 038159	ARN no codificante de la proteína ribosómica mitocondrial L42 (MRPL42), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	310
MRPL42	exónica	NR 038160	ARN no codificante de la proteína ribosómica mitocondrial L42 (MRPL42), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	311
MRPL42	exónica	NR 038161	ARN no codificante de la proteína ribosómica mitocondrial L42 (MRPL42), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	312
SOCS2-AS1	exónica	NR 038263	ARN no codificante ARN 1 SOCS2 antisentido (SOCS2-AS1), de Homo sapiens.	313
SOCS2	exónica	NM 003877	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	314
SOCS2	exónica	NM 001270467	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	315
SOCS2	exónica	NM 001270468	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	316
SOCS2	exónica	NM 001270469	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	317
SOCS2	exónica	NM 001270470	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	318
SOCS2	exónica	NM 001270471	ARNm del supresor de señalización de 2 citoquinas (SOCS2), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	319
CRADD	exónica	NM 003805	ARNm del adaptador que contiene el dominio CASP2 y RIPK1 con dominio de muerte (CRADD), de Homo sapiens.	320
PLXNC1	exónica	NM 005761	ARNm de plexina C1 (PLXNC1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	321
PLXNC1	exónica	NR 037687	ARN no codificante de plexina C1 (PLXNC1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	322
CCDC41	exónica	NM 001042399	ARNm de bobina enrollada que contiene 41 dominios (CCDC41), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	323
CCDC41	exónica	NM 016122	ARNm de bobina enrollada que contiene 41 dominios (CCDC41), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	324
TRAFD1	exónica	NM 001143906	ARNm de dedo de zinc tipo TRAF que contiene el dominio 1 (TRAFD1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	325
TRAFD1	exónica	NM 006700	ARNm de dedo de zinc tipo TRAF que contiene el dominio 1 (TRAFD1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	326
RGCC	exónica	NM 014059	ARNm del regulador del ciclo celular (RGCC), de Homo sapiens.	327
CONIMD6	exónica	NM 203495	ARNm de COMM que contiene 6 dominios (COMMD6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	328
CONIMD6	exónica	NM 203497	ARNm de COMM que contiene 6 dominios (COMMD6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	329
GPC5	intrónica	NM 004466	ARNm de glicoproteína 5 (GPC5), de Homo sapiens.	330

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
ARHGEF7	exónica	NM 003899	ARNm del factor Rho de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 7 (ARHGEF7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	331
ARHGEF7	exónica	NM 001113513	ARNm del factor Rho de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 7 (ARHGEF7), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	332
TEX29	exónica	NM 152324	ARNm de testículo expresado 29 (TEX29), de Homo sapiens.	333
ARHGEF7	intrónica	NM 001113511	ARNm del factor Rho de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 7 (ARHGEF7), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	334
ARHGEF7	intrónica	NM 001113512	ARNm del factor Rho de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 7 (ARHGEF7), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	335
ARHGEF7	intrónica	NM 145735	ARNm del factor Rho de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 7 (ARHGEF7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	336
RNASA10	exónica	NM 001012975	ARNm de ribonucleasa, familia de RNasa A, 10 (no activo) (RNASA10), de Homo sapiens.	337
RNASA3	exónica	NM 002935	ARNm de ribonucleasa, familia de RNasa A, 3 (RNASA3), de Homo sapiens.	338
ECRP	exónica	NR 033909	ARN no codificante de ribonucleasa, familia de RNasa A, 2 (hígado, neurotoxina derivada de eosinófilos) pseudogén (ECRP), de Homo sapiens.	339
PRKCH	intrónica	NM 006255	ARNm de proteína quinasa C, eta (PRKCH), de Homo sapiens.	340
MTHFD1	exónica	NM 005956	ARNm de metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NADP+) 1, meteniltetrahidrofolato ciclohidrolasa, formiltetrahidrofolato sintetasa (MTHFD1), de Homo sapiens.	341
BDKRB2	intrónica	NM 000623	ARNm del receptor B2 de bradiquinina (BDKRB2), de Homo sapiens.	342
HEXA	exónica	NM 000520	ARNm de hexosaminidasa A (polipéptido alfa) (HEXA), de Homo sapiens.	343
PSTPIP1	exónica	NM 003978	ARNm de proteína 1 que interactúa con prolina-serina-treonina fosfatasa (PSTPIP1), de Homo sapiens.	344
RBFOX 1	intrónica	NM 001142333	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	345
RBFOX 1	intrónica	NM 018723	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	346
RBFOX 1	intrónica	NM 001142334	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	347
RBFOX 1	intrónica	NM 145891	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	348
RBFOX 1	intrónica	NM 145892	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	349

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
RBFOX 1	intrónica	NM 145893	ARNm de proteína de unión a ARN, homólogo de fox-1 (<i>C. elegans</i>) 1 (RBFOX1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	350
PRKCB	ambas	NM 002738	ARNm de proteína quinasa C, beta (PRKCB), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	351
PRKCB	ambas	NM 212535	ARNm de proteína quinasa C, beta (PRKCB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	352
FUK	ambas	NM 145059	ARNm de fucoquinasa (FUK), de Homo sapiens.	353
COG4	exónica	NM 001195139	ARNm del componente del complejo oligomérico de Golgi 4 (COG4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	354
COG4	exónica	NM 015386	ARNm del componente del complejo oligomérico de Golgi 4 (COG4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	355
HPR	exónica	NM 020995	ARNm de la proteína relacionada con la haptoglobina (HPR) de Homo sapiens.	356
RPL38	exónica	NM 000999	ARNm de proteína ribosomal L38 (RPL38), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	357
RPL38	exónica	NM 001035258	ARNm de proteína ribosomal L38 (RPL38), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	358
MGC16275	exónica	NR 026914	ARN no codificante de proteína MGC16275 no caracterizada (MGC16275), de Homo sapiens.	359
TTYH2	exónica	NM 032646	ARNm del miembro 2 de la familia tweety (TTYH2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	360
TTYH2	exónica	NM 052869	ARNm del miembro 2 de la familia tweety (TTYH2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	361
DNAI2	exónica	NM 001172810	ARNm de dineína, axonemal, cadena intermedia 2 (DNAI2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	362
DNAI2	exónica	NM 023036	ARNm de dineína, axonemal, cadena intermedia 2 (DNAI2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	363
KIF19	exónica	NM 153209	ARNm del miembro 19 de la familia de quinesinas (KIF19), de Homo sapiens.	364
BTBD17	exónica	NM 001080466	ARNm de BTB (POZ) que contiene 17 dominios (BTBD17), de Homo sapiens.	365
GPR142	exónica	NM 181790	ARNm del receptor 142 acoplado a la proteína G (GPR142), de Homo sapiens.	366
GPRC5C	exónica	NM 022036	ARNm del receptor acoplado a proteína G, familia C, grupo 5, miembro C (GPRC5C), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	367
GPRC5C	exónica	NM 018653	ARNm del receptor acoplado a proteína G, familia C, grupo 5, miembro C (GPRC5C), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	368
CD300A	exónica	NM 001256841	ARNm de la molécula CD300a (CD300A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	369
CD300A	exónica	NM 007261	ARNm de la molécula CD300a (CD300A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	370
CD300LB	exónica	NM 174892	ARNm del miembro b de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LB), de Homo sapiens.	371
CD300C	exónica	NM 006678	ARNm de la molécula CD300c (CD300C), de Homo sapiens.	372

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
CD300LD	exónica	NM 001115152	ARNm del miembro d de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LD), de Homo sapiens.	373
C17orf77	exónica	NM 152460	ARNm del marco de lectura abierto 77 del crm17 (C17orf77), de Homo sapiens.	374
CD300E	exónica	NM 181449	ARNm de la molécula CD300e (CD300E), de Homo sapiens.	375
RAB37	exónica	NM 175738	ARNm de RAB37, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB37), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	376
CD300LF	exónica	NM 139018	ARNm del miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF), de Homo sapiens.	377
RAB37	intrónica	NM 001163989	ARNm de RAB37, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB37), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	378
RAB37	intrónica	NM 001006638	ARNm de RAB37, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB37), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	379
RAB37	intrónica	NM 001163990	ARNm de RAB37, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB37), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	380
TBC1D16	intrónica	NM 019020	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 16 (TBC1D16), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	381
TBC1D16	intrónica	NM 001271844	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 16 (TBC1D16), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	382
TBC1D16	intrónica	NM 001271845	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 16 (TBC1D16), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	383
TBC1D16	intrónica	NM 001271846	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 16 (TBC1D16), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	384
RPTOR	intrónica	NM 001163034	ARNm de la proteína reguladora asociada de MTOR, complejo 1 (RPTOR), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	385
RPTOR	intrónica	NM 020761	ARNm de la proteína reguladora asociada de MTOR, complejo 1 (RPTOR), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	386
PTPN2	exónica	NM 001207013	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, tipo 2 no receptora (PTPN2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	387
PTPN2	exónica	NM 080422	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, tipo 2 no receptora (PTPN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	388
PTPN2	exónica	NM 080423	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, tipo 2 no receptora (PTPN2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	389
PTPN2	intrónica	NM 002828	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, tipo 2 no receptora (PTPN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	390
ST8SIA5	exónica	NM 013305	ARNm de ST8 alfa-N-acetil-neuraminida alfa-2,8-sialil transferasa 5 (ST8SIA5), de Homo sapiens.	391
PIAS2	exónica	NM 004671	ARNm del inhibidor de proteína de STAT activado, 2 (PIAS2), variante de transcripción beta, de Homo sapiens.	392
PIAS2	exónica	NM 173206	ARNm del inhibidor de proteína de STAT activado, 2 (PIAS2), variante de transcripción alfa, de Homo sapiens.	393
SERPINB4	exónica	NM 002974	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 4 (SERPINB4), de Homo sapiens.	394
FLJ26850	intrónica	NR 027257	ARN no codificante de la proteína FLJ26850 (FLJ26850), de Homo sapiens.	395

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
FPR2	exónica	NM 001005738	ARNm del receptor 2 del péptido formilo (FPR2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	396
FPR2	exónica	NM 001462	ARNm del receptor 2 del péptido formilo (FPR2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	397
FPR3	exónica	NM 002030	ARNm del receptor 3 del péptido formilo (FPR3), de Homo sapiens.	398
ZNF577	exónica	NR 024181	ARN no codificante de proteína 577 con dedos de zinc (ZNF577), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	399
ZNF577	exónica	NM 001135590	ARNm de proteína 577 con dedos de zinc (ZNF577), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	400
ZNF577	exónica	NM 032679	ARNm de proteína 577 con dedos de zinc (ZNF577), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	401
ZNF649	exónica	NM 023074	ARNm de proteína 649 con dedos de zinc (ZNF649), de Homo sapiens.	402
ZNF613	exónica	NM 001031721	ARNm de proteína 613 con dedos de zinc (ZNF613), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	403
ZNF613	exónica	NM 024840	ARNm de proteína 613 con dedos de zinc (ZNF613), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	404
ZNF350	exónica	NM 021632	ARNm de proteína 350 con dedos de zinc (ZNF350), de Homo sapiens.	405
ZNF615	exónica	NM 001199324	ARNm de proteína 615 con dedos de zinc (ZNF615), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	406
ZNF615	exónica	NM 198480	ARNm de proteína 615 con dedos de zinc (ZNF615), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	407
ZNF614	exónica	NM 025040	ARNm de proteína 614 con dedos de zinc (ZNF614), de Homo sapiens.	408
ZNF432	exónica	NM 014650	ARNm de proteína 432 con dedos de zinc (ZNF432), de Homo sapiens.	409
ZNF841	exónica	NM 001136499	ARNm de proteína 841 con dedos de zinc (ZNF841), de Homo sapiens.	410
NLRP12	exónica	NM 001277126	ARNm de la familia NLR, pirina que contiene 12 dominios (NLRP12), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	411
NLRP12	exónica	NM 001277129	ARNm de la familia NLR, pirina que contiene 12 dominios (NLRP12), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	412
NLRP12	exónica	NM 144687	ARNm de la familia NLR, pirina que contiene 12 dominios (NLRP12), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	413
VSTM1	intrónica	NM 198481	ARNm del conjunto de V y transmembrana que contiene el dominio 1 (VSTM1), de Homo sapiens.	414
SNX5	exónica	NM 014426	ARNm que clasifica nexina 5 (SNX5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	415
SNX5	exónica	NM 152227	ARNm que clasifica nexina 5 (SNX5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	416
Snord 17	exónica	NR 003045	ARN nucleolar pequeño, ARN nucleolar pequeño, caja C/D 17 (SNORD17), de Homo sapiens.	417
MGME1	exónica	NM 052865	ARNm de exonucleasa de mantenimiento del genoma mitocondrial 1 (MGME1), de Homo sapiens.	418
OVOL2	exónica	NM 021220	ARNm de tipo ovo 2 (Drosophila) (OVOL2), de Homo sapiens.	419
ADA	intrónica	NM 000022	ARNm de adenosina desaminasa (ADA), de Homo sapiens.	420

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
NRIP 1	exónica	NM 003489	ARNm de proteína 1 que interactúa con el receptor nuclear (NRIP1), de Homo sapiens.	421
BACH1	exónica	NR 027655	ARN no codificante de homología 1 de BTB y CNC, factor 1 de transcripción de cremallera de leucina básica (BACH1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	422
BACH1	intrónica	NM 001186	ARN no codificante de homología 1 de BTB y CNC, factor 1 de transcripción de cremallera de leucina básica (BACH1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	423
BACH1	intrónica	NM 206866	ARN no codificante de homología 1 de BTB y CNC, factor 1 de transcripción de cremallera de leucina básica (BACH1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	424
TRPM2	exónica	NM 003307	ARNm del canal de cationes de potencial receptor transitorio, subfamilia M, miembro 2 (TRPM2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	425
TRPM2	exónica	NR 038257	ARNm del canal de cationes de potencial receptor transitorio, subfamilia M, miembro 2 (TRPM2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	426
ADARB1	intrónica	NM 001112	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN, B 1 (ADARB1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	427
ADARB1	intrónica	NM 001160230	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN, B 1 (ADARB1), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	428
ADARB1	intrónica	NM 015833	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN, B 1 (ADARB1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	429
ADARB1	intrónica	NM 015834	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN, B 1 (ADARB1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	430
ADARB1	intrónica	NR 027672	ARN no codificante de adenosina desaminasa, específica de ARN, B1 (ADARB1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	431
ADARB1	intrónica	NR 027673	ARN no codificante de adenosina desaminasa, específica de ARN, B1 (ADARB1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	432
ADARB1	intrónica	NR 027674	ARN no codificante de adenosina desaminasa, específica de ARN, B1 (ADARB1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	433
ADARB1	intrónica	NR 073200	ARN no codificante de adenosina desaminasa, específica de ARN, B1 (ADARB1), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	434
APOBEC3A	exónica	NM 001270406	ARNm de la enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3A (APOBEC3A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	435
APOBEC3A	exónica	NM 145699	ARNm de la enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3A (APOBEC3A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	436
APOBEC3A B	intrónica	NM 001193289	ARNm del híbrido de eliminación APOBEC3A y APOBEC3B (APOBEC3A B), de Homo sapiens.	437
APOBEC3B	exónica	NM 001270411	ARNm de la enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3B (APOBEC3B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	438
APOBEC3B	exónica	NM 004900	ARNm de la enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3B (APOBEC3B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	439

Símbolo del gen de RefSeq	Superposición de exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
MKL1	intrónica	NM 020831	ARNm de leucemia megacarioblástica (translocación) 1 (MKL1), de Homo sapiens.	440
TNFRSF13C	exónica	NM 052945	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13C (TNFRSF13C), de Homo sapiens.	441
CENPM	exónica	NM 001110215	ARNm de proteína M del centrómero (CENPM), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	442
CENPM	exónica	NM 001002876	ARNm de proteína M del centrómero (CENPM), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	443
CENPM	exónica	NM 024053	ARNm de proteína M del centrómero (CENPM), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	444
PPP2R3B	intrónica	NM 013239	ARNm de proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B", beta (PPP2R3B), de Homo sapiens.	445
VCX	exónica	NM 013452	ARNm enlazado a X, de carga variante, (VCX), de Homo sapiens.	446
PNPLA4	exónica	NM 004650	ARNm de fosfolipasa tipo patatina que contiene 4 dominios (PNPLA4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	447
PNPLA4	exónica	NM 001142389	ARNm de fosfolipasa tipo patatina que contiene 4 dominios (PNPLA4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	448
PNPLA4	exónica	NM 001172672	ARNm de fosfolipasa tipo patatina que contiene 4 dominios (PNPLA4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	449
MIR651	exónica	NR 030380	microARN, microARN 651 (MIR651), de Homo sapiens.	450
JPX	intrónica	NR 024582	ARN no codificante de transcripción de JPX, activador de XIST (no codificante de proteínas) (JPX), de Homo sapiens.	451
GRIA3	intrónica	NM 000828	ARNm del receptor de glutamato, ionotrópico, AMPA 3 (GRIA3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	452
GRIA3	intrónica	NM 007325	ARNm del receptor de glutamato, ionotrópico, AMPA 3 (GRIA3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	453
GRIA3	intrónica	NM 001256743	ARNm del receptor de glutamato, ionotrópico, AMPA 3 (GRIA3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	454
HMGB3	exónica	NM 005342	ARNm de caja 3 del grupo de alta movilidad (HMGB3), de Homo sapiens.	455

Para todos los genes enumerados en la Tabla 2 (a saber, aquellos relevantes para las subregiones de interés de la CNV), la Tabla 4 representa una lista no redundante.

Tabla 5: El conjunto de SNV reportados en las Tablas 7-10, 14 o 15 que se encontraron en los 70 casos de PML en este estudio para los cuales se generaron datos de WES.

5

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
1	9777599	C	G	1000
1	12172008	T	C	1001
1	24486004	G	T	1002
1	33476435	C	A	1003
1	33478900	T	A	1004
1	33487007	C	T	1005
1	36932047	C	T	1006
1	36933715	A	G	1007
1	42047208	C	G	1008

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
1	59248085	G	C	1009
1	59248339	T	C	1010
1	92941660	C	T	1011
1	92946625	G	C	1012
1	92946625	G	C	1013
1	150053494	C	T	1014
1	155317682	C	T	1015
1	155449630	T	G	1016
1	155450331	C	T	1017
1	182554557	C	T	1018
1	198717250	T	G	1019
1	198717272	A	T	1020
1	206945738	C	T	1021
1	207641950	C	T	1022
1	235840495	G	T	1023
1	235897907	C	T	1024
1	235909815	A	T	1025
2	24431184	C	T	1026
2	24432937	C	T	1027
2	24435599	G	A	1028
2	47205921	C	T	1029
2	47273468	A	G	1030
2	47277182	T	C	1031
2	55910961	T	C	1032
2	71337203	C	T	1033
2	98351032	C	G	1034
2	98351066	C	T	1035
2	98351081	C	T	1036
2	113589000	C	T	1037
2	163124051	C	T	1038
2	163133194	T	C	1039
2	163134203	G	T	1040
2	163136505	C	G	1041
2	163139025	C	T	1042
2	163139085	A	T	1043
2	163144899	G	A	1044
2	163174327	C	A	1045
2	163174328	T	G	1046
2	219942026	T	A	1047
2	220023045	C	T	1048

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
2	230231632	C	T	1049
2	230450646	T	A	1050
3	38181899	G	T	1051
3	39323163	A	C	1052
3	53213691	G	C	1053
3	53221390	T	C	1054
3	121415370	T	C	1055
3	128204761	C	T	1056
3	128205808	C	T	1057
3	142272098	A	G	1058
3	142274880	G	C	1059
3	142281353	C	G	1060
3	142286928	C	T	1061
3	196199032	A	T	1062
3	196199204	G	T	1063
3	196210704	G	A	1064
3	196210764	T	C	1065
3	196214320	C	T	1066
4	27019452	C	T	1067
4	27024170	A	G	1068
4	103522068	A	G	1069
4	103522150	G	A	1070
4	103528328	C	T	1071
4	151199080	G	A	1072
4	151520216	G	A	1073
4	187003729	C	G	1074
4	187004074	C	T	1075
4	187005854	A	C	1076
5	67591018	A	C	1077
5	77311370	C	T	1078
5	77311370	C	T	1079
5	77334964	T	C	1080
5	77334964	T	C	1081
5	77335015	G	T	1082
5	77335015	G	T	1083
5	77437092	G	C	1084
5	77437092	G	C	1085
5	78596018	G	C	1086
5	138856923	C	T	1087
5	156593120	C	T	1088

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
5	169081453	G	C	1089
6	3077139	T	C	1090
6	12121113	C	T	1091
6	12122102	T	G	1092
6	12123538	G	T	1093
6	12124215	C	T	1094
6	12125232	C	T	1095
6	12162068	C	T	1096
6	12163657	C	T	1097
6	31928306	A	G	1098
6	31935750	G	A	1099
6	31936679	C	T	1100
6	32797809	C	T	1101
6	32810794	T	A	1102
6	32811752	C	T	1103
6	51483961	T	C	1104
6	51484077	G	C	1105
6	51491885	G	A	1106
6	51497503	C	A	1107
6	51524339	C	G	1108
6	51524409	G	T	1109
6	51612746	G	A	1110
6	51712759	T	C	1111
6	51747943	T	A	1112
6	51798908	C	T	1113
6	52101833	C	T	1114
6	83884161	C	G	1115
6	143081232	T	C	1116
6	143092151	T	C	1117
6	143092673	G	A	1118
6	144508353	G	A	1119
6	144508563	G	A	1120
7	2959240	C	T	1121
7	2962933	C	T	1122
7	2983958	T	C	1123
8	39840234	A	G	1124
8	39862881	C	T	1125
8	39862893	T	A	1126
8	42176189	G	A	1127
8	48690299	A	G	1128

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
8	48773526	T	C	1129
8	48798507	T	C	1130
8	48826575	C	G	1131
8	61654298	T	A	1132
8	61732632	A	G	1133
8	61757805	C	T	1134
8	61769428	A	G	1135
8	61777914	C	G	1136
8	61777922	C	G	1137
8	90990521	T	C	1138
8	100205255	G	A	1139
8	100791158	G	A	1140
8	100865941	G	A	1141
8	145154222	G	A	1142
8	145154222	G	A	1143
8	145154257	C	G	1144
8	145154824	A	C	1145
9	286491	G	A	1146
9	286593	C	A	1147
9	304628	G	A	1148
9	312134	G	A	1149
9	328047	T	A	1150
9	334277	G	A	1151
9	368128	C	T	1152
9	399233	A	G	1153
9	446401	A	G	1154
9	711359	C	T	1155
9	713132	G	T	1156
9	32526077	C	T	1157
9	32526077	C	T	1158
9	120466814	A	G	1159
9	120475302	A	G	1160
9	120475602	C	T	1161
9	120476568	A	G	1162
9	120476816	C	T	1163
10	1060218	G	A	1164
10	14974905	T	C	1165
10	14976727	G	C	1166
10	14977469	C	A	1167
10	72358167	G	A	1168

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
10	76602923	G	T	1169
10	76748831	C	T	1170
10	89720659	G	T	1171
10	90771767	G	A	1172
10	116045796	G	A	1173
11	4104626	C	A	1174
11	4112582	C	T	1175
11	9598696	G	A	1176
11	9608330	G	A	1177
11	36595321	C	T	1179
11	36596528	G	C	1179
11	36596863	C	T	1180
11	36597513	G	A	1181
11	36614561	G	T	1182
11	36615033	C	T	1183
11	67814983	G	A	1184
11	67818269	G	A	1185
11	76954833	G	A	1186
11	76979511	A	G	1187
11	108117787	C	T	1188
11	108119823	T	C	1189
11	108123551	C	T	1190
11	108138003	T	C	1191
11	108143456	C	G	1192
11	108175462	G	A	1193
11	108181014	A	G	1194
11	108186610	G	A	1195
11	108186631	A	G	1196
11	108198384	C	G	1197
11	108202772	G	T	1198
12	12673965	G	A	1199
12	12870798	G	A	1200
12	44166753	A	G	1201
12	44167821	A	T	1202
12	64878241	G	A	1203
12	64879775	C	T	1204
12	88900891	C	A	1205
12	93196332	C	T	1206
12	93205148	T	G	1207
12	112583447	A	C	1208

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
12	122064788	G	GT	1209
12	133201381	T	A	1210
12	133202816	C	T	1211
12	133209020	G	C	1212
12	133220526	T	C	1213
12	133220544	C	T	1214
12	133237658	T	G	1215
12	133245026	G	A	1216
12	133252406	C	A	1217
12	133253971	C	T	1218
12	133253995	G	A	1219
13	47466549	T	C	1220
13	108861092	G	T	1221
13	108863591	G	A	1222
14	21992397	T	C	1223
14	21993359	G	A	1224
14	22004996	G	T	1225
14	24805463	G	T	1226
14	24806303	G	A	1227
14	61924007	C	G	1228
14	103369593	G	A	1229
15	41011016	G	A	1230
15	68378781	A	C	1231
15	77329479	C	T	1232
15	91306241	G	A	1233
15	91310209	A	G	1234
15	91326099	C	T	1235
15	91328219	G	T	1236
15	91328310	A	G	1237
15	91341543	A	C	1238
16	1498408	G	A	1239
16	1510535	C	T	1240
16	1524855	C	G	1241
16	7568296	C	T	1242
16	7703891	A	G	1243
16	7714909	C	T	1244
16	7759119	G	A	1245
16	7759496	C	T	1246
16	24124365	A	G	1247
16	27460020	G	A	1248

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
16	30133233	T	C	1249
16	30134529	A	C	1250
16	50733536	T	C	1251
16	50741791	C	T	1252
16	50741791	C	T	1253
16	50744688	A	G	1254
16	50745021	C	T	1255
16	50753867	G	T	1256
16	70503095	A	G	1257
16	81819605	C	T	1258
16	81902826	C	T	1259
16	81904539	C	T	1260
16	81939089	T	C	1261
16	81942028	C	G	1262
16	81942175	A	G	1263
16	81946278	A	G	1264
16	81960772	C	A	1265
17	7577069	C	T	1266
17	16852187	A	G	1267
17	77926526	C	T	1268
18	43445580	C	T	1269
18	43445601	T	G	1270
18	43456296	C	T	1271
18	43458306	G	A	1272
18	43460105	C	A	1273
18	43464763	C	T	1274
18	43479473	T	C	1275
18	43488030	T	C	1276
18	43496370	G	A	1277
18	43496539	G	A	1278
18	43497710	A	G	1279
18	43523240	C	T	1280
18	43529551	C	T	1281
18	43531186	C	T	1282
18	44392443	T	C	1283
18	48584504	C	T	1284
18	56401523	C	T	1285
18	60036429	G	A	1286
18	60052034	A	C	1287
19	4817657	C	T	1288

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
19	4817852	G	A	1289
19	7705818	C	T	1290
19	7712287	G	C	1291
19	48631258	G	A	1292
19	48639022	T	C	1293
20	3843027	C	A	1294
20	3846397	C	T	1295
20	31383307	G	A	1296
20	31384614	G	T	1297
20	62305450	C	T	1298
20	62309621	T	C	1299
20	62326964	C	G	1300
21	16338814	T	C	1301
21	16339852	T	C	1302
21	30698953	T	G	1303
21	34809232	C	T	1304
21	45786650	C	T	1305
21	45795833	G	T	1306
21	45795877	G	T	1307
21	45811411	G	T	1308
21	45811438	C	T	1309
21	45815307	T	C	1310
21	45815331	G	A	1311
21	45815343	A	G	1312
21	45815425	C	G	1313
21	45820196	C	T	1314
21	45826486	G	A	1315
21	45826616	C	T	1316
21	45838333	C	T	1317
21	45844780	C	T	1318
21	45845528	G	A	1319
21	45845661	A	G	1320
21	45845699	G	A	1321
21	45855099	C	T	1322
22	21235389	A	G	1323
22	23915583	T	C	1324
22	23915745	G	A	1325
22	23917192	G	T	1326
22	36661354	C	T	1327
X	24759574	G	T	1328

Cromosoma	Posición hg19	REF	ALT	SEQ ID
X	24759574	G	T	1329

La Tabla 5 enumera, en orden de coordenadas genómicas, todas las variantes de un solo nucleótido (SNV) que son relevantes para el presente estudio, ya sea como soluciones a nivel de caso (Tablas 7, 8) o soluciones posibles (Tablas 9, 10), o al nivel de análisis de carga variante (Tablas 14, 15). Todas las coordenadas del genoma se basan en hg19

5

Tabla 6: Lista no redundante de 419 genes involucrados en el sistema inmune y/o relacionados con PMI a través de una CNV

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
ACADM	AR	Base de datos pública	MySql	157
ACKR1	AD	Base de datos pública	MySql	158
ACP5	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	159
ADAR	ADAR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	160
ADARB1	desconocido	PBio	PMID: 16227093, 17376196, 19482597, 20220309, 21682836, 21809195, 22001568, 22085847, 22113393, 24588166, 24725957, 24760760, 6782665	2
ADK	AR	PBio	PMID: 17205396, 23592612, 25654762, 25720338, 25979489, 26341819, 26642971	161
AGBL4	desconocido	PBio	PMID: 17244818, 21074048, 23085998, 25416787, 25332286, 26502776	3
AICDA	ADAR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23766059	162
AK2	AR	Base de datos pública	PMID: 19043417, 19782549, 20008220, 23765059, 24135998, 24753205, 26454313	163
ALG12	AR	Base de datos pública	MySql	164
ALPL	Ad AR	PBio	PMID: 18821074, 20049532, 20977932, 21191615, 21289095, 23091474, 23454488, 23860846, 26219705, 26219711, 26219717	165
AP3B1	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 11590544, 19782549, 24302998, 24753205, 24916509, 25980904, 27889060	166
AP3B2	AR	Base de datos pública	PMID: 26377319, 27889060	167
AP3D1	AR	Base de datos pública	PMID: 26744459, 27889060	168
APOBEC3 A	desconocido	PBio	PMID: 16720547, 17303427, 20062055, 20615867, 22896697, 23344558, 236640892, 25262471, 25576866, 26416327, 26489798, 26678087	4
APOBEC3B	desconocido	PBio	PMID: 16720547, 17303427, 20062055, 20615867, 22896697, 23344558, 236640892, 25262471, 25576866, 26416327, 26489798, 26678087	6
APOL1	asociación	Base de datos pública	PMID: 27042682	169
ARHGEF7	desconocido	PBio	PMID: 11160719, 16983070, 18378701, 19861492, 25284783, 25500533	8
ASH1L	desconocido	PBio	PMID: 17923682, 17981149, 22541069, 24012418, 24244179, 25866973, 26002201, 27154821, 27229316, 27434206	170
ASTN2	desconocido	PBio	PMID: 2223091, 8602532, 20573900, 24357807, 24381304, 25146927, 25410587, 26514622, 26586575	9
ATL2	desconocido	PBio	PMID: 18270207, 19665976, 25773277	171
ATM	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 19903823, 20301790, 23765059, 24799566, 25692705, 27042682, 27484032, 27884168, 27895165	172
ATR	ADAR	Base de datos pública	PMID: 17564865, 17151099, 19903823, 20506465, 21615334, 24799566, 25910481	173

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Asociación de Origen	Número del gen (GN)
AUh	AR	PBio	PMID: 12434311, 12655555, 17130438, 20855850, 25280001, 25597510	10
BACH1	desconocido	PBio	PMID: 15068237, 18555605, 22024395, 22791292, 23456643, 23562577, 24752012, 25344725, 25391381, 24752012, 26045540, 26894991	11
BACH2	desconocido	PBio	PMID: 17262715, 17991429, 18769450, 22791292, 23728300, 24367030, 24608439, 24681888, 24694524, 25123280, 25344725, 25665584, 25686607, 26444573, 26620562, 26731475, 26694991, 26981933	174
BCL10	AR	Base de datos pública	MySql	176
BDKRB2	desconocido	PBio	PMID: 7787759, 18930543, 22047990, 22095814, 24925394	12
BLM	AR	PBio	PMID: 15137905, 15493327, 17210642, 17321898, 19109166, 19709744, 2032252, 23572515, 24606147	177
BLNK	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059	178
BLOC1S6	AR	Base de datos pública	MySql	179
BMPR2	AD	PBio	PMID: 15877825, 19191909, 23733693, 24334027	13
C11orf65	desconocido	Base de datos pública	MySql	181
C1QA	AR	Base de datos pública	PMID: 27821552	182
C1QB	AR	Base de datos pública	PMID: 27821552	183
C1QC	AR	Base de datos pública	PMID: 27821552	184
C5AR1	desconocido	PBio	PMID: 1847994, 22964232, 25041699, 25174320, 25455139, 25539817, 25769922, 26059553, 26283482, 26537334	185
CAPZB	desconocido	PBio	PMID: 99354614, 19806181, 22493691, 22706086, 22710966, 22918941, 23178720, 26758871	186
CARD 11	ADAR	Base de datos pública	MySql: PMID: 23765059, 25645939, 26525107	187
CARD9	AR	Base de datos pública	PMID: 27222657	188
CASP8	AR	Base de datos pública	PMID: 22365665, 26454313, 27873163, 27999438	189
CCL11	AD	Base de datos pública	MySql	190
CCL2	asociación	Base de datos pública	MySql	191
CCL5	asociación	Base de datos pública	MySql	192
CCR2	asociación	Base de datos pública	MySql	193
CCR5	asociación	Base de datos pública	MySql	194

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
CD180	desconocido	PBio	PMID: 9763666, 10880523, 21918197, 21959264, 22484241, 23103284, 23483427, 24019553, 25749095, 26371254, 26384474, 26482097, 26555723, 26371254	195
CD19	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059, 26453379	196
CD209	asociación	Base de datos pública	MySql	197
CD247	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	198
CD27	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	199
CD27-AS1	desconocido	Base de datos pública	MySql	200
CD300LF	desconocido	PBio	PMID: 15184070, 15549731, 17202342, 18688020, 19592130, 22288587, 23072861, 23293083, 24035150	23
CD34	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	201
CD3D	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	202
CD3E	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	203
CD3G	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	204
CD40	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059, 26453379	205
CD55	desconocido	PBio	PMID: 12417446, 1385527, 16406700, 16503113, 17678954, 18424707, 19660813, 21143144, 22795896, 24588829, 24639397, 25156074, 259.35246	207
CD59	AR	Base de datos pública	MySql	208
CD79A	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059	209
CD79B	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059	210
CD81	AR	Base de datos pública	MySql	211
CD8A	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	212
CDCA7	AR	Base de datos pública	PMID: 26216346	213
CDKN1b	AD	PBio	PMID: 10799578, 10825149, 10916090, 11123298, 11123306, 15557280, 16410832, 17273559, 20854895, 21078910, 22454463, 24317118, 25213837	24
CEBPB	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	214
CENPM	desconocido	PBio	PMID: 15183305, 16391015, 19711193, 25006165	25

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
CHD7	AD	Base de datos pública	PMID: 18505430, 18976358, 26454313, 27484032	215
CHEK1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 19903823, 27042682	216
CIITA	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313, 27484032	217
CLCN7	AD		PMID: 21107136, 25992615	218
COG4	AR	PBio	PMID: 18086915, 18256213, 20065092, 20143049, 21421995, 23462996, 23865579, 24784932, 26125015	219
COG6	AR	Base de datos pública	MySql	219
COMMD6	desconocido	PBio	PMID: 14685242, 15799966, 16573520, 20126548, 25355947, 27441653	27
CORO1A	AR	Base de datos pública	PMID: 23887241, 26454313	220
CR2	AR	Base de datos pública	MySql	221
CRADD	AR	PBio	PMID: 11573962, 21242994, 22323637, 24958727, 26190521, 27135977	28
CRTC3	desconocido	PBio	PMID: 15466468, 2032252, 21536665, 23033494, 23241891, 25114223, 25316186, 25351958, 26937622	222
CSF3R	AR	Base de datos pública	PMID: 24753537, 26324699, 27789332	223
CTLA4	AD	Base de datos pública	PMID: 18219311, 25213377, 25329329	224
CTPS1	AR	Base de datos pública	MySql	225
CTSC	AR	Base de datos pública	PMID: 27222657	226
CX3CR1	asociación	Base de datos pública	MySql	227
CXCL12	asociación	Base de datos pública	MySql	228
CXCL9	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	229
CXCR1	asociación	Base de datos pública	MySql	230
CXCR4	AD	Base de datos pública	PMID: 19782549, 19950235, 23765059, 24753205, 25645939, 28009639	231
CXorf40A	desconocido	PBio	PMID: 15541360, 24916366, 26881174	232
CYBB	XLR	Base de datos pública	PMID: 27222657	233
CYP2S1	desconocido	PBio	PMID: 15681441, 23933117	234
DCLRE1C	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313, 26476407, 27484032	235

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
DDX1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	236
DDX58	AD	Base de datos pública	PMID: 23592984, 25692705, 25794939, 26052098, 26748340, 26848516, 26987611, 27260006, 27821552	237
DHX58	asociación	Base de datos pública	PMID: 25794939, 26748340, 26848516	238
DKC1	XLR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	239
DNER	desconocido	PBio	PMID: 15955470, 16298139, 16997755, 17765022, 18474614, 20058045, 20367751, 22447725, 23041955, 23328254, 24248099, 24935874, 26869529	31
DOCK2	AR	Base de datos pública	MySql	241
DSC1	desconocido	PBio	PMID: 16048752, 20222919, 22692770, 24460202, 24680560, 25078507, 25244249, 26043694, 26758100	243
DUSP16	desconocido	PBio	PMID: 15284860, 21613215, 24311790, 25716993, 26381291, 27162525	32
ECRP	desconocido	PBio	PMID: 9826755, 12855582, 25271100, 26184157	33
EDIL3	desconocido	PBio	PMID: 22601780, 23518061, 24060278, 24504014, 25385367, 26038125	34
EEA1	desconocido	PBio	PMID: 16670179, 22591512, 24491918, 24561067, 26478006, 26909655, 27077111	35
EGR1	desconocido	PBio	PMID: 15308739, 19050264, 19812322, 20414733, 21368226, 21622185, 22554935, 25613134, 26052046, 26980486, 11910893, 14647476, 18203138, 24627779, 25368162, 27192563	244
EHF	desconocido	PBio	PMID: 16380452, 17027647, 19801549, 20879862, 21617703, 24219556, 25217163	36
ELANE	AD	Base de datos pública	PMID: 20008220, 24145314, 27222657	245
EMB	desconocido	PBio	PMID: 8432389, 15917240, 18209069, 19164284, 25773908	37
EPG5	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 21965116, 23222957, 23838600, 26917586, 26927810, 27588602	246
ETF1	desconocido	PBio	PMID: 20418372, 25606970, 26384426, 26833392, 27387891	247
ETV6	AD	PBio	PMID: 19254918, 20350664, 21714648, 22438058, 25581430, 25807284, 26718572, 27365488	38
F9	XLR	Base de datos pública	MySql	248
FAS	AD	Base de datos pública	PMID: 27222657	249
FASLG	AD	Base de datos pública	PMID: 27222657	250
FCGR2A	ADAR	Base de datos pública	MySql	251
FCGR3A	AR	Base de datos pública	MySql	252
FCN3	AR	Base de datos pública	MySql	253
FEZ1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	254
FHL2	desconocido	PBio	PMID: 16389449, 20592280, 22417706, 22633286, 23212909	39

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
FOS	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	255
FOXH1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	256
FOXN1	AR	Base de datos pública	MySQL	257
FOXP3	XLR	Base de datos pública	PMID: 26454313	258
FPR1	desconocido	PBio	PMID: 8994115, 10229829, 10611407, 17084101, 22934745, 23230437, 25605714, 25826286, 26101324, 26701131, 27034344, 27100350, 27131862, 27154726	259
FPR2	desconocido	PBio	PMID: 8994115, 10229829, 10611407, 17084101, 22934745, 23230437, 25605714, 25826286, 26101324, 26701131, 27034344, 27100350, 27131862, 27154726	41
FPR3	desconocido	PBio	PMID: 8994115, 10229829, 10611407, 17084101, 22934745, 23230437, 25605714, 25826286, 26101324, 26701131, 27034344, 27100350, 27131862, 27154726	42
FUK	desconocido	PBio	PMID: 11753075, 12651883, 15774760, 19394435, 19647987, 20363321, 22134107, 22203233, 22276660, 22461019, 24239607	43
G6PC3	AR	Base de datos pública	PMID: 20008220, 24145314, 25879134, 26479985	260
GATA2	AD	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241	261
GDA	desconocido	PBio	PMID: 10595517, 18600524, 20826431, 23838888, 24834013	44
GDPD4	desconocido	PBio	PMID: 24373430, 24977479, 24977485, 24977489, 25528375, 25596343	45
GF11	AD	Base de datos pública	PMID: 20008220, 24145314	262
GOLGB1	desconocido	PBio	PMID: 17475246, 21217069, 22034594, 23555793, 24046448	263
GPATCH2	desconocido	PBio	PMID: 19432882, 25353171, 25376275	46
GPC5	desconocido	PBio	PMID: 24130709, 24943672, 25354479, 26224662, 26349477	47
GPRC5A	desconocido	PBio	PMID: 19593893, 20959490, 22239913, 25621293, 25714996, 26165721	264
GRAP2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 25452106, 25636200, 26246585	265
GRIA3	XLR	PBio	PMID: 10441169, 12682273, 17202328, 18590483, 25904555, 26648591	51
GTPBP4	desconocido	PBio	PMID: 17785438, 26015807	52
HAX1	AR	Base de datos pública	PMID: 20008220, 24145314	266
HCN1	AD	PBio	PMID: 9405696, 9630217, 9634236, 9921901, 11133998, 23042740, 23077068, 23319474, 24403084, 24747641, 24756635, 25580535, 26576877	53
HELLS	AR	Base de datos pública	PMID: 26216346	267
HEXa	AR	PBio	PMID: 20301397, 21997228, 23727835, 24445368	54
HIVEP1	asociación	Base de datos pública	MySQL; PMID: 20226436, 26117544	268

Simbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
HIVEP2	AD	Base de datos pública	MySql: PMID: 21475200, 21936769, 23389689, 24366360, 26153216, 26483320, 27003583	269
HIVEP3	desconocido	Base de datos pública	MySql	270
HK2	desconocido	PBio	PMID: 2749583, 4265132, 19519254, 2496891, 23874603, 25525876, 25602755	55
HMG3	desconocido	PBio	PMID: 12714519, 15259015, 15358624, 16945912, 22014684, 23994280, 26553261	56
HNRNPLL	desconocido	PBio	PMID: 18669861, 18719244, 19100700, 20505149, 22073166, 23934048, 24476532, 25825742	271
HP	desconocido	PBio	PMID: 16046400, 19380867, 19795414, 26445729	272
HPCAL1	desconocido	PBio	PMID: 12445467, 24699524, 25519916, 26659654, 26729710	273
HPR	desconocido	PBio	PMID: 16046400, 19380867, 19795414, 26445729	57
HTR2A	asociación	Base de datos pública	PMID: 19204164, 24089568, 25078361, 26056932, 27003757, 27042682	274
ICOS	AR	Base de datos pública	MySql: PMID: 19380800, 23765059, 27250108	275
ID1	desconocido	PBio	PMID: 14629038, 17202134, 19454010, 20955688, 22579571, 23585482, 25950736	276
ID2	desconocido	PBio	PMID: 14629038, 17202134, 19454010, 20955688, 22579571, 23585482, 25950736	59
ID2-AS1	desconocido	PBio	Ver ID2	60
IDO2	desconocido	PBio	PMID: 18219311, 18364004, 19487973, 19799997, 20197554, 20484729, 20693847, 21084489, 21406395, 21990421, 22754762, 24391212, 24402311, 24844751, 25477879, 25478733, 25541686, 25949913, 26308414, 27183624	61
IFIH1	AD	Base de datos pública	PMID: 21156324, 24686847, 24995871, 25794939, 26052098, 26748340, 27260006, 27821552	277
IFNAR1	asociación	Base de datos pública	PMID: 27821552	278
IFNAR2	AR	Base de datos pública	PMID: 26424569, 27821552	279
IFNG	asociación	Base de datos pública	MySql	280
IFNGR1	ADAR	Base de datos pública	MySql	281
IFNGR2	ADAR	Base de datos pública	MySql: PMID: 15356149, 23161749	282
IFNLR1	desconocido	PBio	PMID: 12469119, 12483210, 15166220, 22386267, 22891284, 25634147, 25904743, 25941255	62
IGLL1	AR	Base de datos pública	PMID: 25502423	283
IKKB	ADAR	Base de datos pública	MySql: PMID: 17047224, 17072332, 25764117, 25930993, 26117626, 26525107	284
IKBKG	XLD XLR	Base de datos pública	MySql: PMID: 17047224, 21455173, 21455181, 23765059, 25764117, 25886387, 25930993, 26117626, 26525107	285
IKZF1	AD	Base de datos pública	PMID: 26454313, 26981933	286

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
IL10	AR	Base de datos pública	PMID: 23887241	287
IL10RA	AR	Base de datos pública	PMID: 23887241	288
IL10RB	AR	Base de datos pública	PMID: 23887241	289
IL12B	AR	Base de datos pública	MySql	290
IL12RB1	AR	Base de datos pública	MySql	291
IL17F	AD	Base de datos pública	PMID: 22284928, 23887241, 24240291, 24690400, 25890879, 27144517	292
IL17RA	AR	Base de datos pública	PMID: 23887241	293
IL1B	AD	Base de datos pública	PMID: 15327898, 20543597, 24248593, 26525107, 27730320, 27873163, 27999438	294
IL21	AR	Base de datos pública	MySql	295
IL21R	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241	296
IL2RA	AR	Base de datos pública	MySql	297
IL2RG	XLR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313, 27484032	298
IL4R	asociación	Base de datos pública	MySql	299
IL7	desconocido	PBio	PMID: 21508983, 22288682, 24507157, 24979548, 25130296, 25214510, 25411246, 25734144, 26537673, 26675348, 26908786	300
IL7R	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313, 27484032	301
IRAK4	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23766853, 25232776, 25344726, 25764117, 25886387, 25930993, 26785681, 27845762	302
IRF3	AD	Base de datos pública	PMID: 23388631, 26513235, 26748340	303
IRF7	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 26748340	304
IRF8	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23887241	305
IRGM	asociación	PBio	PMID: 14707092, 17911638, 22174682, 22722598, 23084913, 23335927	306
ISG15	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 26052098, 27260006, 27821552	307

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
ITSN2	desconocido	PBio	PMID: 11748279, 15020715, 17696400, 17696407, 22558309, 22975684, 23986746, 24097067, 24284073, 25797047, 26479042	309
JAGN1	AR	Base de datos pública	PMID: 25129144	310
JAK3	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	311
JMY	desconocido	PBio	PMID: 19287377, 20573979, 20574148, 20888769, 21965285, 23291261, 25015719, 26223951, 26305109	312
JPX	asociación	PBio	PMID: 21029862, 23791181, 23943155	64
JUN	desconocido	Base de datos pública	PMID: 16928756, 27042682	313
KANK1	asociación	PBio	PMID: 18458160, 20164854, 21685469, 24399197, 25961457, 26656975	65
KAT6b	AD	PBio	PMID: 17460191, 17694082, 22715153, 25920810	66
KCTD7	AR	PBio	PMID: 17455289, 20301601, 21710140, 22606975, 22638565, 22748208, 25060828, 27629772, 27742667	67
KITLG	AD	Base de datos pública	PMID: 27042662	314
LAMTOR2	AR	Base de datos pública	MySql; PMID 19782549, 20008220, 24753205	315
LARP4B	desconocido	PBio	PMID: 20573744, 23815932, 25534202, 26001795, 26501340, 26644407	69
LCP2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 12874226, 18219311, 19056831, 23494777, 26246585	317
LIG1	AR	Base de datos pública	MySql	318
LIG4	AR	Base de datos pública	MySql	319
LOC102724297	desconocido	Base de datos pública	MySql	320
LOC400710	desconocido	PBio	ARNinc. información génica limitada: ver familia de genes SNAR (locus adyacente)	321
LRBA	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059, 27873163, 27192563	322
LYST	AR	Base de datos pública	PMID: 19302049, 19782549, 20008220, 24753205, 24916509, 26454313, 27681733	323
MAGEA9	desconocido	PBio	PMID: 15222021, 15900605, 21093980, 21791470, 25315972, 25445503, 25755744	324
MAGEA9B	desconocido	PBio	PMID: 15222021, 15900605, 21093980, 21791470, 25315972, 25445503, 25755744	325
MAGT1	XLR	Base de datos pública	PMID: 23687241, 27873163, 25504528	326
MALL	desconocido	PBio	PMID: 11294831, 19064697, 24101378, 24746959, 26109641, 26622604, 26641089, 26772392, 27583248, 27846891	72
MALT1	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 26525107	327
MAP3K2	desconocido	PBio	PMID: 11032806, 11278622, 12138187, 14734742, 16430878, 21333552, 2437584, 24847879, 25012295, 26056008	328

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
MAPK1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 14671106, 27042682	329
MAPK3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 14671106, 27042682	330
MAPK9	desconocido	PBio	PMID: 15023353, 23685277, 24673683, 25762148, 26141991	73
MAVS	asociación	Base de datos pública	PMID: 23582325, 26513235, 26987611	331
MCEE	AR	PBio	PMID: 17846917, 20301409, 21365456, 23726524, 24532006, 25763508, 26725562	74
MECP2	XLD XLR	Base de datos pública	PMID: 27042682	332
MEX3C	desconocido	PBio	PMID: 18779327, 22357625, 22658931, 22863774, 22927639, 23140835, 23446422, 23999169, 24706998, 24741071	333
MGA15	desconocido	PBio	PMID: 12417426, 15585841, 18292539, 20089585, 20117844, 25768892, 26972830	75
MKL1	AR	PBio	PMID: 12944485, 22626970, 26098208, 26098211, 26221020, 26241940, 26405212, 26224645, 26554816	89
MRE11A	AR	Base de datos pública	PMID: 23388631, 23765059	334
MS4A1	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	335
MSN	desconocido	PBio	PMID: 9070665, 10444190, 11777944, 12445265, 14768359, 16368573, 17110458, 18025306, 18725395, 21486194, 23526587, 23613524, 24250818, 24358210, 24760896, 25746045	336
MTHFD1	AR	Ambos	PMID: 26454313	337
MYD88	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23766853, 25344726, 25764117, 25886387, 25930993, 26371186, 27435819	338
NBN	ADAR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	339
NFIC	desconocido	PBio	PMID: 11559801, 15327898, 16928756, 18474555, 19058033, 22205750	340
NFIL3	desconocido	PBio	PMID: 20080759, 20697558, 22075207, 23453631, 24070385, 24277151, 24280221, 24442434, 24908887, 25092873, 25113970, 25310240, 25611557, 25614966, 25801035, 25993115, 26153760, 26379372, 26806130, 26880402	92
NFKB1	AD	Base de datos pública	PMID: 22081022, 26279205	341
NFKB2	AD	Base de datos pública	MySql; PMID: 25764117	342
NFKBIA	AD	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059, 25645939, 25764117	343
NHEJ1	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	344
NLRP12	AD	PBio	PMID: 17947705, 18230725, 20861596, 21978668, 23318142, 23970817, 24282415, 24347638, 25249449, 25620184, 25902475, 26083649, 26343520, 26386126, 26521018	93
NLRP3	AD	Base de datos pública	PMID: 16724804, 19302049, 23592384, 26848516, 27999438	345

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
NOD2	AD	Base de datos pública	PMID: 16724804, 19302049, 23584365, 26509073, 26848516, 26953272	346
NQO2	desconocido	PBio	PMID: 16253210, 16905546, 17720881, 18552348, 26046590	94
NRIP1	desconocido	PBio	PMID: 18267075, 23241901, 24969109, 25066731, 25697398, 25879677, 26937622	95
ORAI1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 19075015, 20004786, 21790973, 22144678, 23765059, 26454313, 26469693	347
OSTM1	AR	Base de datos pública	PMID: 16813530, 19507210, 21107136, 23685543	348
OVOL2	AD	PBio	PMID: 16423343, 25267199, 26619963, 26749309	98
PDE3B	desconocido	PBio	PMID: 17220874, 23276671, 25816736, 26203135, 26297880, 26374610	99
PDGFRA	asociación	PBio	PMID: 12660384, 16634583, 18701889, 19246520, 19839938, 20032375, 205669695, 21123584, 21975205, 22449623, 22523564, 23771599, 040827	100
PDSS2	AR	PBio	PMID: 17186472, 18437205, 18784258, 21567994, 21871565, 21983691, 23150520	101
PGM3	AR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 25502423	349
PHACTR4	desconocido	PBio	PMID: 15107502, 17609112, 22215804, 22215812, 22766235, 23076051, 23203801, 23319639, 24748504, 26850007	102
PIAS1	desconocido	PBio	PMID: 10905787, 10858346, 14644436, 15297606, 15311277, 17065208, 17540171, 18056374, 19857525, 20966256, 22969086, 22982248, 23299081, 24036127	103
PIAS2	desconocido	PBio	PMID: 9724754, 11117529, 12077349, 12764129, 14514699, 15582666, 16460827, 19549844, 21156324, 21779164, 22210188, 22982248, 24344134, 25484205, 25434787, 26223632	350
PIK3CD	AD	Ambos	MySQL: PMID: 24165795, 25133419, 25645939, 26437962, 26453379, 27379089, 27426521, 27873163, 14647476, 27192563	104
PIK3R1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241, 25645939, 26246585, 26453379, 27076228, 14647476, 27192563	351
PKHD1	AR	PBio	PMID: 8178487, 15052665, 17450421, 23423256, 24964219, 24984783, 25186187, 26502924	105
PLCG2	AD	Base de datos pública	PMID: 19056831, 23000145, 23765059, 23887241, 25452106, 25636200, 25645939, 26246585, 27192563	352
PMS2	AR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 23765059	353
PNPLA4	desconocido	PBio	PMID: 22289388, 23741432, 26017929, 26164793, 26713677, 26741492, 26958210	107
PNPT1	AR	PBio	PMID: 14563561, 15492272, 16410805, 16687933, 17983748, 19580345, 23084291, 23221631, 24143183, 24729470, 25457163	108
POLA1	XLR	Base de datos pública	PMID: 27019227, 27821552	355
POLE	AR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 23230001, 23765059, 25948378	356
PPP2R3B	desconocido	PBio	PMID: 9847399, 10629059, 11593413, 18353419, 20485545, 26683421	109
PRF1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 17311987, 19302049, 21881043, 24916509, 25776844, 26454313, 26864340, 27391055	357
PRKCB	desconocido	PBio	PMID: 19872892, 15488737, 16935002, 17060474, 17395590, 19907441, 21997316, 22994860, 23959874, 24550541, 25548371, 24550541, 25808972, 26509731, 26510741	110

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
PRKCD	AR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 23319571, 27250108, 27873163	358
PRKCH	desconocido	PBio	PMID: 15327898, 16571806, 18353419, 22114277, 22155788, 22892130, 23868949, 24705298, 25617472, 25889880	111
PRKDC	ADAR	Base de datos pública	PMID: 12847277, 23722905, 26454313, 26838362, 27980111	359
PROC	AdAR	PBio	PMID: 2437584, 18751723, 21114396, 22447930, 24162617	360
PSMB8	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	361
PSTPIP1	AD	PBio	PMID: 9488710 11313252 12530983 14707117 16724804 19290936 19302049 24421327 25040622 25645939 25814341 26386126 2691974	112
PTEN	AD	Base de datos pública	PMID: 26246517, 27426521	362
PTPN2	desconocido	PBio	PMID: 11909529, 12359225, 12847239, 19290937, 19825843, 19930043, 20473312, 20564182, 20848498, 21220091, 22080861, 22080863, 22671594, 24442435, 24445916, 24608439, 24849651, 24997008, 25548153, 25581833	113
PTPRC	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	363
PTPRN2	desconocido	PBio	PMID: 9714834, 10426369, 11086001, 11086294, 11793386, 15114673, 19361477, 23595248, 24988487, 26141787, 26609326	114
PURA	AD	Base de datos pública	PMID: 27042682	364
RAB27A	AR	Base de datos pública	PMID: 19302049, 20008220, 21881043, 23810987	365
RAB37	desconocido	PBio	PMID: 21805469, 22899725, 26931073, 27798165	115
RAB7A	AD		PMID: 25992615, 27588602	366
RABGEF1	desconocido	PBio	PMID: 12505986, 15143060, 15235600, 16499958, 16533754, 16605131, 17341663, 20829437, 22846990, 23552075, 245669883, 24957337, 25427001, 26567216, 26588713, 27791468	367
RAC2	AD	Base de datos pública	MySQL	368
RAD51	AD	Base de datos pública	PMID: 26310191, 27042682	369
RAG 2	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 23887241, 26454313, 27808398	371
RBCK1	AR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 21455173, 21455181, 23765059, 23969028, 24958845, 25764117, 25930993, 26008899, 26525107, 27810922	372
R8FOX1	desconocido	PBio	PMID: 23350840, 24039906, 25043849, 26500751, 26687839	116
RCC1	desconocido	PBio	PMID: 1961752, 18442486, 19060893, 20347844, 23536659, 25452301, 26864624	117
RFX5	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	373
RFXANK	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	374

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
RFXAP	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26454313	375
RGCC	desconocido	PBio	PMID: 19158077, 19652095, 23000427, 24973210, 25770350, 26134570	118
RHOQ	desconocido	PBio	PMID: 10490598, 12456725, 14734537, 16246732, 17016434, 19258391, 22916134, 24223996, 24297911, 24663214, 24667291	119
RIPK1	asociación	Base de datos pública	PMID: 21455173, 27999438	376
RIPK3	asociación	Base de datos pública	PMID: 22365665, 27999438	377
RMRP	AR	Base de datos pública	MySQL; PMID 19782549, 20008220, 24753205	378
RNASE3	desconocido	PBio	PMID: 19515815, 26184157	120
RNASEH2 A	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	379
RNASEH2 B	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	380
RNASEH2 C	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	381
RNASEL	asociación	Base de datos pública	PMID: 24995003, 27525044	382
RNF168	AR	Base de datos pública	MySQL; PMID: 23765059	383
RNF31	AR	Base de datos pública	PMID: 21455173, 21455181, 23969028, 24958845, 26008899, 26525107, 27810922	384
RNU4ATA C	AR	Base de datos pública	PMID: 27222657	385
RPTOR	desconocido	PBio	PMID: 16959881, 22810227, 23349361, 23812589, 24287405, 24303063, 24671993, 24948799, 26678875	123
RTEL1	AR	Base de datos pública	MySQL; PMID: 23329068, 23765059, 24009516, 25607374, 26810774	386
RTEL1-TNFRSF6B	desconocido	Base de datos pública	MySQL; PMID: 23329068, 23765059, 25607374	387
SALL2	AR	PBio	PMID: 11734654, 15082782, 18818376, 19076363, 19131967, 21362508, 21689070, 21791360, 22074632, 22978642, 23029531, 24040083, 24412933, 24903482, 25360671, 25580951, 25608837, 26181197	388
SAMHD1	AR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27821552	389
SBDS	AR	Base de datos pública	PMID: 20008220, 21062271, 27418648, 27658964	390
SERPINB4	desconocido	PBio	PMID: 15203215, 19070595, 21857942, 22451727, 22808225, 24560885, 24635038, 25111616, 25133778, 25213322	124
SERPINB6	AR	PBio	PMID: 14670919, 20451170, 24172014, 24359430	125

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
SH2D1A	XLR	Base de datos pública	MySQL; PMID: 19302049, 23765059, 25744037	391
SHARPIN	desconocido	Base de datos pública	PMID: 21455181, 22901541, 23969028, 24958845, 26525107, 26848516, 27810922, 27892465	392
SKIV2L	AR	Base de datos pública	PMID: 27260006, 27821552	393
SLC17A5	AR	PBio	PMID: 14742248, 15006695, 15172005, 16575519, 18399798, 20007460, 20951965, 21628664, 22778404, 23760462, 23889254, 25494612, 25855729, 25879139	127
SLC37A4	AR	Base de datos pública	PMID: 20008220, 20301489	394
SLC3A2	desconocido	PBio	PMID: 22588539, 22624878, 23297391, 24491544, 25002078, 26172215, 26439699, 26444422	126
SLC46A1	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	395
SLC8A1	desconocido	PBio	PMID: 23224883, 23224887, 23224890, 23224891, 26045217, 26418956, 26775040, 26859825, 26924806	396
SMAD2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	397
SMAD3	AD	Base de datos pública	PMID: 27042682	398
SMAD4	AD	Ambos	PMID: 12202226, 14987161, 16800882, 19420158, 25637015, 25705527, 26454313, 27042682	399
SNAP29	AR	Base de datos pública	PMID: 15968592, 21073448, 27588602	400
SNAR-A1	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	401
SNAR-A10	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	402
SNAR-A11	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	403
SNAR-A12	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	404
SNAR-A13	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	405
SNAR-A14	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	406
SNAR-A2	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	407
SNAR-A3	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	408
SNAR-A4	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	409
SNAR-A5	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	410
SNAR-A6	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	411
SNAR-A7	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	412
SNAR-A8	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	413
SNAR-A9	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	414
SNAR-B1	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	415
SNAR-B2	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	416
SNAR-C1	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	417
SNAR-C2	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	418
SNAR-C3	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	419
SNAR-C4	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	420

Simbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
SNAR-C5	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	421
SNAR-D	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	422
SNAR-E	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	423
SNAR-F	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	424
SNAR-G1	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	425
SNAR-G2	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	426
SNAR-H	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	427
SNAR-I	desconocido	PBio	PMID: 25327818, 25447144	428
SNCa	AD	PBio	PMID: 12406186, 14648159, 16953112, 19115126, 19432400, 19652146, 22209147, 23378275, 23771222, 24586351, 24593806, 25092570, 25450953, 25522431, 25635231, 25866630, 26087293, 26272943, 26342897, 26646749	429
SNHG3	desconocido	PBio	PMID: 22309462, 22843687, 26373735	128
SNX10	AR	Base de datos pública	PMID: 22499339, 23123320	430
SNX5	desconocido	PBio	PMID: 10600472, 11128621, 1449622, 15133132, 15561769, 16857196, 18596235, 21725319, 21903422, 21943487, 23213485, 24820351, 26220253	130
SOCS2	desconocido	PBio	PMID: 19279332, 21403007, 22693634, 22795647, 23455506, 24400794, 26216515, 26709655, 26765997, 27071013, 27158906, 27330188, 27338192	131
SP110	AR	Base de datos pública	MySql	431
SP140	desconocido	Base de datos pública	MySql	432
SPINK5	AR	Base de datos pública	PMID: 19683336, 26865388, 27222657, 27905021	433
SQSTM1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 19229298, 27715390	434
SRSF1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	435
ST8SIA5	desconocido	PBio	PMID: 11089916, 15829700	133
STAT2	AR	Base de datos pública	PMID: 23391734, 26122121, 27821652	437
STAT5B	AR	Base de datos pública	MySql	439
STIM1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 20004786, 21790973, 23765059, 25454313, 26469693	440
STIM2	desconocido	PBio	PMID: 20004786, 21790973, 21880262, 22129055, 22477146, 22914293, 25157823, 26109647, 26469693	134
STK4	AR	Base de datos pública	PMID: 19782549, 23765059, 23887241, 24753205, 26029204	441
STX11	AR	Base de datos pública	PMID: 19302049, 21881043, 24916509, 26454313	442
STXBP2	ADAR	Base de datos pública	PMID: 21881043, 24916509, 25564401, 26454313	443

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
SYNCRIP	desconocido	PBio	PMID: 10734137, 18045242, 19331829, 192332660, 22493061, 229355615, 23679954, 23700384, 24844655, 25100733, 26641092	444
T	Ad AR	PBio	PMID: 11897834, 17438107, 23064415, 23662285, 24253444, 24556085, 25186612, 26210634, 26919728	445
TAP1	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	446
TAP2	AR	Base de datos pública	PMID: 26454313	447
TAPBP	desconocido	Base de datos pública	PMID: 26454313	448
TAZ	XLR	Base de datos pública	PMID: 20008220	449
TBC1D16	desconocido	PBio	PMID: 16923123, 19077034, 21250943, 23019362, 23485563, 23812537, 24513270, 26030178	136
TBK1	AD	Base de datos pública	PMID: 23887241, 25930993, 26513235, 28049150	450
TBX1	AD	Base de datos pública	PMID: 26454313	451
TCIRG1	ADAR	Base de datos pública	MySQL: PMID 19507210, 19782549, 24753205, 27233968	452
TICAM1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 22105173, 23887241, 25764117, 25930993, 26513235, 28049150	453
TLR3	AD	Base de datos pública	PMID: 23592984, 23887241, 25930993, 26513235, 27810922, 27873163, 27881733	454
TLR4	asociación	Ambos	PMID: 12124407, 17893200, 18948062, 19843948, 20521908, 21677132, 22474023, 22962435, 23055527, 23890253, 25365308, 25454804, 25930993, 26189680, 26453379, 27881733	455
TMEM173	AD	Base de datos pública	PMID: 23388631, 25645939, 25692705, 26052098, 27260006, 27801882, 27821552	456
TNF	asociación	Base de datos pública	MySQL: PMID: 27042682	457
TNFAIP3	AD	Base de datos pública	PMID: 23969028, 26642243, 27845235	458
TNFRSF10 A	desconocido	PBio	PMID: 10899508, 11602752, 11704827, 11777550, 11844843, 12390973, 12694389, 14975593, 15007095, 16394662, 16554480, 17671142, 19690337, 20921531	138
TNFRSF11 A	ADAR	Base de datos pública	PMID: 17088646, 17360404, 18281276, 18606301, 19380800, 19507210, 25102334, 25393853, 27003757, 27016605	459
TNFRSF11 B	AR	Base de datos pública	PMID: 19507210, 25102334, 25393853, 27003757	460
TNFRSF13 B	ADAR	Base de datos pública	MySQL: PMID: 17467261, 17492055, 18978466, 18981294, 19629655, 20889194, 21458042, 22697072, 23765059, 25454804, 25930993, 26727773, 27123465	461
TNFRSF13 C	AR	Ambos	MySQL: PMID: 16769579, 17785824, 18784835, 18813230, 19136305, 19406831, 20547827, 20547828, 20817206, 21897850, 22028296, 22030463, 23684423, 24101560, 24963530, 25454804, 25637018, 25724205, 26419927, 26453379, 26600308, 26888554	139
TNFRSF18	desconocido	PBio	PMID: 16439533, 19162554, 19363449, 22017440, 23432692, 24484736, 25738498	140

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
TNFRSF4	AR	Base de datos pública	MySql	462
TNFRSF8	desconocido	PBio	PMID: 10921351, 15990453, 16472805, 18852356, 20141444, 20378007, 21933041, 23115213, 23307550, 23654079, 24809535, 25999451	463
TNFSF11	AR	Base de datos pública	PMID: 17088646, 17360404, 18281276, 18606301, 19507210, 25992615, 27003757	464
TNFSF12	asociación	Base de datos pública	PMID: 23765059	465
TP53	ADAR	Base de datos pública	MySql; PMID: 11048806, 11079782, 12009037, 19282432, 26870672	466
TRAF3	AD	Base de datos pública	PMID: 20832341, 23887241, 25764117, 25930993, 28049150	467
TRAF6	desconocido	Base de datos pública	PMID: 10215628, 10421844, 25200954, 27808398, 27999438	468
TRAFD1	desconocido	PBio	PMID: 16221674, 18849341, 23913580, 25909814, 25992615, 26283173	141
TREX1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 26052098, 27260006, 27621552	469
TRNT1	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 25193871	470
TRPM2	desconocido	PBio	PMID: 9806837, 16585058, 18569867, 19411837, 20107186, 25012489, 25049394, 25088676, 26300888, 26558786, 26679996, 26942016, 26969190, 27405665, 27872485	142
TTC7A	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 27873163	471
UBE2N	desconocido	PBio	PMID: 21512573, 23159053, 24906799, 25343992, 25503582, 25548215, 26085214, 26150489, 26212332, 26513362	145
UNC119	AD	Base de datos pública	MySql	472
UNC13D	AR	Base de datos pública	PMID: 19302049, 21881043, 24916509, 25564401, 25980904, 26454313	473
UNC93B 1	asociación	Base de datos pública	PMID: 23810987, 23887241, 25930993, 27873163	474
UNG	AR	Base de datos pública	MySql; PMID: 23765059	475
USP18	AR	Base de datos pública	PMID: 27016805, 27325888, 27801882, 27821552	476
USP20	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27801882	477
VAPA	desconocido	PBio	PMID: 9657962, 10523508, 10655491, 11511104, 12931207, 18713837, 23536298, 24076421, 24569996, 25015719	478
VCP	AD	Base de datos pública	PMID: 24248593, 27730320	479
VDAC1	desconocido	PBio	PMID: 10620803, 25874870, 26322231, 26542804, 26616244, 26758954, 26878172	480

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuentes del gen	Anotación de Origen	Número del gen (GN)
VPS13B	AR	Base de datos pública	PMID: 20008220, 20301655	481
VPS45	AR	Base de datos pública	MySql: PMID: 23738510, 24145314, 24164830, 26358756	482
VSTM1	desconocido	PBio	PMID: 22960280, 23436183, 24205237, 25351446, 25887911, 26760041	147
VWA2	desconocido	PBio	PMID: 14506275, 18434322, 21385852, 23443151, 23960233, 26121272	148
WEE1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 19903823, 25088202, 26598692, 26881506, 27042682	484
WIPF1	AR	Base de datos pública	PMID: 23765059, 26029204, 26453379	485
XIAP	XLD XLR	Base de datos pública	MySql: PMID: 22365665, 25744037, 26953272	486
YBX1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682	487
YWHAZ	desconocido	Ambos	PMID: 25894827, 27042682	488
ZAP70	ADAR	Base de datos pública	PMID: 18219311, 23494777, 23765059, 24164480, 26454313	489
ZBTB24	AR	Base de datos pública	MySql: PMID: 23486536, 23765059, 26851945, 27098601	490

La Tabla 6 es una lista completa de 419 ejemplos de genes (referidos en el presente documento como 'genes PML-419' o 'lista de genes PML-419') interrogados en el presente estudio, junto con información relacionada con el patrón de herencia asumido para el análisis y la razón para la inclusión del gen. Fuentes de genes para la Tabla 6 (encabezado de columna 'Fuente de genes'): 1) nominados sobre la base de estar vinculados a la inmunodeficiencia, seleccionados de bases de datos públicas (indicadas por 'Public db') como PubMed y ClinVar, 2) genes identificados por PBio CNV ('PBio', véase el encabezado de columna de la Tabla 6 'Fuente de genes') de un estudio de descubrimiento de genes CGH de matriz amplia del genoma de 71 casos de PML, o 3) seleccionados de bases de datos públicas e identificados en el estudio de descubrimiento de genes de PML de PBio (indicado por 'Ambos'). Se propuso una predisposición genética a la PML con base en el genoma del huésped; es decir, las variantes genéticas de línea germinal en el genoma del paciente con PML, en lugar de las variantes genéticas que están presentes en el virus de JC, son la causa de la PML del paciente (Hatchwell, *Front Immunol.*, 6: 216 (2015)). Los detalles sobre la fuente de los genes en la lista de genes PML-419 se pueden encontrar en las siguientes fuentes de genes relacionados con la inmunodeficiencia y la inmunidad: Durandy et al., *Nat Rev Immunol.*, 13(7):519-33 (2013); Milner et al., *Nat Rev Immunol.*, 13(9):635-48 (2013); Paciolla et al., *Genes Immun.*, 16(4): 239-46 (2015); Hatchwell, *Front Immunol.*, 6: 216 (2015); Thijssen et al., *Nat Commun.*, 6: 7870 (2015); Chinn et al., *Immunol Allergy Clin North Am.*, 35(4):671-94 (2015); Zhou et al., *Nat Genet.*, 48(1):67-73 (2015); Navabi et al., *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 12:27 (2016); y Tsujita et al., *J Allergy Clin Immunol.* (2016). Los genes de MySQL se derivan de la base de datos ClinVar. Se buscó en ClinVar usando los términos "deficiencia inmune" e "inmunodeficiencia". Se excluyeron las entradas que describían grandes reordenamientos genómicos, que contenían múltiples genes. Se compiló una lista no redundante de 125 genes combinando el resultado de las dos búsquedas y se depositó en una base de datos MySQL. NOTA: Un subconjunto de estos genes no está etiquetado como 'MySQL' si apareció en uno o más de los artículos de revisión de genes inmunitarios mencionados anteriormente. van der Kolk et al., *Ann Clin Transl Neurol.*; 3(3): 226-32 (2016) fue la fuente del gen BAG3 de PML conocido (véase más abajo) y 28 genes candidatos de PML con base en la conexión con JCV. van der Kolk *et al.*, cita un método de la siguiente manera: "este último se realizó buscando JCV en NCBI y seleccionando genes en humanos". Esto arrojó 30 genes humanos, 5 de los cuales se superpusieron con la lista de genes de PML y 2 genes (HLA-DQB1, HLA-DRB1) fueron excluidos porque los loci de HLA son difíciles de interpretar. Los genes ADA, BAG3, BTK, CD40LG, DOCK8, STAT1, WAS y WIPF1 se derivaron de Hatchwell, *Front Immunol.*, 6: 216 (2015) (véase la Tabla 1 para referencias primarias); van der Kolk et al., *Ann Clin Transl Neurol.*, 3(3): 226-32 (2016); y Zerbe et al., *Clin Infect Dis.*, 62(8): 986-94 (2016). Los genes PBio se basan en estudios de CNV y un subconjunto se superpone a las listas de genes de revisión inmunitaria (anotados como 'Ambos' en el encabezado de la columna 'Fuentes del gen'). Los genes de nivel 1 se utilizaron como posibles soluciones para los casos de PML. La determinación del modelo de enfermedad autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR), dominante ligado a X (XLD) o ligado a X (XLR) para cada gen se derivó de los artículos de revisión de inmunodeficiencia y/o anotaciones OMIM. Las entradas marcadas como 'asociación' indican que se encontró que las variantes estaban asociadas con una afección relacionada con el sistema inmunitario; 'desconocido' indica que no hay evidencia reportada en la literatura para un modelo AD o AR.

Tabla 7: Causa potencial de PML en cada paciente en estudio

ID de la Muestra	Etnia	Género	Enfermedad Primaria	Símbolo del Gen de RefSeq	Tipo de Variante	Detalles de Frecuencia Variable (Específicos de la Etnia)	Frecuencia (Recíproca) (Específica de la Etnia)	SEQ ID
MVGS1116-8a	EUR	F	MS (NZ Rx)	DOCK8	SNV hom SNV het	0.499 0.00447	1 en 1,792	1147 1148
MVGS1359	EUR	F	MS (NZ Rx)	IL17F	SNV het	0.00024	1 en 4,170	1114
MVGS1368	EUR	F	MS (NZ Rx)	IDO2	SNV hom SNV het	0.508 0.065	1 en 121	1125 1126
MVGS540-374b	EUR	M	MS (NZ Rx)	SHARPIN	SNV hom	0.00217	1 en 461	1142
MVGS540-393b	EUR	F	MS (NZ Rx)	DOCK8	SNV hom SNV het SNV het	0.499 0.00153 0.194	1 en 5,246	1147 1154 1152
MVGS694-6a	EUR	F	Otra	CHD7	SNV het	0.00028	1 en 3,528	1135
MVGS811-13a	EUR	M	HIV	PIK3CD PIK3CD-AS1	CNV hom	nuevos	0	2
MVGS995-4a	EUR	M	MS (NZ Rx)	EPG5	SNV hom SNV het	0.495 0.000251	1 en 32,224	1279 1273
PML01	EUR	F	HIV	ITSN2	SNV hom	0.00183	1 en 547	1028
PML02	EUR	M	Otra	IKBKB	SNV het	nuevos	0	1127
PML03	EUR	F	MS (NZ Rx)	FPR2	CNV hom	2.23E-06	1 en 448,833	140
PML04	EUR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML05	LAT	M	HIV	TBK1	SNV het	nuevos	0	1203
PML06	AFR	M	HIV	TICAM1	SNV het	0.000777	1 en 1,287	1289
PML09	EUR	M	HIV	LIG4	SNV SNV comp het	0.00399 0.287	1 en 3497	1221 1222
PML10	EUR	F	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML12	LAT	F	HIV	BLM	SNV hom	0.000874	1 en 1,144	1235

ES 2 989 209 T3

PML13	AFR	M	HIV	PLCG2	SNV SNV comp het	0.00167 0.0187	1 en 128,105	1261 1263
PML14	EUR	M	HIV	PLCG2	SNV SNV comp het	0.00998 0.0159	1 en 25,259	1261 1263
PML15	LAT	M	HIV	NOD2	SNV het	nuevos	0	1255
PML16	AFR	F	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML17	EUR	M	HIV	ZAP70	SNV het	0.00009	1 en 11,110	1035
PML18	EUR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML19	AFR	M	HIV	ATM	SNV SNV comp het	0.0479 nuevos	0	1193 1194
PML20	AFR	M	HIV	NFKB1	SNV het	0.00173	1 en 577	1069
PML21	EUR	M	HIV	ZAP70	SNV het	0.0000602	1 en 16,623	1034
PML22	EUR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML23	EUR	F	HIV	DCLRE1C	SNV hom	nuevos	0	1167
PML25	EUR	F	HIV	PLCG2	SNV het	0.000150	1 en 6,672	1259
PML26	EUR	M	HIV	TRAFD1	SNV hom	0.000689	1 en 1,451	1208
PML27	EUR	M	HIV	TAP2	SNV hom	0.00837	1 en 120	1101
PML28	EUR	F	MS (NZ Rx)	TRPM2	SNV hom	nuevos	0	1311
PML29	AFR	M	HIV	KCTD7 RABGEF1	CNV hom	0.000387	1 en 2,584	65
PML30	EUR	M	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML31	AFR	F	HIV	DDX58	SNV het	0.000779	1 en 1,283	1157
PML32	EUR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML33	EUR	M	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML35	EUR	F	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML36	AFR	F	HIV	TCIRG1	SNV het	0.002134	1 en 469	1184
PML37	AFR	M	HIV	GATA2	SNV het	nuevos	0	1056
PML38	EUR	M	HIV	MALL	CNV hom	3.95E-06	1 en 253,036	26
PML39	AFR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML40	LAT	F	HIV	PNPT1	SNV hom	nuevos	0	1032
PML41	AFR	M	HIV	ZAP70	SNV het	nuevos	0	1036
PML43	EUR	M	HIV	PTPRC	SNV hom	nuevos	0	1020
PML44	EUR	M	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML45	EUR	F	Other	CARD11	SNV het	0.0024	1 en 417	1123
PML46	LAT	M	HIV	EPG5	SNV SNV comp het	0.0123 0.436	1 en 745	1278 1279
PML48	EUR	M	HIV	SMAD4	SNV het	0.000901	1 en 11,100	1284
PML49	EUR	M	HIV	STIM1	SNV het	nuevos	0	1174
PML50	AFR	M	HIV	NOD2	SNV het	nuevos	0	1256
PML51	EUR	M	HIV	TICAM1	SNV het	0.00265	1 en 377	1289
PML52	EUR	F	Other	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a

PML53	EUR	M	Otra	GFI1	SNV het	0.00003	1 en 32,635	1011
PML54	EUR	F	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML55	EUR	F	HIV	RTEL1	SNV het	0.00326	1 en 307	1299
PML56	EUR	M	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML57	EUR	F	Otra	TRAF3	SNV het	0.00093	1 en 1,075	1229
PML58	AFR	M	HIV	DOCK8	SNV SNV comp het	0.0575 0.478	1 en 146	1146 1147
PML59	AFR	M	HIV	IFIH1	SNV het	0.00281	1 en 356	1040
PML60	EUR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML61	AFR	F	HIV	TNFRSF11A	SNV het	nuevos	0	1287
PML62	AFR	F	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML63	AFR	M	HIV	PLCG2	SNV het	0.00195	1 en 514	1260
PML64	AFR	M	HIV	PIK3R1	SNV het	nuevos	0	1077
PML65	AFR	M	HIV	ITSN2	CNV hom	0.00313	1 en 319	14
PML66	AFR	M	HIV	no resuelto	n/a	n/a	n/a	n/a
PML67	EUR	F	MS (NZ Rx)	no resuelto (datos de CNV, sin datos de WES)	n/a	n/a	n/a	n/a
PML68	EUR	F	MS (NZ Rx)	LRBA	SNV hom	0.00162	1 en 618	1073
PML69	EUR	M	Otra	EGR1 ETF1	CNV hom	0.001	1 en 1,005	45
PML72	AFR	F	HIV	NOD2	SNV het	0.004036	1 en 248	1252

La Tabla 7 contiene una solución/explicación genética única que es la causa potencial de PML en cada paciente del estudio (71 casos se evaluaron con CGH de matriz amplia del genoma y 71 también se evaluaron mediante secuenciación del exoma completo), con la excepción de 19 casos "sin resolver". Las soluciones se basan en una combinación de variantes CNV y SNV, conectadas por las SEQ ID con las tablas 1, 4 y 5. Para soluciones de variantes homocigotas o heterocigotas compuestas, las frecuencias de población esperadas se calcularon de la siguiente manera:

$$\text{Frecuencia de población esperada para la variante a (frec. p) y variante b (frec. q) = } pq/4.$$

Por ejemplo, PML09 tiene 2 variantes, SEQ ID 1221 y 1222, con frecuencias individuales en la población normal de 0.00399, 0.287. La frecuencia esperada en una población normal emparejada étnicamente para esta combinación es $(0.00399 \cdot 0.287) \cdot 0.25 = 0.000286283 = 1/3,497$.

Los identificadores de enfermedades primarias en la Tabla 7 son: HIV, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; MS (NZ Rx), esclerosis múltiple tratada con natalizumab; otro, que incluye una variedad de trastornos/afecciones (MVGS694-6a tenía anemia aplásica, PML02 y PML52 tenían linfoma, PML45 y PML 57 tenían leucemia linfocítica crónica, PML53 tenía sarcoidosis y PML69 es un paciente de trasplante de riñón que estaba con belatacept).

Las soluciones se consideraron sobre la base de la presencia de variantes raras (CNV y/o SNV) en o cerca de los genes que se enumeran en Tabla 6. Los modelos de enfermedad autosómica recesiva (AR) y autosómica dominante (AD) comprenden este conjunto de soluciones, basadas en la búsqueda de SNV homocigotos, CNV homocigotos, SNV heterocigotos compuestos o SNV heterocigotos. Nueve casos de PML en la Tabla 7 se consideraron 'no resueltos' sobre la base del análisis de los datos de CNV y SNV, y un caso (PML67) se evaluó para CNV solo porque los datos de WES no estaban disponibles. En algunos casos, un caso se consideró sin resolver para una mejor solución (Tabla 7) pero se informaron soluciones alternativas en la Tabla 8 (véase más abajo).

Para casos de PML que tenían más de una posible solución. En estos casos, la 'mejor' solución (Tabla 7) se determinó sobre la base de la rareza de la o las variantes genéticas y la fuerza relativa de la biología para los genes PML-419 (Tabla 6). Las soluciones alternativas se informan en la Tabla 8. Por ejemplo, para el caso de PML MVGS1116-8a, se encontraron tres soluciones que afectaron a los genes DOCK8, HIVEP2 y RNF168. En

este ejemplo, las SNV heterocigotas compuestas DOCK8 (Tabla 7, SNV hom y SNV het) fueron seleccionados como la mejor solución porque DOCK8 es un gen PML conocido. En otro ejemplo, el caso de PML MVGS1359 tiene IL17F (het SNV) como la mejor solución en la Tabla 7 porque es más raro que las soluciones alternativas para los genes ATR y STXBP2.

- 5 Mientras que algunos pacientes con PML pueden tener múltiples genes/variantes que causan y/o contribuyen a su PML, en muchos pacientes con PML solo un único gen será la causa principal análoga a los pacientes diagnosticados con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Además de las soluciones alternativas informadas en la Tabla 8, que se basan únicamente en hallazgos genéticos de SNV, se informan soluciones alternativas adicionales basadas en hallazgos genéticos de CNV en la Tabla 1.

10 Tabla 8: Soluciones/explicaciones genéticas alternativas como posible causa de PML en el estudio

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Detalles de la frecuencia de la variante (específicos de la etnia)	Frecuencia (recíproca) (específicos de la etnia)	SEQ ID
MVGS1116-8a	HIVEP2	SNV het	nuevos	0	1118
MVGS1116-8a	RNF168	SNV hom SNV het	0.469 0.00818	1 en 1,041	1063 1066
MVGS1359	ATR	SNV het	0.00393	1 en 254	1058
MVGS1359	STXBP2	SNV het	0.00501	1 en 199	1291
MVGS540-374b	MKL1	CNV hom	3.99E-08	1 en 25,081,515	157
MVGS540-393b	PRKDC	SNV het	0.00097	1 en 1,031	1130
MVGS811-13a	CLCN7	SNV het	0.00028	1 en 3,571	1239
MVGS995-4a	KAT6B	SNV het	0.00003	1 en 33,357	1169
MVGS995-4a	PRF1	SNV het	0.00243	1 en 412	1168
PML03	CDKN1B	SNV het	0.00003	1 en 32,209	1200
PML05	ATR	SNV het	nuevos	0	1061
PML05	NFKB1	SNV het	0.00501	1 en 200	1070
PML06	CHD7	SNV het	0.00797	1 en 125	1136
PML06	DOCK8	SNV hom SNV het	0.478 0.0313	1 en 267	1147 1152
PML09	RIPK3	SNV het	0.00398	1 en 251	1227
PML10	JUN	SNV het	0.00103	1 en 968	1009
PML10	RAG1	SNV het	0.00039	1 en 2,566	1179
PML12	CARD11	SNV het	nuevos	0	1122
PML12	PRKDC	SNV het	nuevos	0	1128
PML13	DOCK8	SNV hom SNV het	0.478 0.0313	1 en 267	1147 1152
PML13	IRAK4	SNV het	nuevos	0	1202
PML13	PIK3CD	SNV het	0.00679	1 en 147	1000
PML14	NBN	SNV het	0.0039	1 en 256	1138
PML14	NFKB1	SNV het	nuevos	0	1071
PML15	ASH1L	SNV SNV het comp	Nuevos 0.0019	0	1016 1017
PML15	CHD7	SNV het	0.00176	1 en 568	1133
PML15	HIVEP2	SNV het	nuevos	0	1116

ES 2 989 209 T3

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Detalles de la frecuencia de la variante (específicos de la etnia)	Frecuencia (recíproca) (específicos de la etnia)	SEQ ID
PML15	STIM1	SNV het	0.00587	1 en 170	1175
PML16	TBK1	SNV het	nuevos	0	1204
PML16	TLR3	SNV het	0.00136	1 en 738	1076
PML17	APOL1	SNV het	0.0021	1 en 475	1327
PML18	PKHD1	SNV hom SNV het	0.498 0.0471	1 en 171	1104 1107
PML19	DOCK8	SNV SNV comp. het	0.0575 0.478	1 en 146	1146 1147
PML19	IFH1	SNV het	0.00444	1 en 225	1041
PML20	JUN	SNV het	0.00535	1 en 187	1010
PML21	PRKCH	SNV het	nuevos	0	1228
PML21	PSTPIP1	SNV het	0.00093	1 en 1,074	1232
PML21	RAG2	SNV het	nuevos	0	1182
PML22	RIPK3	SNV hom	0.00309	1 en 324	1226
PML22	VPS45	SNV het	0.00114	1 en 878	1014
PML23	NOD2	SNV het	nuevos	0	1251
PML23	RAG1	SNV het	0.00003	1 en 33,317	1180
PML28	PKHD1	SNV hom SNV het	0.498 0.0471	1 en 171	1104 1107
PML28	TNFRSF13B	SNV het	0.00929	1 en 108	1267
PML30	RTEL1	SNV het	0.000124	1 en 8,068	1300
PML31	AP3B1	SNV het	nuevos	0	1084
PML31	PRKDC	SNV het	nuevos	0	1129
PML33	STIM2	SNV het	0.00003	1 en 32,688	1068
PML33	TLR3	SNV hom SNV het	0.413 0.00435	1 en 2227	1075 1074
PML33	TLR4	SNV hom SNV hom	0.00283 0.00285	1 en 354	1161 1160
PML35	PRKCB	SNV het	0.00276	1 en 362	1247
PML36	NOD2	SNV het	0.00871	1 en 115	1254
PML36	PIK3CD	SNV het	0.00679	1 en 147	1000
PML37	AP3B1	SNV het	nuevos	0	1080
PML37	ATR	SNV het	0.00038	1 en 2,601	1059
PML37	WEE1	SNV het	0.00825	1 en 121	1177
PML38	MYD88	SNV het	nuevos	0	1051
PML40	MCEE	SNV hom	0.01	1 en 100	1033
PML41	AP3B1	SNV het	0.00173	1 en 577	1082
PML41	CHD7	SNV het	nuevos	0	1137

ES 2 989 209 T3

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Detalles de la frecuencia de la variante (específicos de la etnia)	Frecuencia (recíproca) (específicos de la etnia)	SEQ ID
PML41	DOCK8	SNV SNV	0.0575	1 en 146	1146
		het comp	0.478		1147
PML41	POLE	SNV hom	0.00019	1 en 5,203	1219
PML41	RNF168	SNV SNV	0.412	0	1063
		het comp	nuevos		1062
PML43	DOCK8	SNV hom SNV het	0.499 nuevos	0	1147 1150
PML44	DCLRE1C	SNV hom SNV hom	0.0287 0.00575	1 en 174	1166 1165
PML44	GF11	SNV het	0.00708	1 en 141	1012
PML45	POLA1	SNV het	nuevos	0	1328
PML46	AP3B1	SNV het	0.00587	1 en 170	1082
PML46	IL21R	SNV het	0.00573	1 en 175	1248
PML46	PRKDC	SNV het	0.00017	1 en 5,781	1131
PML48	TNFRSF11A	SNV het	0.00233	1 en 429	1286
PML49	DCLRE1C	SNV hom SNV hom	0.00575 0.0287	1 en 174	1166 1165
PML49	PTEN	SNV het	nuevos	0	1171
PML49	RIPK1	SNV het	0.00090	1 en 1,112	1090
PML50	AP3B1	SNV het	0.00387	1 en 259	1078
PML50	PIAS2	SNV het	0.00357	1 en 280	1283
PML50	STXBP2	SNV het	0.00038	1 en 2,598	1290
PML52	GF11	SNV het	0.00708	1 en 141	1012
PML53	IL1B	SNV het	nuevos	0	1037
PML53	STXBP2	SNV het	0.00501	1 en 199	1291
PML54	EPG5	SNV SNV	0.0638	1 en 127	1278
		het comp	0.495		1279
PML54	IFNGR2	SNV het	0.00009	1 en 11,096	1304
PML54	RAG1	SNV het	0.00003	1 en 33,352	1178
PML54	RAG2	SNV het	nuevos	0	1183
PML57	PIAS1	SNV het	nuevos	0	1231
PML57	PKHD1	SNV hom SNV het	0.498 0.0471	1 en 171	1104 1107
PML57	SKIV2L	SNV hom	0.157	1 en 538	1098
		SNV hom	0.214		1100
		SNV het	0.0471		1099
PML58	GF11	SNV het	0.00144	1 en 693	1012

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Detalles de la frecuencia de la variante (específicos de la etnia)	Frecuencia (recíproca) (específicos de la etnia)	SEQ ID
PML59	IFNLR1	SNV het	nuevos	0	1002
PML59	NOD2	SNV het	0.00404	1 en 248	1252
PML59	NRIP1	SNV hom	0.00711	1 en 141	1301
PML59	RAD51	SNV het	0.00865	1 en 116	1230
PML60	MAPK3	SNV het	nuevos	0	1250
PML60	TP53	SNV het	0.00048	1 en 2,085	1266
PML61	GATA2	SNV het	0.00024	1 en 4,139	1057
PML61	PTPRC	SNV hom	nuevos	0	1019
PML61	TNFRSF8	SNV het	nuevos	0	1001
PML62	PRKCD	SNV het	nuevos	0	1054
PML63	HTR2A	SNV hom	0.00519	1 en 193	1220
PML63	MAPK3	SNV het	0.00193	1 en 518	1249
PML64	PLCG2	SNV het	0.00044	1 en 2,276	1264
PML64	WEE1	SNV het	nuevos	0	1176
PML65	IRAK4	SNV het	0.00118	1 en 850	1201
PML66	PIK3CD	SNV het	0.00679	1 en 147	1000
PML68	RAG1	SNV het	0.00586	1 en 171	1181
PML72	CARD11	SNV het	0.00242	1 en 413	1121
PML72	HIVEP1	SNV hom	0.00164	1 en 610	1092
PML72	IFIH 1	SNV het	0.00843	1 en 119	1043

5 La Tabla 8 contiene información análoga a la Tabla 7, con la excepción de que Etnicidad, Género y Enfermedad primaria no se repiten. La Tabla 8 contiene soluciones/explicaciones genéticas alternativas como la posible causa de PML para los pacientes en el estudio (71 casos se evaluaron con CGH de matriz amplia del genoma y 70 también se evaluaron mediante secuenciación del exoma completo). Las soluciones en Tabla 8 también son a nivel de caso y representan soluciones alternativas secundarias para los casos enumerados (utilizando los mismos criterios utilizados para identificar soluciones posibles informadas en Tabla 7). En otras palabras, para algunos individuos, se identificó más de una solución razonable y, mientras que aquellos en Tabla 7 se consideran los más probables, aquellos en la Tabla 8 también son posibles soluciones. Los expertos en la

10 técnica pueden apreciar que más datos sobre nuevos casos de PML, pacientes con trastornos de inmunodeficiencia de origen genético o estudios funcionales sobre un gen determinado pueden respaldar la selección de una solución de la Tabla 8 como la 'mejor' solución única (por ejemplo, una solución actual de la Tabla 7 podría considerarse en cambio como una solución de la Tabla 8 y viceversa).

Tabla 9: Pares de SNV que afectan al mismo gen

ES 2 989 209 T3

ID de la Muestra	Símbolo del Gen de RefSeq	Tipo de Variante	Cromosoma	Posición	Allelo de Ref	Allelo de Alt	Cambio de Aminocácido	Detalles de Frecuencia Variable (Específicos de la Etnia)	SEQ ID NO
MVGS1359	TTC7A	SNV het	2	47273468	A	G	K252R	0.00684	1030
MVGS1359	TTC7A	SNV het	2	47277182	T	C	S318P	0.00683	1031
MVGS1368	RNF168	SNV het	3	196199204	G	T	P401Q	0.46947	1063
MVGS1368	RNF168	SNV het	3	196210764	T	C	n/a	0.00003	1065
MVGS1368	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
MVGS1368	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
MVGS811-13a	HIVEP1	SNV het	6	12121113	C	T	P362L	0.00024	1091
MVGS811-13a	HIVEP1	SNV het	6	12123538	G	T	K1170N	0.08730	1093
MVGS995-4a	EEA1	SNV het	12	93196332	C	T	E840K	0.01949	1206
MVGS995-4a	EEA1	SNV het	12	93205148	T	G	E702D	0.00003	1207
PML02	RBFOX1	SNV het	16	7759119	G	A	G326S	0.00504	1245
PML02	RBFOX1	SNV het	16	7759496	C	T	P401S	nuevos	1246
PML04	POLE	SNV het	12	133220526	T	C	N1369S	0.22363	1213
PML04	POLE	SNV het	12	133237658	T	G	Q766P	nuevos	1215
PML05	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.04628	1160
PML05	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.04180	1161
PML05	POLE	SNV het	12	133220526	T	C	N1369S	0.12669	1213
PML05	POLE	SNV het	12	133252406	C	A	A121S	nuevos	1217
PML10	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML10	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML12	IDO2	SNV het	8	39840234	A	G	I127V	0.38971	1124
PML12	IDO2	SNV het	8	39862881	C	T	R235W	0.50282	1125
PML12	IDO2	SNV het	8	39862893	T	A	S239T	0.02384	1126
PML13	STX11	SNV het	6	144508353	G	A	V197M	nuevos	1119
PML13	STX11	SNV het	6	144508563	G	A	V267M	0.00202	1120
PML13	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.16298	1165
PML13	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.22295	1166
PML13	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.42740	1279

ES 2 989 209 T3

PML13	EPG5	SNV het	18	43531186	C	T	S424N	0.00600	1282
PML14	ATM	SNV het	11	108117787	C	T	S333F	0.00280	1188
PML14	ATM	SNV het	11	108175462	G	A	D1853N	0.24654	1193
PML14	TRPM2	SNV het	21	45815425	C	G	I621M	nuevos	1313
PML14	TRPM2	SNV het	21	45845699	G	A	V1242M	0.00537	1321
PML16	TLR3	SNV het	4	187004074	C	T	L135F	0.12378	1075
PML16	TLR3	SNV het	4	187005854	A	C	I571L	0.00136	1076
PML16	HIVEP1	SNV het	6	12121113	C	T	P362L	0.07856	1091
PML16	HIVEP1	SNV het	6	12162068	C	T	S160F	0.01979	1096
PML16	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.50029	1104
PML16	PKHD1	SNV het	6	51747943	T	A	D2433V	0.07153	1112
PML16	POLE	SNV het	12	133209020	G	C	Q2044E	nuevos	1212
PML16	POLE	SNV het	12	133220526	T	C	N1369S	0.24889	1213
PML17	RNF168	SNV het	3	196199204	G	T	P401Q	0.46947	1063
PML17	RNF168	SNV het	3	196210704	G	A	P206L	0.00003	1064
PML17	HIVEP1	SNV het	6	12123538	G	T	K1170N	0.08730	1093
PML17	HIVEP1	SNV het	6	12125232	C	T	S1735F	0.00027	1095
PML17	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.49837	1104
PML17	PKHD1	SNV het	6	51497503	C	A	R3842L	0.04707	1107
PML17	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.27332	1165
PML17	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.13896	1166
PML17	ATM	SNV het	11	108119823	T	C	V410A	0.00643	1189
PML17	ATM	SNV het	11	108175462	G	A	D1853N	0.24654	1193
PML17	EPG5	SNV het	18	43464763	C	T	G1708D	0.00013	1274
PML17	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML18	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML18	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML20	AK2	SNV het	1	33476435	C	A	n/a	nuevos	1003
PML20	AK2	SNV het	1	33478900	T	A	Y159F	0.04954	1004
PML20	HIVEP1	SNV het	6	12124215	C	T	P1396L	0.06774	1094
PML20	HIVEP1	SNV het	6	12163657	C	T	P2374S	0.06733	1097
PML20	KANK1	SNV het	9	711359	C	T	S198F	0.11985	1155
PML20	KANK1	SNV het	9	713132	G	T	G631V	0.00136	1156
PML21	DOCK8	SNV het	9	286593	C	A	P29T	0.49889	1147
PML21	DOCK8	SNV het	9	286593	C	A	P29T	0.49889	1147
PML21	DOCK8	SNV het	9	312134	G	A	E169K	0.06358	1149
PML21	DOCK8	SNV het	9	312134	G	A	E169K	0.06358	1149

ES 2 989 209 T3

PML21	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML21	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML21	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML21	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML21	ATM	SNV het	11	108138003	T	C	F858L	0.02864	1191
PML21	ATM	SNV het	11	108138003	T	C	F858L	0.02864	1191
PML21	ATM	SNV het	11	108143456	C	G	P1054R	0.05069	1192
PML21	ATM	SNV het	11	108143456	C	G	P1054R	0.05069	1192
PML21	TRPM2	SNV het	21	45786650	C	T	S146F	0.00072	1305
PML21	TRPM2	SNV het	21	45786650	C	T	S146F	0.00072	1305
PML21	TRPM2	SNV het	21	45820196	C	T	R735C	0.10374	1314
PML21	TRPM2	SNV het	21	45820196	C	T	R735C	0.10374	1314
PML22	SKIV2L	SNV het	6	31928306	A	G	Q151R	0.15759	1098
PML22	SKIV2L	SNV het	6	31935750	G	A	V724M	0.04718	1099
PML22	SKIV2L	SNV het	6	31936679	C	T	A1071V	0.21419	1100
PML22	DOCK8	SNV het	9	286593	C	A	P29T	0.49889	1147
PML22	DOCK8	SNV het	9	304628	G	A	R151Q	0.00447	1148
PML22	GDPD4	SNV het	11	76954833	G	A	H383Y	0.44867	1186
PML22	GDPD4	SNV het	11	76979511	A	G	I233T	0.00504	1187
PML22	ATM	SNV het	11	108117787	C	T	S333F	0.00280	1188
PML22	ATM	SNV het	11	108175462	G	A	D1853N	0.24654	1193
PML22	BLM	SNV het	15	91306241	G	A	R643H	0.00799	1233
PML22	BLM	SNV het	15	91341543	A	C	N1112H	nuevos	1238
PML23	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.49837	1104
PML23	PKHD1	SNV het	6	51497503	C	A	R3842L	0.04707	1107
PML23	SHARPIN	SNV het	8	145154222	G	A	P294S	0.08789	1142
PML23	SHARPIN	SNV het	8	145154257	C	G	S282T	0.14880	1144
PML23	DOCK8	SNV het	9	286491	G	A	D63N	0.27362	1146
PML23	DOCK8	SNV het	9	334277	G	A	R325H	0.00015	1151
PML25	SKIV2L	SNV het	6	31928306	A	G	Q151R	0.15759	1098
PML25	SKIV2L	SNV het	6	31935750	G	A	V724M	0.04718	1099
PML25	SKIV2L	SNV het	6	31936679	C	T	A1071V	0.21419	1100
PML25	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.49837	1104
PML25	PKHD1	SNV het	6	51524409	G	T	S3505R	0.02049	1109
PML25	EPG5	SNV het	18	43445601	T	G	I174L	nuevas	1270

ES 2 989 209 T3

PML25	EPG5	SNV het	18	43531186	C	T	S424N	0.02391	1282
PML27	LYST	SNV het	1	235897907	C	T	G2804D	0.00114	1024
PML27	LYST	SNV het	1	235909815	A	T	F165Y	0.00102	1025
PML27	EPG5	SNV het	18	43445601	T	G	I174L	nuevos	1270
PML27	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML29	LIG1	SNV het	19	48631258	G	A	T546I	0.07515	1292
PML29	LIG1	SNV het	19	48639022	T	C	M412V	0.05385	1293
PML30	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.27332	1165
PML30	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.13896	1166
PML30	ATM	SNV het	11	108138003	T	C	F858L	0.02864	1191
PML30	ATM	SNV het	11	108143456	C	G	P1054R	0.05069	1192
PML30	ATM	SNV het	11	108186610	G	A	G2023R	0.00465	1195
PML31	LYST	SNV het	1	235897907	C	T	G2804D	0.23000	1024
PML31	LYST	SNV het	1	235909815	A	T	F165Y	0.15155	1025
PML31	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.50029	1104
PML31	PKHD1	SNV het	6	51524339	C	G	E3529Q	0.07244	1108
PML31	PKHD1	SNV het	6	51747943	T	A	D2433V	0.07153	1112
PML31	PKHD1	SNV het	6	51798908	C	T	G2041S	0.00173	1113
PML32	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.49837	1104
PML32	PKHD1	SNV het	6	51491885	G	A	Q3899*	nuevos	1106
PML32	EPG5	SNV het	18	43496539	G	A	S1083L	0.06375	1278
PML32	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML32	EPG5	SNV het	18	43529551	C	T	V466M	0.00006	1281
PML33	AK2	SNV het	1	33476435	C	A	n/a	nuevos	1003
PML33	AK2	SNV het	1	33487007	C	T	S129N	0.01100	1005
PML33	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML33	EPG5	SNV het	18	43523240	C	T	M610I	0.00066	1280
PML35	RNF168	SNV het	3	196199204	G	T	P401Q	0.46947	1063
PML35	RNF168	SNV het	3	196214320	C	T	E170K	0.00818	1066
PML36	IDO2	SNV het	8	39862881	C	T	R235W	0.46108	1125
PML36	IDO2	SNV het	8	39862893	T	A	S239T	0.01135	1126
PML39	LYST	SNV het	1	235897907	C	T	G2804D	0.23000	1024
PML39	LYST	SNV het	1	235909815	A	T	F165Y	0.15155	1025
PML39	NHEJ1	SNV het	2	219942026	T	A	Q181L	0.06324	1047
PML39	NHEJ1	SNV het	2	220023045	C	T	A14T	0.23543	1048

ES 2 989 209 T3

PML40	ATM	SNV het	11	108186631	A	G	I2030V	0.00173	1196
PML40	ATM	SNV het	11	108186631	A	G	I2030V	0.03446	1196
PML40	ATM	SNV het	11	108198384	C	G	L2330V	0.00035	1197
PML40	ATM	SNV het	11	108198384	C	G	L2330V	0.00491	1197
PML41	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.50029	1104
PML41	PKHD1	SNV het	6	51497503	C	A	R3842L	0.00654	1107
PML41	IDO2	SNV het	8	39840234	A	G	I127V	0.06350	1124
PML41	IDO2	SNV het	8	39862881	C	T	R235W	0.46108	1125
PML45	VPS13B	SNV het	8	100791158	G	A	E2560K	0.00964	1140
PML45	VPS13B	SNV het	8	100865941	G	A	A3442T	nuevos	1141
PML48	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML48	EPG5	SNV het	18	43531186	C	T	S424N	0.02391	1282
PML51	TRPM2	SNV het	21	45826486	G	A	V914I	nuevos	1315
PML51	TRPM2	SNV het	21	45855099	C	T	R1300W	0.00021	1322
PML53	EPG5	SNV het	18	43445580	C	T	D181N	nuevos	1269
PML53	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.49513	1279
PML56	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML56	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML56	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.27332	1165
PML56	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.13896	1166
PML57	CSF3R	SNV het	1	36932047	C	T	E359K	0.01706	1006
PML57	CSF3R	SNV het	1	36933715	A	G	Y113H	0.00087	1007
PML57	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.10251	1160
PML57	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.10560	1161
PML57	ATM	SNV het	11	108138003	T	C	F858L	0.02864	1191
PML57	ATM	SNV het	11	108143456	C	G	P1054R	0.05069	1192
PML57	ATM	SNV het	11	108175462	G	A	D1853N	0.24654	1193
PML58	DOCK8	SNV het	9	399233	A	G	N1002D	0.19737	1153
PML58	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.16298	1165
PML58	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.22295	1166
PML58	DNMT3B	SNV het	20	31383307	G	A	G311S	0.00192	1296
PML58	DNMT3B	SNV het	20	31384614	G	T	G343V	nuevos	1297
PML59	LYST	SNV het	1	235897907	C	T	G2804D	0.23000	1024
PML59	LYST	SNV het	1	235897907	C	T	G2804D	0.23000	1024
PML59	LYST	SNV het	1	235909815	A	T	F165Y	0.15155	1025

ES 2 989 209 T3

PML59	LYST	SNV het	1	235909815	A	T	F165Y	0.15155	1025
PML59	LIG1	SNV het	19	48631258	G	A	T546I	0.07515	1292
PML59	LIG1	SNV het	19	48631258	G	A	T546I	0.07515	1292
PML59	LIG1	SNV het	19	48639022	T	C	M412V	0.05385	1293
PML59	LIG1	SNV het	19	48639022	T	C	M412V	0.05385	1293
PML60	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.27332	1165
PML60	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.13896	1166
PML60	POLE	SNV het	12	133202816	C	T	E2113K	0.04686	1211
PML60	POLE	SNV het	12	133220526	T	C	N1369S	0.22363	1213
PML62	TLR4	SNV het	9	120475302	A	G	D259G	0.13066	1160
PML62	TLR4	SNV het	9	120475602	C	T	T359I	0.02672	1161
PML63	HIVEP1	SNV het	6	12124215	C	T	P1396L	0.06774	1094
PML63	HIVEP1	SNV het	6	12163657	C	T	P2374S	0.06733	1097
PML63	PLCG2	SNV het	16	81942175	A	G	N571S	0.01870	1263
PML63	TRPM2	SNV het	21	45795833	G	T	V297L	0.00097	1306
PML63	TRPM2	SNV het	21	45815307	T	C	V582A	0.00724	1310
PML64	DNER	SNV het	2	230231632	C	T	D687N	0.00058	1049
PML64	DNER	SNV het	2	230450646	T	A	T259S	0.00692	1050
PML64	IDO2	SNV het	8	39862881	C	T	R235W	0.46108	1125
PML64	IDO2	SNV het	8	39862893	T	A	S239T	0.01135	1126
PML65	POLE	SNV het	12	133201381	T	A	I2228F	0.00232	1210
PML65	POLE	SNV het	12	133253971	C	T	R233Q	0.02037	1218
PML66	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.50029	1104
PML66	PKHD1	SNV het	6	51612746	G	A	S3223L	0.00000	1110
PML66	PKHD1	SNV het	6	51712759	T	C	T2641A	0.04812	1111
PML66	EPG5	SNV het	18	43456296	C	T	R1985Q	0.07733	1271
PML66	EPG5	SNV het	18	43497710	A	G	V1058A	0.42740	1279
PML68	DCLRE1C	SNV het	10	14974905	T	C	H123R	0.27332	1165
PML68	DCLRE1C	SNV het	10	14976727	G	C	P171R	0.13896	1166
PML72	PSMB8	SNV het	6	32810794	T	A	T70S	0.04224	1102
PML72	PSMB8	SNV het	6	32811752	C	T	G8R	0.04845	1103
PML72	POLE	SNV het	12	133220526	T	C	N1369S	0.24889	1213
PML72	POLE	SNV het	12	133245026	G	A	P477S	0.02332	1216
PML72	RBFOX1	SNV het	16	7568296	C	T	P102S	0.00692	1242
PML72	RBFOX1	SNV het	16	7703891	A	G	T235A	nuevos	1243

La Tabla 9 enumera, para cada caso (en varias filas), variantes para las que no fue posible, utilizando los datos disponibles de secuenciación del exoma completo (WES), determinar la fase (p. ej., si dos variantes están en cis, en el mismo cromosoma, o trans en cromosomas opuestos). La determinación de la fase es una consideración importante cuando se trata de trastornos que se evalúan de forma autosómica recesiva (AR). Si se sabe que están presentes dos variantes pero es imposible determinar si están en cis o trans, entonces es imposible concluir que ambas copias del gen están afectadas, a diferencia de solo una (aunque con 2 variantes). Este problema no surge en el caso de variantes homocigotas, para las cuales es obvio que las variantes deben estar en trans (por ejemplo, solo es un problema para variantes no idénticas). Todas las coordenadas del genoma se basan en la construcción hg19.

5

10

En resumen, la Tabla 9 enumera todas las soluciones de SNV heterocigotas compuestas a nivel de caso desfasadas, que podrían representar más soluciones a nivel de caso, donde el ajuste de fase hubiera sido posible. Además, los expertos en la materia pueden apreciar que las soluciones desfasadas informadas en la Tabla 9 (2 SNV het por gen) o la Tabla 10 (véase a continuación, que informa SNV het en pacientes que también tienen un CNV informado en Tabla 1) potencialmente puede causar o contribuir a la PML del paciente si el análisis genético de seguimiento revela que el par de variantes se encuentran en alelos diferentes (p. ej., cada copia del gen se ve afectada por una variante). Las variantes reportadas en las Tablas 1, 9, o 10 también pueden resultar significativamente perjudiciales por sí mismas (p. ej., en estudios funcionales en células derivadas de pacientes, modelos animales, etc.) y, por lo tanto, constituyen una solución de modelo de AD (p. ej., genes que actualmente figuran como modelo 'AR' en la Tabla 6) puede ser causal o contribuir a la enfermedad a través de un modelo AD o AR, como varios genes que ya se sabe que son AD o AR (Tabla 6, modelo de enfermedad 'AD AR').

15

20

Tabla 10: SNV encontradas en genes que se sospecha que son afectadas por las CNV adquiridas

ID de la Muestra	Símbolo del Gen de RefSeq	Tipo de Variante	Crm	Posición	Alelo de Ref	Alelo de Alt	Cambio de Amrocódigo	Detalles de Frecuencia Variable (Específicos de la Etna)	SEQ ID NO
MVGS811-13a	NRIP1	SNV het	21	16338814	T	C	N567S	0.00060	1301
MVGS995-4a	VWA2	SNV het	10	116045796	G	A	V366M	0.02392	1173
PML01	PKHD1	SNV het	6	51497503	C	A	R3842L	0.04707	1107
PML01	PKHD1	SNV het	6	51483961	T	C	Q4048R	0.49837	1104
PML02	DUSP16 ¹	SNV het	12	12673965	G	A	T23M	0.00015	1199
PML39	SALL2	SNV het	14	22004996	G	T	S13R	0.00231	1225
PML51	JMY	SNV het	5	78596018	G	C	D524H	nuevos	1086
PML65	SALL2	SNV het	14	21992397	T	C	S347G	0.07709	1223

25

¹El SNV DUSP16 (crm12: 12673965) estaba en trans con una eliminación del crm12 de DUSP16 en este paciente (PML02), cuyo diagnóstico primario fue linfoma.

La Tabla 10 es una lista de todas las SNV heterocigotas que son heterocigotas potencialmente compuestas con una CNV en el alelo. Véase el texto para una explicación más completa. Todas las coordenadas del genoma se basan en la construcción hg19.

Tabla 11: Clave que asigna la ID de la muestra para los casos de PML a los números de ID de casos de PML

ID de la muestra	ID del caso de PML
MVGS1116-8a	3006
MVGS1359	3117
MVGS1368	3118
MVGS540-374b	3005
MVGS540-393b	3004

ES 2 989 209 T3

ID de la muestra	ID del caso de PML
MVGS694-6a	3007
MVGS811-13a	3009
MVGS995-4a	3010
PML01	3127
PML02	3126
PML03	3155
PML04	3156
PML05	3125
PML06	3124
PML09	3132
PML10	3157
PML12	3159
PML13	3160
PML14	3161
PML15	3194
PML16	3163
PML17	3140
PML18	3141
PML19	3164
PML20	3143
PML21	3144
PML22	3145
PML23	3165
PML25	3166
PML26	3167
PML27	3168
PML28	3151
PML29	3152
PML30	3153
PML31	3154
PML32	3169
PML33	3170
PML35	3171
PML36	3172
PML37	3173
PML38	3174
PML39	3175
PML40	3273
PML41	3177
PML43	3178

ID de la muestra	ID del caso de PML
PML44	3179
PML45	3180
PML46	3196
PML48	3197
PML49	3183
PML50	3198
PML51	3185
PML52	3186
PML53	3187
PML54	3188
PML55	3189
PML56	3190
PML57	3191
PML58	3192
PML59	3193
PML60	3199
PML61	3200
PML62	3201
PML63	3202
PML64	3203
PML65	3204
PML66	3205
PML67	3277
PML68	3278
PML69	3279
PML72	3282
Control de PML70	3280
Control de PML71	3281
Control de PML73	3283
Control de PML74	3284
Control de PML75	3285
Control de PML76	3286

La Tabla 11 proporciona la ID de la muestra y la ID de caso de PML (ID experimental para datos de CGH) para 77 'casos de PML' (incluye 6 casos de HIV sin PML enumerados como controles).

5 Tabla 12: Listado no redundante de variantes de transcripción que corresponden al conjunto de genes de los que no se han informado "soluciones" de CNV en los 71 casos de PML

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ACADM	NM 000016	ARNm de acil-CoA deshidrogenasa, cadena lineal C-4 a C-12 (ACADM), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1500

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ACADM	NM 001127328	ARNm del receptor 1 de quimiocinas atípicas (grupo sanguíneo Duffy) (ACKR1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1501
ACKR1	NM 002036	ARNm del receptor 1 de quimiocinas atípicas (grupo sanguíneo Duffy) (ACKR1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1502
ACKR1	NM 001122951	isoforma a del receptor 1 de quimiocinas atípica de Homo sapiens.	1503
ACP5	NM 001611	ARNm de fosfatasa ácida 5, resistente a tartrato (ACP5), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1504
ACP5	NM 001111034	ARNm de fosfatasa ácida 5, resistente a tartrato (ACP5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1505
ACP5	NM 001111035	ARNm de fosfatasa ácida 5, resistente a tartrato (ACP5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1506
ACP5	NM 001111036	ARNm de fosfatasa ácida 5, resistente a tartrato (ACP5), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1507
ADAR	NM 001111	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN (ADAR), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1508
ADAR	NM 015840	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN (ADAR), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1509
ADAR	NM 015841	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN (ADAR), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1510
ADAR	NM 001025107	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN (ADAR), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1511
ADAR	NM 001193495	ARNm de adenosina desaminasa, específica de ARN (ADAR), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1512
ADK	NM 001202450	ARNm de adenosina quinasa (ADK), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1513
ADK	NM 006721	ARNm de adenosina quinasa (ADK), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1514
ADK	NM 001123	ARNm de adenosina quinasa (ADK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1515
ADK	NM 001202449	ARNm de adenosina quinasa (ADK), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1516
AICDA	NM 020661	ARNm de citidina desaminasa inducida por activación (AICDA), de Homo sapiens.	1517
AK2	NM 001199199	ARNm de adenilato quinasa 2 (AK2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1518
AK2	NM 013411	ARNm de adenilato quinasa 2 (AK2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1519
AK2	NM 001625	ARNm de adenilato quinasa 2 (AK2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1520
ALG12	NM 024105	ARNm de ALG12, alfa-1,6-manosiltransferasa (ALG12), de Homo sapiens.	1521
ALPL	NM 000478	ARNm de fosfatasa alcalina, hígado/hueso/riñón (ALPL), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1522
ALPL	NM 001127501	ARNm de fosfatasa alcalina, hígado/hueso/riñón (ALPL), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1523
ALPL	NM 001177520	ARNm de fosfatasa alcalina, hígado/hueso/riñón (ALPL), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1524

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
AP3B1	NM 001271769	ARNm de la subunidad beta 1 del complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador (AP3B1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1525
AP3B1	NM 003664	ARNm de la subunidad beta 1 del complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador (AP3B1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1526
AP3B2	NM 004644	ARNm de la subunidad beta 2 del complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador (AP3B2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1527
AP3D1	NM 003938	ARNm de la subunidad delta 1 del complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador (AP3D1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1528
AP3D1	NM 001261826	ARNm de la subunidad delta 1 del complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador (AP3D1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1529
APOL1	NM 001136540	ARNm de apolipoproteína L1 (APOL1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1530
APOL1	NM 001136541	ARNm de apolipoproteína L1 (APOL 1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1531
APOL1	NM 003661	ARNm de apolipoproteína L1 (APOL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1532
APOL1	NM 145343	ARNm de apolipoproteína L1 (APOL 1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1533
ASH1L	NM 018489	ARNm de histona lisina metiltransferasa similar a ASH1 (ASH1L), de Homo sapiens.	1534
ATL2	NM 001135673	ARNm de atlastina GTPasa 2 (ATL2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1535
ATL2	NM 022374	ARNm de atlastina GTPasa 2 (ATL2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1536
ATL2	NR 024191	ARNm no codificante de atlastina GTPasa 2 (ATL2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1537
ATM	NM 000051	ARNm de ATM serina/treonina quinasa (ATM), de Homo sapiens.	1538
ATR	NM 001184	ARNm de ATR serina/treonina quinasa (ATR), de Homo sapiens.	1539
BACH2	NM 001170794	ARNm del dominio BTB e y homólogo 2 de CNC (BACH2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1540
BACH2	NM 021813	ARNm del dominio BTB e y homólogo 2 de CNC (BACH2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1541
BAG3	NM 004281	ARNm de atánógeno 3 asociado a BCL2 (BAG3), de Homo sapiens.	1542
BCL10	NM 003921	ARNm de CLL de células B/linfoma 10 (BCL10), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1543
BLM	NM 000057	ARNm de RecQ tipo helicasa del síndrome de Bloom (BLM), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1544
BLNK	NM 001114094	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1545
BLNK	NM 001258440	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1546
BLNK	NM 001258441	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1547

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
BLNK	NM 001258442	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1548
BLNK	NM 013314	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1549
BLNK	NR 047680	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1550
BLNK	NR 047681	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1551
BLNK	NR 047682	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1552
BLNK	NR 047683	ARNm del enlazador de células B (BLNK), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	1553
BLOC1S6	NM 012388	ARNm de la biogénesis de la subunidad 6 del complejo 1 de orgánulos lisosomales (BLOC1S6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1554
BTK	NM 000061	ARNm de tirosina quinasa Bruton (BTK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1555
C11orf65	NM 152587	ARNm del marco de lectura abierto 65 (C11orf65) del crm11, de Homo sapiens.	1556
C1QA	NM 015991	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena A (C1QA), de Homo sapiens.	1557
C1QB	NM 000491	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena B (C1QB), de Homo sapiens.	1558
C1QC	NM 001114101	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena C (C1QC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1559
C1QC	NM 172369	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena C (C1QC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1560
C5AR1	NM 001736	ARNm del receptor 1 del componente 5a del complemento (C5AR1), de Homo sapiens.	1561
CARD11	NM 032415	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasa, miembro 11 (CARD11), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1562
CARD9	NM 052813	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasa, miembro 9 (CARD9), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1563
CARD9	NM 052814	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasa, miembro 9 (CARD9), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1564
CASP8	NM 001080124	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción F, de Homo sapiens.	1565
CASP8	NM 001228	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción A, de Homo sapiens.	1566
CASP8	NM 033355	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción B, de Homo sapiens.	1567
CASP8	NM 033358	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción E, de Homo sapiens.	1568
CASP8	NM 001080125	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción G, de Homo sapiens.	1569
CASP8	NM 033356	ARNm de caspasa 8 (CASP8), variante de transcripción C, de Homo sapiens.	1570
CCL11	NM 002986	ARNm del ligando 11 de quimiocinas con motivo C-C (CCL11), de Homo sapiens.	1571

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CCL2	NM 002982	ARNm del ligando 2 de quimiocinas con motivo C-C (CCL2), de Homo sapiens.	1572
CCL5	NM 002985	ARNm del ligando 5 de quimiocinas con motivo C-C (CCL5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1573
CCR2	NM 001123041	ARNm del receptor 2 de quimiocinas con motivo C-C (CCR2), variante de transcripción A, de Homo sapiens.	1574
CCR2	NM 001123396	ARNm del receptor 2 de quimiocinas con motivo C-C (CCR2), variante de transcripción B, de Homo sapiens.	1575
CCR5	NM 000579	ARNm del receptor 5 de quimiocinas con motivo C-C (gen/pseudogén) (CCR5), variante de transcripción A, de Homo sapiens.	1576
CCR5	NM 001100168	ARNm del receptor 5 de quimiocinas con motivo C-C de (gen/pseudogén) (CCR5), variante de transcripción B, de Homo sapiens.	1577
CD 180	NM 005582	ARNm de la molécula CD180 (CD180), de Homo sapiens.	1578
CD19	NM 001178098	ARNm de la molécula CD19 (CD19), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1579
CD19	NM 001770	ARNm de la molécula CD19 (CD19), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1580
CD209	NM 001144893	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1581
CD209	NM 001144894	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1582
CD209	NM 001144895	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1583
CD209	NM 001144896	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1584
CD209	NM 001144897	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1585
CD209	NM 001144899	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1586
CD209	NM 021155	ARNm de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1587
CD209	NR 026692	ARN no codificante de la molécula CD209 (CD209), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1588
CD247	NM 000734	ARNm de la molécula CD247 (CD247), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1589
CD247	NM 198053	ARNm de la molécula CD247 (CD247), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1590
CD27	NM 001242	ARNm de la molécula CD27 (CD27), de Homo sapiens.	1591
CD27-AS1	NR 015382	ARNm no codificante largo de ARN1 antisentido CD27 (CD27-AS1), de Homo sapiens.	1592
CD34	NM 001025109	ARNm de la molécula CD34 (CD34), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1593
CD34	NM 001773	ARNm de la molécula CD34 (CD34), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1594
CD3D	NM 000732	ARNm de la molécula CD3d (CD3D), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1595
CD3D	NM 001040651	ARNm de la molécula CD3d (CD3D), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1596

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CD3E	NM 000733	ARNm de la molécula CD3e (CD3E), de Homo sapiens.	1597
CD3G	NM 000073	ARNm de la molécula CD3g (CD3G), de Homo sapiens.	1598
CD40	NM 001250	ARNm de la molécula CD40 (CD40), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1599
CD40	NM 152854	ARNm de la molécula CD40 (CD40), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1600
CD40LG	NM 000074	ARNm del ligando de CD40 (CD40LG), de Homo sapiens.	1601
CD55	NM 000574	ARNm de la molécula CD55 (grupo sanguíneo Cromer) (CD55), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1602
CD55	NM 001114752	ARNm de la molécula CD55 (grupo sanguíneo Cromer) (CD55), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1603
CD59	NM 000611	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1604
CD59	NM 001127223	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1605
CD59	NM 001127225	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1606
CD59	NM 001127226	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1607
CD59	NM 001127227	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1608
CD59	NM 203329	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1609
CD59	NM 203330	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1610
CD59	NM 203331	ARNm de la molécula CD59 (CD59), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1611
CD79A	NM 001783	ARNm de la molécula CD79a (CD79A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1612
CD79A	NM 021601	ARNm de la molécula CD79a (CD79A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1613
CD79B	NM 000626	ARNm de la molécula CD79b (CD79B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1614
CD79B	NM 001039933	ARNm de la molécula CD79b (CD79B), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1615
CD79B	NM 021602	ARNm de la molécula CD79b (CD79B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1616
CD81	NM 004356	ARNm de la molécula CD81 (CD81), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1617
CD8A	NM 001145873	ARNm de la molécula CD8a (CD8A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1618
CD8A	NM 001768	ARNm de la molécula CD8a (CD8A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1619
CD8A	NM 171827	ARNm de la molécula CD8a (CD8A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1620
CD8A	NR 027353	ARN no codificante de la molécula CD8a (CD8A), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1621

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CDCA7	NM 031942	ARNm del ciclo de división celular asociado 7 (CDCA7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1622
CDCA7	NM 145810	ARNm del ciclo de división celular asociado 7 (CDCA7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1623
CEBPB	NM 005194	ARNm de la proteína beta de unión a CCAAT/potenciador (CEBPB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1624
CHD7	NM 017780	ARNm de la proteína 7 de unión al ADN del cromodominio helicasa (CHD7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1625
CHEK1	NM 001114121	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1626
CHEK1	NM 001114122	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1627
CHEK1	NM 001244846	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1628
CHEK1	NR 045204	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1629
CHEK1	NR 045205	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1630
CHEK1	NM 001274	ARNm de la quinasa 1 del punto de control (CHEK1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1631
CIITA	NM 000246	ARNm del transactivador del complejo principal de histocompatibilidad clase 2 (CIITA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1632
CLCN7	NM 001114331	ARNm del canal de cloruro, sensible al voltaje 7 (CLCN7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1633
CLCN7	NM 001287	ARNm del canal de cloruro sensible al voltaje 7 (CLCN7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1634
COG6	NM 001145079	ARNm del componente del complejo 6 oligomérico de Golgi (COG6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1635
COG6	NM 020751	ARNm del componente del complejo 6 oligomérico de Golgi (COG6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1636
COG6	NR 026745	ARNm del componente del complejo 6 oligomérico de Golgi (COG6), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1637
CORO1A	NM 001193333	ARNm de coronina 1A (CORO1A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1638
CORO1A	NM 007074	ARNm de coronina 1A (CORO1A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1639
CR2	NM 001006658	ARNm del receptor 2 componente 3d del complemento (CR2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1640
CR2	NM 001877	ARNm del receptor 2 componente 3d del complemento (CR2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1641
CRTC3	NM 001042574	ARNm de coactivador 3 de transcripción regulado por CREB (CRTC3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1642
CRTC3	NM 022769	ARNm de coactivador 3 de transcripción regulado por CREB (CRTC3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1643
CSF3R	NM 000760	ARNm del receptor del factor 3 estimulante de colonias de (granulocitos) (CSF3R), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1644
CSF3R	NM 156039	ARNm del receptor del factor 3 estimulante de colonias de (granulocitos) (CSF3R), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1645

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CSF3R	NM 172313	ARNm del receptor del factor 3 estimulante de colonias de (granulocitos) (CSF3R), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1646
CTLA4	NM 005214	ARNm de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1647
CTLA4	NM 001037631	ARNm de proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1648
CTPS1	NM 001905	ARNm de CTP sintasa 1 (CTPS1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1649
CTSC	NM 148170	ARNm de catepsina C (CTSC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1650
CTSC	NM 001114173	ARNm de catepsina C (CTSC), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1651
CTSC	NM 001814	ARNm de catepsina C (CTSC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1652
CX3CR1	NN 001171171	ARNm del receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C (CX3CR1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1653
CX3CR1	NM 001171172	ARNm del receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C (CX3CR1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1654
CX3CR1	NM 001171174	ARNm del receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C (CX3CR1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1655
CX3CR1	NM 001337	ARNm del receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C (CX3CR1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1656
CXCL12	NM 000609	ARNm del ligando 12 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCL12), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1657
CXCL12	NM 001033886	ARNm del ligando 12 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCL12), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1658
CXCL12	NM 001178134	ARNm del ligando 12 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCL12), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1659
CXCL12	NM 199168	ARNm del ligando 12 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCL12), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1660
CXCL9	NM 002416	ARNm del ligando 9 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCL9), de Homo sapiens.	1661
CXCR1	NM 000634	ARNm del receptor 1 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCR1), de Homo sapiens.	1662
CXCR4	NM 001008540	ARNm del receptor 4 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCR4), variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	1663
CXCR4	NM 003467	ARNm del receptor 4 de quimiocinas con el motivo C-X-C (CXCR4), variante de transcripción 2 de Homo sapiens.	1664
CXorf40 A	NM 001171907	ARNm del marco de lectura abierto 40A del cromosoma X (CXorf40A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1665
CXorf40 A	NM 001171908	ARNm del marco de lectura abierto 40A del cromosoma X (CXorf40A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1666
CXorf40 A	NM 178124	ARNm del marco de lectura abierto 40A del cromosoma X (CXorf40A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1667
CXorf40 A	NM 001171909	ARNm del marco de lectura abierto 40A del cromosoma X (CXorf40A), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1668
CYBB	NM 000397	ARNm del citocromo b-245, polipéptido beta (CYBB), de Homo sapiens.	1669

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CYP2S1	NM 030622	ARNm del miembro 1 de la subfamilia S de la familia 2 del citocromo P450 (CYP2S1), de Homo sapiens.	1670
DCLRE1 C	NM 001033855	ARNm de reparación de enlaces cruzados de ADN 1C (DCLRE1C), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	1671
DCLRE1 C	NM 001033857	ARNm de reparación de enlaces cruzados de ADN 1C (DCLRE1C), variante de transcripción d, de Homo sapiens.	1672
DCLRE1 C	NM 001033858	ARNm de reparación de enlaces cruzados de ADN 1C (DCLRE1C), variante de transcripción c, de Homo sapiens.	1673
DCLRE1 C	NM 022487	ARNm de reparación de enlaces cruzados de ADN 1C (DCLRE1C), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	1674
DDX1	NM 004939	ARNm de DEAD/H-caja helicasa 1 (DDX1), de Homo sapiens.	1675
DDX58	NM 014314	ARNm del polipéptido 58 de caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) (DDX58), de Homo sapiens.	1676
DHX58	NM 024119	ARNm del polipéptido 58 de caja DEXH (Asp-Glu-X-His) (DHX58), de Homo sapiens.	1677
DKC1	NM 001142463	ARNm de disquerina pseudouridina sintasa 1 (DKC1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1678
DKC1	NM 001363	ARNm de disquerina pseudouridina sintasa 1 (DKC1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1679
DNMT3 B	NM 001207055	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1680
DNMT3 B	NM 001207056	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1681
DNMT3 B	NM 006892	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1682
DNMT3 B	NM 175848	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1683
DNMT3 B	NM 175849	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1684
DNMT3 B	NM 175850	ARNm de ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1685
DOCK2	NM 004946	ARNm del dedicador de citoquinesis 2 (DOCK2), de Homo sapiens.	1686
DOCK8	NM 203447	ARNm del dedicador de citoquinesis 8 (DOCK8), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1687
DOCK8	NM 001190458	ARNm del dedicador de citoquinesis 8 (DOCK8), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1688
DOCK8	NM 001193536	ARNm de dedicador de citoquinesis 8 (DOCK8), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1689
DSC1	NM 004948	ARNm de desmocolina 1 (DSC1), variante de transcripción Dsclb, de Homo sapiens.	1690
DSC1	NM 024421	ARNm de desmocolina 1 (DSC1), variante de transcripción Dscla, de Homo sapiens.	1691
EGR1	NM 001964	ARNm de respuesta 1 de crecimiento temprano (EGR1), de Homo sapiens.	1692
ELANE	NM 001972	ARNm de elastasa, expresada por neutrófilos (ELANE), de Homo sapiens.	1693
EPG5	NM 020964	ARNm del homólogo de proteína 5 de autofagia de gránulos P ectópicos (EPG5), de Homo sapiens.	1694

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ETF1	NM 004730	ARNm del factor 1 de terminación de la traducción eucariota (ETF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1695
F9	NM 000133	ARNm del factor IX (F9) de coagulación, variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1696
FAS	NM 000043	ARNm del receptor de muerte de la superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1697
FAS	NM 152871	ARNm del receptor de muerte de la superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1698
FAS	NM 152872	ARNm del receptor de muerte de la superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1699
FAS	NR 028033	ARN no codificante del receptor de muerte de superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1700
FAS	NR 028034	ARNm no codificante del receptor de muerte de superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1701
FAS	NR 028035	ARNm no codificante del receptor de muerte de superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1702
FAS	NR 028036	ARNm no codificante del receptor de muerte de superficie celular Fas (FAS), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1703
FASLG	NM 000639	ARNm Ligando Fas de ARNm (superfamilia TNF, miembro 6) (FASLG), de Homo sapiens.	1704
FCGR2A	NM 001136219	ARNm del fragmento Fc del receptor IIa de IgG (FCGR2A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1705
FCGR2A	NM 021642	ARNm del fragmento Fc del receptor IIa de IgG (FCGR2A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1706
FCGR3A	NM 000569	ARNm del fragmento Fc del receptor IIIa de IgG (FCGR3A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1707
FCGR3A	NM 001127592	ARNm del fragmento Fc del receptor IIIa de IgG (FCGR3A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1708
FCGR3A	NM 001127593	ARNm del fragmento Fc del receptor IIIa de IgG (FCGR3A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1709
FCGR3A	NM 001127595	ARNm del fragmento Fc del receptor IIIa de IgG (FCGR3A), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1710
FCGR3A	NM 001127596	ARNm del fragmento Fc del receptor IIIa de IgG (FCGR3A), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1711
FCN3	NM 003665	ARNm de ficolina 3 (FCN3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1712
FCN3	NM 173452	ARNm de ficolina 3 (FCN3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1713
FEZ1	NM 005103	ARNm de la proteína zeta 1 de fasciculación y elongación (FEZ1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1714
FEZ1	NM 022549	ARNm de la proteína zeta 1 de fasciculación y elongación (FEZ1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1715
FOS	NM 005252	ARNm del protooncogén Fos, subunidad del factor de transcripción AP-1 (FOS), de Homo sapiens.	1716
FOXH1	NM 003923	ARNm de caja H1 de cabeza de horquilla (FOXH1), de Homo sapiens.	1717
FOXN1	NM 003593	ARNm caja N1 de cabeza de horquilla N1 (FOXN1), de Homo sapiens.	1718
FOXP3	NM 001114377	ARNm de caja P3 de cabeza de horquilla P3 (FOXP3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1719

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
FOXP3	NM 014009	ARNm de caja P3 de cabeza de horquilla P3 (FOXP3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1720
FPR1	NM 001193306	ARNm del receptor 1 del péptido formilo (FPR1), variante de transcripción 1, ARNm.	1721
FPR1	NM 002029	ARNm del receptor 1 del péptido formilo (FPR1), variante de transcripción 2, ARNm.	1722
G6PC3	NM 138387	ARNm de glucosa 6 fosfatasa, catalítica, 3 (G6PC3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1723
G6PC3	NR 028582	ARN no codificante de glucosa 6 fosfatasa, catalítica, 3 (G6PC3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1724
G6PC3	NR 028581	ARN no codificante de glucosa 6 fosfatasa, catalítica, 3 (G6PC3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1725
GATA2	NM 001145661	ARNm de proteína 2 de unión a GATA (GATA2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1726
GATA2	NM 001145662	ARNm de proteína 2 de unión a GATA (GATA2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1727
GATA2	NM 032638	ARNm de proteína 2 de unión a GATA (GATA2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1728
GFI1	NM 005263	ARNm del represor de transcripción 1 independiente del factor de crecimiento (GFI1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1729
GFI1	NM 001127215	ARNm del represor de transcripción 1 independiente del factor de crecimiento (GFI1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens	1730
GFI1	NM 001127216	ARNm del represor de transcripción 1 independiente del factor de crecimiento (GFI1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens	1731
GOLGB1	NM 001256486	ARNm de golgina B1 (GOLGB 1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1732
GOLGB1	NM 001256487	ARNm de golgina B 1 (GOLGB 1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1733
GOLGB1	NM 001256488	ARNm de golgina B 1 (GOLGB 1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1734
GOLGB1	NM 004487	ARNm de golgina B 1 (GOLGB 1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1735
GPRC5A	NM 003979	ARNm del receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5 miembro A (GPRC5A), de Homo sapiens.	1736
GRAP2	NM 004810	ARNm de la proteína 2 adaptadora relacionada con GRB2 (GRAP2), de Homo sapiens.	1737
HAX1	NM 006118	ARNm de proteína X-1 asociada a HCLS1 (HAX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1738
HAX1	NM 001018837	ARNm de proteína X-1 asociada a HCLS1 (HAX1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1739
HELLS	NM 018063	ARNm de helicasa, específica de linfoides (HELLS), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1740
HIVEP1	NM 002114	ARNm de proteína 1 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP1), de Homo sapiens.	1741
HIVEP2	NM 006734	ARNm de proteína 2 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP2), de Homo sapiens.	1742

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
HIVEP3	NM 001127714	ARNm de proteína 3 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1743
HIVEP3	NM 024503	ARNm de proteína 3 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1744
HIVEP3	NR 038260	ARNm no codificante de la proteína 3 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1745
HIVEP3	NR 038261	ARNm no codificante de la proteína 3 de unión al potenciador del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (HIVEP3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1746
HP	NM 001126102	ARNm de haptoglobina (HP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1747
HP	NM 005143	ARNm de haptoglobina (HP), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1748
HPCAL1	NM 002149	ARNm de hipocalcina tipo 1 (HPCAL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1749
HPCAL1	NM 134421	ARNm de hipocalcina tipo 1 (HPCAL1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1750
HPCAL1	NM 001258357	ARNm de hipocalcina tipo 1 (HPCAL1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1751
HPCAL1	NM 001258358	ARNm de hipocalcina tipo 1 (HPCAL1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1752
HPCAL1	NM 001258359	ARNm de hipocalcina tipo 1 (HPCAL1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1753
HTR2A	NM 000621	ARNm del receptor 2A de 5-hidroxitriptamina (HTR2A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1754
HTR2A	NM 001165947	ARNm del receptor 2A de 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplado a proteína G (HTR2A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1755
ICOS	NM 012092	ARNm del coestimulador inducible de células T (ICOS), de Homo sapiens.	1756
IDI1	NM 004508	ARNm de isopentenil-difosfato delta isomerasa 1 (IDI1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1757
IFIH 1	NM 022168	ARNm de interferón inducido con dominio 1 de helicasa C (IFIH1), de Homo sapiens.	1758
IFNAR 1	NM 000629	ARNm del receptor 1 de interferón (alfa, beta y omega) (IFNAR1), de Homo sapiens.	1759
IFNAR2	NM 207584	ARNm del receptor 2 de interferón (alfa, beta y omega) (IFNAR2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1760
IFNAR2	NM 207585	ARNm del receptor 2 de interferón (alfa, beta y omega) (IFNAR2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1761
IFNAR2	NM 000874	ARNm del receptor 2 de interferón (alfa, beta y omega) (IFNAR2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1762
IFNG	NM 000619	ARNm de interferón gamma (IFNG), de Homo sapiens.	1763
IFNGR1	NM 000416	ARNm del receptor 1 de interferón gamma (IFNGR1), de Homo sapiens.	1764
IFNGR2	NM 005534	ARNm del receptor 2 de interferón gamma (transductor 1 de interferón gamma) (IFNGR2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1765

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
IGLL1	NM 020070	ARNm del polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1766
IGLL1	NM 152855	ARNm del polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1767
IKBKB	NM 001190720	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1768
IKBKB	NM 001242778	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1769
IKBKB	NM 001556	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1770
IKBKB	NR 033818	ARN no codificante del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1771
IKBKB	NR 033819	ARN no codificante del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1772
IKBKB	NR 040009	ARN no codificante del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKB), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1773
IKBKG	NM 001099856	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKG), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1774
IKBKG	NM 001099857	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKG), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1775
IKBKG	NM 001145255	ARNm del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKG), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1776
IKBKG	NM 003639	ARN del inhibidor del gen del polipéptido ligero kappa en células B, quinasa beta (IKBKG), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1777
IKZF1	NM 001220765	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1778
IKZF1	NM 001220767	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1779
IKZF1	NM 001220768	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1780
IKZF1	NM 001220770	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1781
IKZF1	NM 001220771	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1782
IKZF1	NM 006060	ARNm de dedo de zinc 1 de la familia IKAROS (IKZF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1783
IL10	NM 000572	ARNm de interleuquina 10 (IL10), de Homo sapiens.	1784
IL10RA	NM 001558	ARNm de la subunidad alfa del receptor de interleuquina 10 (IL10RA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1785
IL10RA	NR 026691	ARN no codificante de la subunidad alfa del receptor de interleuquina 10 (IL10RA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1786
IL10RB	NM 000628	ARNm de la subunidad beta del receptor de interleuquina 10 (IL10RB), de Homo sapiens.	1787
IL12B	NM 002187	ARNm de interleuquina 12B (IL12B), de Homo sapiens.	1788

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
IL12RB1	NM 005535	ARNm de la subunidad beta 1 del receptor de interleuquina 12 (IL12RB1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1789
IL12RB1	NM 153701	ARNm de la subunidad beta 1 del receptor de interleuquina 12 (IL12RB1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1790
IL17F	NM 052872	ARNm de interleuquina 17F (IL17F), de Homo sapiens.	1791
IL17RA	NM 014339	ARNm del receptor A de interleuquina 17 (IL17RA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1792
IL1B	NM 000576	ARNm de interleuquina 1, beta (IL1B), de Homo sapiens.	1793
IL21	NM 001207006	ARNm de interleuquina 21 (IL21), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1794
IL21	NM 021803	ARNm de interleuquina 21 (IL21), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1795
IL21R	NM 181078	ARNm del receptor de interleuquina 21 de (IL21R), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1796
IL21R	NM 181079	ARNm del receptor de interleuquina 21 de (IL21R), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1797
IL21R	NM 021798	ARNm del receptor de interleuquina 21 (IL21R), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1798
IL2RA	NM 000417	ARNm del receptor de interleuquina 2, alfa (IL2RA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1799
IL2RG	NM 000206	ARNm de la subunidad gamma del receptor de interleuquina 2 (IL2RG), de Homo sapiens.	1800
IL4R	NM 000418	ARNm del receptor de interleuquina 4 (IL4R), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1801
IL4R	NM 001257406	ARNm del receptor de interleuquina 4 (IL4R), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1802
IL4R	NM 001257407	ARNm del receptor de interleuquina 4 (IL4R), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1803
IL4R	NM 001257997	ARNm del receptor de interleuquina 4 (IL4R), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1804
IL7	NM 000880	ARNm de interleuquina 7 (IL7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1805
IL7	NM 001199886	ARNm de interleuquina 7 (IL7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1806
IL7	NM 001199887	ARNm de interleuquina 7 (IL7), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1807
IL7	NM 001199888	ARNm de interleuquina 7 (IL7), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1808
IL7R	NM 002185	ARNm del receptor interleuquina 7 (IL7R), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1809
IRAK4	NM 001114182	ARNm de quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1810
IRAK4	NM 001145256	ARNm de quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1811
IRAK4	NM 001145257	ARNm de quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK4), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1812
IRAK4	NM 001145258	ARNm de quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK4), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1813

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
IRAK4	NM 016123	ARNm de quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1814
IRF3	NM 001197122	ARNm del factor 3 regulador de interferón (IRF3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1815
IRF3	NM 001197123	ARNm del factor 3 regulador de interferón (IRF3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1816
IRF3	NM 001197124	ARNm del factor 3 regulador de interferón (IRF3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1817
IRF3	NM 001197125	ARNm del factor 3 regulador de interferón (IRF3), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1818
IRF3	NM 001197126	ARNm del factor 3 regulador de interferón 3 (IRF3), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1819
IRF3	NM 001197127	ARNm del factor 3 regulador de interferón 3 (IRF3), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	1820
IRF3	NM 001197128	ARNm del factor 3 regulador de interferón 3 (IRF3), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	1821
IRF3	NM 001571	ARNm del factor 3 regulador de interferón 3 (IRF3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1822
IRF3	NR 045568	ARN no codificante del factor regulador de interferón 3 (IRF3), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	1823
IRF7	NM 001572	ARNm del factor 7 regulador de interferón (IRF7), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	1824
IRF7	NM 004029	ARNm del factor 7 regulador de interferón (IRF7), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	1825
IRF7	NM 004031	ARNm del factor 7 regulador de interferón (IRF7), variante de transcripción d, de Homo sapiens.	1826
IRF8	NM 002163	ARNm del factor 8 regulador de interferón (IRF8), de Homo sapiens.	1827
IRGM	NM 001145805	ARNm de GTPasa M relacionada con la inmunidad (IRGM), de Homo sapiens.	1828
ISG15	NM 005101	ARNm del modificador similar a ubiquitina ISG15 (ISG15), de Homo sapiens.	1829
ITK	NM 005546	ARNm de quinasa de células T inducible por IL2 (ITK), de Homo sapiens.	1830
ITSN2	NM 006277	ARNm de intersectina 2 (ITSN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1831
ITSN2	NM 019595	ARNm de intersectina 2 (ITSN2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1832
ITSN2	NM 147152	ARNm de intersectina 2 (ITSN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1833
JAGN1	NM 032492	ARNm del homólogo 1 de jagunal (Drosophila) (JAGN1), de Homo sapiens.	1834
JAK3	NM 000215	ARNm de Janus quinasa 3 (JAK3), de Homo sapiens.	1835
JMY	NM 152405	ARNm de la proteína reguladora y mediadora de unión, cofactor p53 (JMY), de Homo sapiens.	1836
JUN	NM 002228	ARNm del protooncogén Jun del la subunidad del factor de transcripción AP-1 (JUN), de Homo sapiens.	1837
KITLG	NM 000899	ARNm del ligando KIT (KITLG), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	1838

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
KITLG	NM 003994	ARNm del ligando KIT (KITLG), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	1839
LAMTO R2	NM 001145264	ARNm del adaptador endosomal/lisosomal tardío, activador 2 de MAPK y MTOR (LAMTOR2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1840
LAMTO R2	NM 014017	ARNm del adaptador endosomal/lisosomal tardío de, MAPK y activador 2 de MTOR (LAMTOR2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1841
LCK	NM 005356	ARNm del protooncogén LCK, tirosina quinasa de la familia Src (LCK), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1842
LCK	NM 001042771	ARNm de protooncogén LCK, tirosina quinasa de la familia Src (LCK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1843
LCP2	NM 005565	ARNm de la proteína 2 citosólica linfocítica (proteína leucocitaria que contiene el dominio SH2 de 76 kDa) (LCP2), de Homo sapiens.	1844
LIG1	NM 000234	ARNm de la ADN ligasa 1 (LIG1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1845
LIG4	NM 001098268	ARNm de la ADN ligasa 4 (LIG4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1846
LIG4	NM 002312	ARNm de la ADN ligasa 4 (LIG4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1847
LIG4	NM 206937	ARNm de la ADN ligasa 4 (LIG4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1848
LRBA	NM 001199282	ARNm de proteína de anclaje tipo beige sensible a LPS (LRBA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1849
LRBA	NM 006726	ARNm de proteína de anclaje tipo beige sensible a LPS (LRBA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1850
LYST	NM 000081	ARNm del regulador de tráfico lisosomal (LYST), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1851
MAGEA 9	NM 005365	ARNm del miembro A9 de la familia MAGE (MAGEA9), de Homo sapiens.	1852
MAGEA 9B	NM 001080790	ARNm del miembro A9B de la familia MAGE (MAGEA9B), de Homo sapiens.	1853
MAGT1	NM 032121	ARNm del transportador 1 de magnesio (MAGT1), de Homo sapiens.	1854
MALT1	NM 006785	ARNm de la paracaspasa MALT1 (MALT1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1855
MALT1	NM 173844	ARNm de la paracaspasa MALT1 (MALT1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1856
MAP3K2	NM 006609	ARNm de proteína quinasa quinasa quinasa 2 activada por mitógeno (MAP3K2), de Homo sapiens.	1857
MAPK1	NM 002745	ARNm de proteína quinasa 1 activada por mitógeno (MAPK1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1858
MAPK1	NM 138957	ARNm de proteína quinasa 1 activada por mitógeno (MAPK1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1859
MAPK3	NM 001040056	ARNm de proteína quinasa 3 activada por mitógeno (MAPK3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1860
MAPK3	NM 001109891	ARNm de proteína quinasa 3 activada por mitógeno (MAPK3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1861
MAPK3	NM 002746	ARNm de proteína quinasa 3 activada por mitógeno (MAPK3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1862

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
MAVS	NM 020746	ARNm de la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1863
MAVS	NM 001206491	ARNm de la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1864
MAVS	NR 037921	ARN no codificante de la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1865
MECP2	NM 004992	ARNm de la proteína 2 de unión a metil-CpG (MECP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1866
MECP2	NM 001110792	ARNm de la proteína 2 de unión a metil-CpG (MECP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1867
MEX3C	NM 016626	ARNm del miembro C de la familia de unión al ARN de mex-3 (MEX3C), de Homo sapiens.	1868
MRE11A	NM 005590	ARNm de la nucleasa de reparación de ruptura de doble cadena del homólogo A de MRE11 (MRE11A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1869
MRE11A	NM 005591	ARNm de la nucleasa de reparación de ruptura de doble cadena del homólogo A de MRE11 (MRE11A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1870
MS4A1	NM 021950	ARNm de los 4 dominios A1 que abarcan la membrana (MS4A1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1871
MS4A1	NM 152866	ARNm de los 4 dominios A1 que abarcan la membrana (MS4A1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1872
MSN	NM 002444	ARNm de la moesina (MSN), de Homo sapiens.	1873
MYD88	NM 001172566	ARNm de la respuesta 88 primaria de diferenciación mielóide (MYD88), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1874
MYD88	NM 001172567	ARNm de la respuesta 88 primaria de diferenciación mielóide (MYD88), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1875
MYD88	NM 001172568	ARNm de la respuesta 88 primaria de diferenciación mielóide (MYD88), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1876
MYD88	NM 001172569	ARNm de la respuesta 88 primaria de diferenciación mielóide (MYD88), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1877
MYD88	NM 002468	ARNm de la respuesta 88 primaria de diferenciación mielóide (MYD88), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1878
NBN	NM 002485	ARNm de nibrina (NBN), de Homo sapiens.	1879
NFIC	NM 001245005	ARNm del factor nuclear I C (NFIC), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1880
NFIC	NM 205843	ARNm del factor nuclear I C (NFIC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1881
NFIC	NM 001245002	ARNm del factor nuclear I C (NFIC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1882
NFIC	NM 001245004	ARNm del factor nuclear I C (NFIC), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1883
NFIC	NM 005597	ARNm del factor nuclear I C (NFIC), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1884
NFKB1	NM 003998	ARNm del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B1 (NFKB 1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1885
NFKB1	NM 001165412	ARNm del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B1 (NFKB1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1886

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
NFKB2	NM 001077494	ARNm del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B2 (NFKB2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1887
NFKB2	NM 002502	ARNm del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B2 (NFKB2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1888
NFKB2	NM 001261403	ARNm del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B2 (NFKB2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1889
NFKBIA	NM 020529	ARNm del inhibidor alfa de NFKB (NFKBIA), de Homo sapiens.	1890
NHEJ1	NM 024782	ARNm del factor 1 de unión de extremos no homólogos (NHEJ1), de Homo sapiens.	1891
NLRP3	NM 183395	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1892
NLRP3	NM 004895	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1893
NLRP3	NM 001127462	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1894
NLRP3	NM 001127461	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1895
NLRP3	NM 001079821	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1896
NLRP3	NM 001243133	ARNm de la familia NLR, que contiene 3 dominio de pirina (NLRP3), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	1897
NOD2	NM 022162	ARNm que contiene 2 dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD2), de Homo sapiens.	1898
ORAI1	NM 032790	ARNm del modulador 1 de calcio activado por la liberación de calcio de ORAI (ORAI1), de Homo sapiens.	1899
OSTM1	NM 014028	ARNm de la proteína 1 transmembrana asociada a osteopetrosis (OSTM1), de Homo sapiens.	1900
PGM3	NM 001199917	ARNm de fosfoglucomutasa 3 (PGM3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1901
PGM3	NM 001199918	ARNm de fosfoglucomutasa 3 (PGM3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1902
PGM3	NM 015599	ARNm de fosfoglucomutasa 3 (PGM3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1903
PGM3	NM 001199919	ARNm de fosfoglucomutasa 3 (PGM3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1904
PIAS1	NM 016166	ARNm del inhibidor de proteína de STAT 1 activado (PIAS1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1905
PIK3R1	NM 181523	ARNm de la subunidad 1 reguladora de fosfoinositida-3-quinasa (PIK3R1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1906
PIK3R1	NM 181524	ARNm de la subunidad 1 reguladora de fosfoinositida-3-quinasa (PIK3R1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1907
PIK3R1	NM 181504	ARNm de la subunidad 1 reguladora de fosfoinositida-3-quinasa (PIK3R1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1908
PIK3R1	NM 001242466	ARNm de la subunidad 1 reguladora de fosfoinositida-3-quinasa (PIK3R1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1909
PLCG2	NM 002661	ARNm de fosfolipasa C gamma 2 (PLCG2), de Homo sapiens.	1910

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
PMS2	NM 000535	ARNm del homólogo 2 de PMS1, componente del sistema de reparación de errores de emparejamiento, (PMS2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1911
PNP	NM 000270	ARNm de la fosforilasa del nucleósido purina (PNP), de Homo sapiens.	1912
POLA1	NM 016937	ARNm de la subunidad catalítica alfa 1 de polimerasa (dirigida por ADN), (POLA1), de Homo sapiens.	1913
POLE	NM 006231	ARNm de la subunidad catalítica de ADN polimerasa épsilon, (POLE), de Homo sapiens.	1914
PRF1	NM 001083116	ARNm de perforina 1 (PRF1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1915
PRF1	NM 005041	ARNm de perforina 1 (PRF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1916
PRKCD	NM 006254	ARNm de proteína quinasa C delta (PRKCD), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1917
PRKCD	NM 212539	ARNm de proteína quinasa C delta (PRKCD), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1918
PRKDC	NM 001081640	ARNm de proteína quinasa, activado por ADN, polipéptido catalítico (PRKDC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1919
PRKDC	NM 006904	ARNm de proteína quinasa, activado por ADN, polipéptido catalítico (PRKDC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1920
PROC	NM 000312	ARNm de proteína C, inactivador de los factores de coagulación Va y Villa (PROC), de Homo sapiens.	1921
PSMB8	NM 004159	ARNm de la subunidad del proteasoma (prosoma, macropaina), tipo beta, 8 (PSMB8), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1922
PSMB8	NM 148919	ARNm de la subunidad del proteasoma (prosoma, macropaina), tipo beta, 8 (PSMB8), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1923
PTEN	NM 000314	ARNm del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1924
PTPRC	NM 001267798	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo C (PTPRC), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1925
PTPRC	NM 002838	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo C (PTPRC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1926
PTPRC	NM 080921	ARNm de la proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo C (PTPRC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1927
PTPRC	NR 052021	ARN no codificante de la proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo C (PTPRC), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1928
PURA	NM 005859	ARNm de la proteína A de unión a elementos ricos en purinas (PURA), de Homo sapiens.	1929
RAB27A	NM 183235	ARNm de RAB27A, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB27A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1930
RAB27A	NM 183236	ARNm de RAB27A, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB27A), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1931
RAB27A	NM 004580	ARNm de RAB27A, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB27A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1932
RAB27A	NM 183234	ARNm de RAB27A, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB27A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1933
RAB7A	NM 004637	ARNm de RAB7A, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB7A), de Homo sapiens.	1934

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
RABGEF 1	NM 014504	ARNm del factor de intercambio de nucleótidos de guanina RAB, (GEF) 1 (RABGEF1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1935
RAC2	NM 002872	ARNm del sustrato 2 de toxina botulínica C3 relacionada con ras (familia rho, proteína Rac2 de unión a GTP pequeña) (RAC2), de Homo sapiens.	1936
RAD51	NM 001164270	ARNm de RAD51 recombinasa (RAD51), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1937
RAD51	NM 002875	ARNm de RAD51 recombinasa (RAD51), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1938
RAD51	NM 133487	ARNm de RAD51 recombinasa (RAD51), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1939
RAD51	NM 001164269	ARNm de RAD51 recombinasa (RAD51), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1940
RAG1	NM 000448	ARNm del gen 1 activador de la recombinación (RAG1), de Homo sapiens.	1941
RAG 2	NM 000536	ARNm del gen 2 activador de la recombinación (RAG2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1942
RAG 2	NM 001243785	ARNm del gen 2 activador de la recombinación (RAG2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1943
RAG 2	NM 001243786	ARNm del gen 2 activador de la recombinación (RAG2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1944
RBCK1	NM 006462	ARNm que contiene 1 dedo de zinc de tipo RANBP2 y tipo C3HC4 (RBCK1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1945
RBCK1	NM 031229	ARNm que contiene 1 dedo de zinc de tipo RANBP2 y tipo C3HC4 (RBCK1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1946
RFX5	NM 000449	ARNm del factor regulador X5 (RFX5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1947
RFX5	NM 001025603	ARNm del factor regulador X5 (RFX5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1948
RFXAN K	NM 003721	ARNm de la proteína que contiene anquirina asociada al factor regulador X (RFXANK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1949
RFXAN K	NM 134440	ARNm de la proteína que contiene anquirina asociada al factor regulador X (RFXANK), (RFXANK), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1950
RFXAP	NM 000538	ARNm de la proteína asociada al factor X regulador (RFXAP), de Homo sapiens.	1951
RIPK1	NM 003804	ARNm de serina-treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (TNFRSF) (RIPK1), de Homo sapiens.	1952
RIPK3	NM 006871	ARNm de serina-treonina quinasa 3 que interactúa con el receptor (RIPK3), de Homo sapiens.	1953
RMRP	NR 003051	Componente de ARN de la endorribonucleasa de procesamiento de ARN mitocondrial (RMrP), ARN de ARNasa MRP.	1954
RNASA H2A	NM 006397	ARNm de ribonucleasa H2, subunidad A (RNASAH2A), de Homo sapiens.	1955
RNASA H2B	NM 001142279	ARNm de ribonucleasa H2, subunidad B (RNASAH2B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1956
RNASA H2B	NM 024570	ARNm de ribonucleasa H2, subunidad B (RNASAH2B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1957
RNASA H2C	NM 032193	ARNm de ribonucleasa H2, subunidad C (RNASAH2C), de Homo sapiens.	1958

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
RNASAL	NM 021133	ARNm de ribonucleasa L (dependiente de 2',5'-oligoisoadenilato sintetasa) (RNASEL), de Homo sapiens.	1959
RNF168	NM 152617	ARNm de la proteína 168 de dedo anular (RNF168), de Homo sapiens.	1960
RNF31	NM 017999	ARNm de la proteína 31 de dedo anular (RNF31), de Homo sapiens.	1961
RNU4AT AC	NR 023343	ARN nuclear pequeño, ARN, nuclear pequeño U4atac (empalme dependiente de U12) (RNU4ATAC), de Homo sapiens.	1962
RTEL1	NM 016434	ARNm regulador de helicasa 1 de alargamiento de telómeros (RTEL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1963
RTEL1	NM 032957	ARNm regulador de helicasa 1 de alargamiento de telómeros (RTEL1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1964
RTEL1-TNFRSF 6B	NR 037882	ARNm no codificante largo para lectura completa de RTEL1-TNFRSF6B (candidato a NMD) (RTEL1-TNFRSF6B), de Homo sapiens.	1965
SALL2	NM 005407	ARNm del factor 2 de transcripción tipo spalt (SALL2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1966
SAMHD 1	NM 015474	ARNm del dominio SAM y dominio 1 HD (SAMHD1), de Homo sapiens.	1967
SDDS	NM 016038	ARNm del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS), de Homo sapiens.	1968
SH2D1A	NM 001114937	ARNm del dominio SH2 que contiene 1A (SH2D1A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1969
SH2D1A	NM 002351	ARNm del dominio SH2 de que contiene 1A (SH2D 1A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1970
SHARPI N	NM 030974	ARNm del interactuador del dominio RH asociado a SHANK (SHARPIN), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1971
SHARPI N	NR 038270	ARN no codificante del interactuador del dominio RH asociado a SHANK (SHARPIN), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1972
SKIV2L	NM 006929	ARNm de actividad tipo 2 viralicídica superasesina (<i>S. cerevisiae</i>) (SKIV2L), de Homo sapiens.	1973
SLC37A 4	NM 001164277	ARNm de la familia 37 transportadora de solutos (transportadora de glucosa-6-fosfato), miembro 4 (SLC37A4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1974
SLC37A 4	NM 001164278	ARNm de la familia 37 transportadora de solutos (transportadora de glucosa-6-fosfato), miembro 4 (SLC37A4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1975
SLC37A 4	NM 001164279	ARNm de la familia 37 transportadora de solutos (transportadora de glucosa-6-fosfato), miembro 4 (SLC37A4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1976
SLC37A 4	NM 001467	ARNm de la familia 37 de transportadores de solutos (transportador de glucosa-6-fosfato), miembro 4 (SLC37A4), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1977
SLC37A 4	NM 001164280	ARNm de la familia 37 transportadora de solutos (transportadora de glucosa-6-fosfato), miembro 4 (SLC37A4), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	1978
SLC46A 1	NM 001242366	ARNm del miembro 1 de la familia 46 transportadora de solutos (SLC46A1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1979
SLC46A 1	NM 080669	ARNm del miembro 1 de la familia 46 transportadora de solutos (SLC46A1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1980
SLC8A1	NM 001112800	ARNm del miembro A1 de la familia 8 transportadora de solutos (SLC46A1), variante de transcripción B, de Homo sapiens.	1981

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
SLC8A1	NM 001112801	ARNm del miembro A1 de la familia 8 de transportadores de solutos (SLC8A1), variante de transcripción C, de Homo sapiens.	1982
SLC8A1	NM 001112802	ARNm del miembro A1 de la familia 8 de transportadores de solutos (SLC8A1), variante de transcripción D, de Homo sapiens.	1983
SLC8A1	NM 001252624	ARNm del miembro A1 de la familia 8 de transportadores de solutos (SLC8A1), variante de transcripción E, de Homo sapiens.	1984
SLC8A1	NM 021097	ARNm del miembro A1 de la familia 8 de transportadores de solutos (SLC8A1), variante de transcripción A, de Homo sapiens.	1985
SMAD2	NM 001003652	ARNm del miembro 2 de la familia SMAD (SMAD2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1986
SMAD2	NM 001135937	ARNm de miembro 2 de la familia SMAD (SMAD2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1987
SMAD2	NM 005901	ARNm de miembro 2 de la familia SMAD 2 (SMAD2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1988
SMAD3	NM 005902	ARNm de miembro 3 de la familia SMAD 3 (SMAD3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	1989
SMAD3	NM 001145102	ARNm de miembro 3 de la familia SMAD 3 (SMAD3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	1990
SMAD3	NM 001145103	ARNm del miembro 3 de la familia SMAD (SMAD3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	1991
SMAD3	NM 001145104	ARNm del miembro 3 de la familia SMAD (SMAD3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	1992
SMAD4	NM 005359	ARNm del miembro 4 de la familia SMAD (SMAD4), de Homo sapiens.	1993
SNAP29	NM 004782	ARNm de la proteína asociada a sinaptosomas, 29 kDa (SNAP29), de Homo sapiens.	1994
SNAR-A1	NR 004435	ARN nuclear pequeño, ARN A1 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A1), de Homo sapiens.	1995
SNAR-A10	NR 024229	ARN nuclear pequeño, ARN A10 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A10), de Homo sapiens.	1996
SNAR-A11	NR 024225	ARN nuclear pequeño, ARN A11 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A11), de Homo sapiens.	1997
SNAR-A12	NR 004437	ARN nuclear pequeño, ARN A12 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A12), de Homo sapiens.	1998
SNAR-A13	NR 024216	ARN nuclear pequeño, ARN A13 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A13), de Homo sapiens.	1999
SNAR-A14	NR 024242	ARN nuclear pequeño, ARN A14 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A14), de Homo sapiens.	2000
SNAR-A2	NR 004436	ARN nuclear pequeño, ARN A2 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A2), de Homo sapiens.	2001
SNAR-A3	NR 024214	ARN nuclear pequeño, ARN A3 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A3), de Homo sapiens.	2002
SNAR-A4	NR 024215	ARN nuclear pequeño, ARN A4 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A4), de Homo sapiens.	2003
SNAR-A5	NR 024223	ARN nuclear pequeño, ARN A5 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A5), de Homo sapiens.	2004
SNAR-A6	NR 024227	ARN nuclear pequeño, ARN A6 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A6), de Homo sapiens.	2005

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
SNAR-A7	NR 024224	ARN nuclear pequeño, ARN A7 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A7), de Homo sapiens.	2006
SNAR-A8	NR 024228	ARN nuclear pequeño, ARN A8 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A8), de Homo sapiens.	2007
SNAR-A9	NR 024226	ARN nuclear pequeño, ARN A9 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-A9), de Homo sapiens.	2008
SNAR-B1	NR 024231	ARN nuclear pequeño, ARN B1 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-B1), de Homo sapiens.	2009
SNAR-B2	NR 024230	ARN nuclear pequeño, ARN B2 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-B2), de Homo sapiens.	2010
SNAR-C1	NR 024220	ARN nuclear pequeño, ARN C1 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-C1), de Homo sapiens.	2011
SNAR-C2	NR 024217	ARN nuclear pequeño, ARN C2 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-C2), de Homo sapiens.	2012
SNAR-C3	NR 024221	ARN nuclear pequeño, ARN C3 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-C3), de Homo sapiens.	2013
SNAR-C4	NR 024218	ARN nuclear pequeño, ARN C4 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-C4), de Homo sapiens.	2014
SNAR-C5	NR 024219	ARN nuclear pequeño, ARN C5 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-C5), de Homo sapiens.	2015
SNAR-D	NR 024243	ARN nuclear pequeño, ARN D pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-D), de Homo sapiens.	2016
SNAR-E	NR 024258	ARN nuclear pequeño, ARN E pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-E), de Homo sapiens.	2017
SNAR-F	NR 004384	ARN nuclear pequeño, ARN F pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-F), de Homo sapiens.	2018
SNAR-G1	NR 004383	ARN nuclear pequeño, ARN G1 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-G1), de Homo sapiens.	2019
SNAR-G2	NR 024244	ARN nuclear pequeño, ARN G2 pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-G2), de Homo sapiens.	2020
SNAR-H	NR 024342	ARN nuclear pequeño, ARN H pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-H), de Homo sapiens.	2021
SNAR-I	NR 024343	ARN nuclear pequeño, ARN I pequeño asociado a ILF3/NF90 (SNAR-I), de Homo sapiens.	2022
SNCA	NM 000345	ARNm de sinucleína, alfa (sin componente A4 del precursor de amiloide) (SNCA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2023
SNCA	NM 001146054	Sinucleína de ARNm de, alfa (sin componente A4 del precursor de amiloide) (SNCA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2024
SNCA	NM 001146055	Sinucleína de ARNm de, alfa (sin componente A4 del precursor de amiloide) (SNCA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2025
SNCA	NM 007308	Sinucleína de ARNm de, alfa (sin componente A4 del precursor de amiloide) (SNCA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2026
SNX 10	NM 013322	ARNm de clasificación de nexina 10 (SNX10), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2027
SNX 10	NM 001199835	ARNm de clasificación de nexina 10 (SNX10), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2028
SNX 10	NM 001199837	ARNm de clasificación de nexina 10 (SNX10), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2029

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
SNX10	NM 001199838	ARNm de clasificación de nexina 10 (SNX10), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2030
SNX10	NR 037670	ARN no codificante de clasificación de nexina 10 (SNX10), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2031
SP110	NM 004509	ARNm de proteína del cuerpo nuclear SP110 (SP110), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	2032
SP110	NM 080424	ARNm de proteína del cuerpo nuclear SP110 (SP110), variante de transcripción c, de Homo sapiens.	2033
SP110	NM 001185015	ARNm de proteína del cuerpo nuclear SP110 (SP110), variante de transcripción d, de Homo sapiens.	2034
SP110	NM 004510	ARNm de proteína del cuerpo nuclear SP110 (SP 110), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	2035
SP140	NM 001005176	ARNm de proteína de cuerpo nuclear SP10 (SP140), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2036
SP140	NM 007237	ARNm de proteína de cuerpo nuclear SP10 (SP140), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2037
SPINK5	NM 001127698	ARNm del inhibidor de serina peptidasa, Kazal tipo 5 (SPINK5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2038
SPINK5	NM 006846	ARNm del inhibidor de serina peptidasa, Kazal tipo 5 (SPINK5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2039
SPINK5	NM 001127699	ARNm del inhibidor de serina peptidasa, Kazal tipo 5 (SPINK5), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2040
SQSTM1	NM 003900	ARNm de sequestosoma 1 (SQSTM1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2041
SQSTM1	NM 001142298	ARNm de sequestosoma 1 (SQSTM1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2042
SQSTM1	NM 001142299	ARNm de sequestosoma 1 (SQSTM1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2043
SRSF1	NM 001078166	ARNm del factor 1 de empalme rico en serina y arginina (SRSF1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2044
SRSF1	NM 006924	ARNm del factor 1 de empalme rico en serina y arginina (SRSF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2045
SRSF1	NR 034041	ARNm del factor 1 de empalme rico en serina y arginina (SRSF1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2046
STAT1	NM 007315	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 1 (STAT1), variante de transcripción alfa, de Homo sapiens.	2047
STAT1	NM 139266	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 1 (STAT1), variante de transcripción beta, de Homo sapiens.	2048
STAT2	NM 005419	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 2, 113 kDa (STAT2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2049
STAT2	NM 198332	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 2, 113kDa (STAT2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2050
STAT3	NM 003150	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 3 (STAT3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2051
STAT3	NM 139276	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 3 (STAT3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2052
STAT3	NM 213662	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 3 (STAT3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2053

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
STAT5B	NM 012448	ARNm del transductor y activador de señal de la transcripción 5B (STAT5B), de Homo sapiens.	2054
STIM1	NM 003156	ARNm de la molécula de interacción estromal 1 (STIM1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2055
STK4	NM 006282	ARNm de serina/treonina quinasa 4 (STK4), de Homo sapiens.	2056
STX11	NM 003764	ARNm de sintaxina 11 (STX11), de Homo sapiens.	2057
STXBP2	NM 001127396	ARNm de la proteína de unión a sintaxina 2 (STXBP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2058
STXBP2	NM 001272034	ARNm de proteína de unión a sintaxina 2 (STXBP2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2059
STXBP2	NM 006949	ARNm de proteína de unión a sintaxina 2 (STXBP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2060
STXBP2	NR 073560	ARNm de proteína de unión a sintaxina 2 (STXBP2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2061
SYNCRIP	NM 001159673	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina (SYNCRIP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2062
SYNCRIP	NM 001159674	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina(SYNCRIP), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2063
SYNCRIP	NM 001159676	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina(SYNCRIP), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2064
SYNCRIP	NM 001159677	Proteína que interactúa con el ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina del ARNm de (SYNCRIP), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2065
SYNCRIP	NM 001253771	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina(SYNCRIP), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2066
SYNCRIP	NM 001159675	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina (SYNCRIP), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2067
SYNCRIP	NM 006372	ARNm de la proteína que interactúa con ARN citoplasmático de unión a la sinaptotagmina (SYNCRIP), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2068
T	NM 001270484	ARNm del factor de transcripción T brachyury (T), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2069
T	NM 003181	ARNm del factor de transcripción T brachyury (T), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2070
TAP1	NM 000593	ARNm del transportador 1, miembro de la subfamilia B del casete de unión a ATP (TAP1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2071
TAP2	NM 018833	ARNm del transportador 2, miembro de la subfamilia B del casete de unión a ATP (TAP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2072
TAP2	NM 000544	ARNm del transportador 2, miembro de la subfamilia B del casete de unión a ATP (TAP2), variante de transcripción 1, alelo B, de Homo sapiens.	2073
TAPBP	NM 003190	ARNm de la proteína de unión a TAP (tapasina) (TAPBP), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2074

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TAPBP	NM 172209	ARNm de la proteína de unión a TAP (tapasina) (TAPBP), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2075
TAPBP	NM 172208	ARNm de la proteína de unión a TAP (tapasina) (TAPBP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2076
TAZ	NM 000116	ARNm de tafazzina (TAZ), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2077
TAZ	NM 181312	ARNm de tafazzina (TAZ), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2078
TAZ	NM 181311	ARNm de tafazzina (TAZ), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2079
TAZ	NM 181313	ARNm de tafazzina (TAZ), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2080
TAZ	NR 024048	ARN no codificante de tafazzina (TAZ), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2081
TBK1	NM 013254	ARNm de quinasa 1 de unión a TANK (TBK1), de Homo sapiens.	2082
TBX1	NM 005992	ARNm de T-box 1 (TBX1), variante de transcripción B, de Homo sapiens.	2083
TBX1	NM 080646	ARNm de T-box 1 (TBX1), variante de transcripción A, de Homo sapiens.	2084
TBX1	NM 080647	ARNm de T-box 1 (TBX1), variante de transcripción C, de Homo sapiens.	2085
TCIRG1	NM 006019	ARNm del regulador inmunitario 1 de células T, ATPasa H+ que transporta V0 subunidad a3 (TCIRG1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2086
TCIRG1	NM 006053	ARNm del regulador inmunitario 1 de células T, ATPasa H+ que transporta V0 subunidad a3 (TCIRG1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2087
TICAM1	NM 182919	ARNm de la molécula 1 adaptadora del receptor tipo toll (TICAM1), de Homo sapiens.	2088
TLR3	NM 003265	ARNm del receptor 3 tipo toll (TLR3), de Homo sapiens.	2089
TLR4	NM 003266	ARNm del receptor 4 tipo toll (TLR4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2090
TLR4	NM 138554	ARNm del receptor 4 tipo toll (TLR4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2091
TLR4	NM 138557	ARNm del receptor 4 tipo toll (TLR4), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2092
TMMS 1 73	NM 198282	ARNm de la proteína transmembrana 173 (TMMS173), de Homo sapiens.	2093
TNF	NM 000594	ARNm del actor de necrosis tumoral (TNF), de Homo sapiens.	2094
TNFAIP 3	NM 001270507	ARNm de la proteína 3 inducida por TNF alfa (TNFAIP3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2095
TNFAIP 3	NM 001270508	ARNm de la proteína 3 inducida por TNF alfa (TNFAIP3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2096
TNFAIP 3	NM 006290	ARNm de la proteína 3 inducida por TNF alfa (TNFAIP3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2097
TNFRSF 11A	NM 003839	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 11a, activador de NFKB (TNFRSF11A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2098
TNFRSF 11A	NM 001270949	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 11a, activador de NFKB (TNFRSF11A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2099

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TNFRSF 11A	NM 001270950	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 11a, activador de NFkB (TNFRSF11A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2100
TNFRSF 11A	NM 001270951	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 11a, activador de NFkB (TNFRSF11A), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2101
TNFRSF 11B	NM 002546	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 11b (TNFRSF11B), de Homo sapiens.	2102
TNFRSF 13B	NM 012452	ARNm del miembro 13B de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF13B), de Homo sapiens.	2103
TNFRSF 4	NM 003327	ARNm del miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4), de Homo sapiens.	2104
TNFRSF 8	NM 001243	ARNm del miembro 8 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF8), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2105
TNFSF1 1	NM 003701	ARNm de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 11 (TNFSF11), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2106
TNFSF1 1	NM 033012	ARNm de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 11 (TNFSF11), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2107
TNFSF1 2	NM 003809	ARNm de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), (TNFSF12), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2108
TNFSF1 2	NR 037146	ARN no codificante del miembro 12 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF12), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2109
TP53	NM 000546	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2110
TP53	NM 001126112	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2111
TP53	NM 001126113	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2112
TP53	NM 001126114	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2113
TP53	NM 001126115	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2114
TP53	NM 001126116	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2115
TP53	NM 001126117	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2116
TP53	NM 001126118	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2117
TP53	NM 001276695	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2118
TP53	NM 001276696	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2119
TP53	NM 001276697	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2120
TP53	NM 001276698	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2121
TP53	NM 001276699	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2122

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TP53	NM 001276760	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2123
TP53	NM 001276761	ARNm de la proteína tumoral p53 (TP53), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2124
TRAF3	NM 001199427	ARNm del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2125
TRAF3	NM 003300	ARNm del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2126
TRAF3	NM 145725	ARNm del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2127
TRAF3	NM 145726	ARNm del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2128
TRAF6	NM 004620	ARNm del factor 6 asociado al receptor de TNF, proteína ligasa de ubiquitina E3 (TRAF6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2129
TRAF6	NM 145803	ARNm del factor 6 asociado al receptor de TNF, proteína ligasa de ubiquitina E3 (TRAF6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2130
TREX1	NM 007248	ARNm de tres exonucleasa de reparación primaria 1 (TREX1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2131
TREX1	NM 033629	ARNm de tres exonucleasa de reparación primaria 1 (TREX1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2132
TREX1	NM 016381	ARNm de tres exonucleasa de reparación principal 1 (TREX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2133
TRNT1	NM 182916	ARNm de tARN nucleotidil transferasa 1 (TRNT1), variante de transcripción 1.	2134
TTC7A	NM 020458	ARNm del dominio de repetición del tetratricopéptido 7A (TTC7A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2135
TYK2	NM 003331	ARNm de tirosina quinasa 2 (TYK2), de Homo sapiens.	2136
UNC119	NM 005148	ARNm de la chaperona de unión al lípido unc-119 (UNC119), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2137
UNC119	NM 054035	ARNm de la chaperona de unión al lípido unc-119 (UNC119), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2138
UNC13D	NM 199242	ARNm del homólogo D de unc-13 (UNC13D), de Homo sapiens.	2139
UNC93B 1	NM 030930	ARNm del homólogo B1 de unc-93 (C. elegans) (UNC93B1), de Homo sapiens.	2140
UNG	NM 080911	ARNm de uracilo ADN glicosilasa (UNG), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2141
UNG	NM 003362	ARNm de uracilo ADN glicosilasa (UNG), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2142
USP18	NM 017414	ARNm de peptidasa 18 específica de ubiquitina (USP18), de Homo sapiens.	2143
USP20	NM 006676	ARNm de peptidasa 20 específica de ubiquitina (USP20), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2144
USP20	NM 001008563	ARNm de peptidasa 20 específica de ubiquitina (USP20), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2145
USP20	NM 001110303	ARNm de peptidasa 20 específica de ubiquitina (USP20), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2146
VAPA	NM 003574	ARNm de proteína A asociada a VAMP (VAPA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2147

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
VAPA	NM 194434	ARNm de proteína A asociada a VAMP (VAPA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2148
PCV	NM 007126	ARNm de proteína que contiene valosina (VCP), de Homo sapiens.	2149
VDAC1	NM 003374	ARNm del canal 1 aniónico dependiente del voltaje (VDAC1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2150
VDAC1	NR 036624	ARN no codificante del canal 1 aniónico dependiente del voltaje (VDAC1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2151
VDAC1	NR 036625	ARN no codificante del canal 1 aniónico dependiente del voltaje (VDAC1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2152
VPS13B	NM 017890	ARNm del homólogo B de clasificación 13 de proteína vacuolar (levadura) (VPS13B), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2153
VPS13B	NM 181661	ARNm del homólogo B de clasificación 13 de proteína vacuolar (levadura) (VPS13B), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2154
VPS13B	NM 015243	ARNm del homólogo B de clasificación 13 de proteína vacuolar (levadura) (VPS 13B), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2155
VPS13B	NR 047582	ARNm del homólogo B de clasificación 13 de proteína vacuolar (levadura) (VPS 13B), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2156
VPS13B	NM 152564	ARNm del homólogo B de clasificación 13 de proteína vacuolar (levadura) (VPS13B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2157
VPS45	NM 007259	ARNm del homólogo de clasificación 45 de proteína vacuolar (VPS45), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2158
WAS	NM 000377	ARNm del síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), de Homo sapiens.	2159
WEE1	NM 003390	ARNm de quinasa del punto de control WEE1 G2 (WEE1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2160
WEE1	NM 001143976	ARNm de quinasa del punto de control WEE1 G2 (WEE1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2161
WIPF1	NM 001077269	ARNm del miembro 1 de la familia de proteínas que interactúan con WAS/WASL (WIPF1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2162
WIPF1	NM 003387	ARNm del miembro 1 de la familia de proteínas que interactúan con WAS/WASL (WIPF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2163
XIAP	NM 001204401	ARNm del inhibidor de apoptosis ligado a X, proteína ligasa de ubiquitina E3 (XIAP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2164
XIAP	NM 001167	ARNm del inhibidor de apoptosis ligado a X, proteína ligasa de ubiquitina E3 (XIAP), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2165
XIAP	NR 037916	ARN no codificante del inhibidor de apoptosis ligado a X, proteína ligasa de ubiquitina E3 (XIAP), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2166
YBX1	NM 004559	ARNm de la proteína 1 de unión a Y-box (YBX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2167
YWHAZ	NM 001135699	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2168
YWHAZ	NM 001135700	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2169
YWHAZ	NM 001135701	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2170

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
YWHAZ	NM 001135702	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2171
YWHAZ	NM 003406	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2172
YWHAZ	NM 145690	ARNm de proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa /triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2173
ZAP70	NM 001079	ARNm de proteína quinasa 70 asociada al receptor de células T (ZAP70), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2174
ZAP70	NM 207519	ARNm de proteína quinasa 70 asociada al receptor de células T (ZAP70), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2175
ZBTB24	NM 014797	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 24 (ZBTB24), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2176
ZBTB24	NM 001164313	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 24 (ZBTB24), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2177

La Tabla 12 enumera todas las variantes de transcripción para los genes en la Tabla 6 que no fueron 'descubiertos' por PBio sobre la base de aCGH (genes identificados con CNV). Las SEQ ID NO corresponden a variantes de transcripción (a menudo más de una por gen).

5 Tabla 13: Genes para los que se encontró que la carga total de variantes heterocigotas dañinas era estadísticamente mayor en los casos de PML que en los controles de ExAC

Gen	Casos promedio	Casos ExAC promedio	Muestras ExAC promedio	FET promedio	Corrección de FET promedio (419)	OR promedio	Etnia	Superposición
PLCG2	17	1,806	31,277	1.43E-10	6.21E-08	10.27	EUR	EUR + AFR
RBCK1	6	187	29,324	4.27E-07	1.86E-04	24.60	EUR	
EPG5	9	764	32,835	7.11E-07	3.09E-04	10.79	EUR	
IL17F	4	61	33,346	1.67E-06	7.28E-04	54.57	EUR	
SHARPI N	8	646	32,162	2.58E-06	1.12E-03	10.84	EUR	
PRF1	8	715	33,027	4.44E-06	1.93E-03	10.04	EUR	
JAGN 1	5	163	27,768	6.80E-06	2.96E-03	21.71	EUR	
TAP 1	5	203	28,125	1.80E-05	7.82E-03	17.63	EUR	
POLE	11	1,660	29,108	2.84E-05	1.23E-02	5.51	EUR	EUR + AFR
LRBA	11	1,876	32,136	3.47E-05	1.51E-02	5.38	EUR	
EHF	3	49	32,588	4.83E-05	2.10E-02	48.59	EUR	
IL 12B	3	58	33,112	7.44E-05	3.23E-02	41.70	EUR	
ATL2	8	31	5,041	4.03E-11	1.75E-08	90.11	AFR	
NHEJ1	6	27	4,384	5.48E-09	2.39E-06	64.56	AFR	
LYST	11	291	4,748	1.09E-08	4.76E-06	16.85	AFR	
HIVEP1	9	150	4,432	7.41E-08	3.22E-05	23.83	AFR	
AP3B1	5	46	4,937	1.69E-06	7.36E-04	33.23	AFR	
TNFRSF10A	7	149	4,626	3.28E-06	1.43E-03	15.03	AFR	
PIK3CD	7	148	4,549	3.52E-06	1.53E-03	14.87	AFR	

Gen	Casos promedio	Casos ExAC promedio	Muestras ExAC promedio	FET promedio	Corrección de FET promedio (419)	OR promedio	Etnia	Superposición
PLCG2	8	256	4,410	1.47E-05	6.41E-03	9.99	AFR	EUR + AFR
PNP	3	11	5,189	2.00E-05	8.69E-03	78.45	AFR	
POLE	8	297	4,752	2.48E-05	1.08E-02	9.23	AFR	EUR + AFR
MCEE	3	13	5,164	3.10E-05	1.35E-02	66.04	AFR	
DOCK2	6	173	5,023	6.39E-05	2.78E-02	11.21	AFR	
ALG12	4	43	4,252	6.73E-05	2.93E-02	23.03	AFR	

La Tabla 13 enumera los genes para los que se encontró que la carga total de variantes heterocigotas dañinas era estadísticamente mayor en los casos de PML que en los controles de ExAC. El análisis de la carga génica se realizó como se describe a continuación con puntos de corte de frecuencia de alelos menores (MAF) de 0.01, 0.02, 0.03, 0.04 y 0.05. No todos los genes sobrevivieron al análisis estadístico en todos los puntos de corte de MAF. Para cada gen que sobrevivió a múltiples cortes de MAF, se calcularon los promedios de la prueba exacta de Fisher (FET), nominal y corregido, al igual que las otras métricas relevantes. Dos genes se superpusieron entre los análisis AFR y EUR. Las FET se corrigieron para múltiples pruebas con la cantidad de genes utilizados en este estudio (419). Solo se consideraron para la inclusión los genes para los que la FET corregida era < 0.05 y en los que las variantes afectaban a $> 10\%$ de los casos dentro de la etnia dada (> 2 para AFR, > 4 para EUR).

Tabla 14: Nivel superior de variantes consideradas significativas sobre la base del análisis de carga de variantes

Gen	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	ExAC EUR	ExAC AFR	ExAC LAT	OR PML EUR	FET PML EUR	OR PML AFR	FET PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
PLC G2	crm16:819 42175, A>G	het	2	5	0	512/3 2281	88/47 07	116/5 548	2.95	0.1547 55	16.40	0.0000	6.49	0.0002
IFIH 1	crm2:1631 36505, C>G	het	6	1	0	611/3 3155	23/51 82	119/5 671	8.41	0.0001 56	11.22	0.0927	6.38	0.0002
TCI RG1	crm11:678 18269, G>A	het	0	4	0	103/3 3193	200/5 170	60/57 70	NA	NA	5.85	0.0082	7.31	0.0028
IGL L1	CrM22:239 17192, G>T	het	4	3	1	751/3 3348	603/5 183	236/5 782	4.34	0.0172 18	1.27	0.7286	3.47	0.0036
MA VS	crm20:384 6397, C>T	hom	4	4	0	800/3 2122	684/4 982	52/56 91	3.92	0.0238 68	1.48	0.5191	3.47	0.0036
SHA RPI N	crm8:1451 54222, G>A	het	8	4	0	2916/ 33177	59/48 65	171/5 780	2.31	0.0535 26	19.17	0.0001	2.68	0.0040
CHD 7	crm8:6165 4298, T>A	het	5	0	0	1103/ 33106	39/48 40	93/57 25	3.72	0.0152 68	NA	NA	2.64	0.0485
CX3 CR1	crm3:3932 3163, A>C	hom	11	4	0	4723/ 31219	193/4 376	1357/ 5491	1.87	0.0880 87	5.10	0.0128	1.51	0.1806
LRB A	crm4:1511 99080, G>A	hom	3	3	0	2260/ 33328	20/51 95	54/57 85	1.01	1.0000 00	43.13	0.0001	1.69	0.2736
HIV EP3	crm1:4204 7208, C>G	het	5	3	1	3383/ 32494	123/5 061	902/5 756	1.10	0.8036 20	6.69	0.0143	1.30	0.4283
IFIH 1	crm2:1631 24051, C>T	hom	20	3	1	12107 /3335 6	184/5 199	1076/ 5776	1.46	0.2124 71	4.54	0.0374	1.21	0.4372
RNA SAL	crm1:1825 54557, C>T	hom	7	2	0	4543/ 33356	78/52 02	167/5 785	1.20	0.6584 73	6.91	0.0403	1.22	0.5616

La Tabla 14 enumera el nivel superior de variantes que se encontraron significativas sobre la base del análisis de carga de variantes, como se describe a continuación. Para cada variante (las coordenadas del genoma se basan en UCSC hg19), se presenta información detallada del número de casos de EUR y AFR que presentan la variante, junto con las métricas estadísticas agregadas y específicas de la etnia.

5

Tabla 15: Segundo nivel de variantes encontradas sobre la base del análisis de carga de variantes

Gen	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	EXAC EUR	EXAC AFR	EXAC LAT	OR PML EUR	FET PML EUR	OR PML AFR	FET PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
SHA RPIN	crm8:14515 4824, A>C	hom	3	0	0	2/30.6 70	0/4,47 1	0/5,30 2	1122.0 0	0.00000 0	NA	NA	905.40	0.0000
RTE L1	crm20:6230 5450, C>T	hom	0	2	0	1/32.5 52	0/4,83 8	0/5,73 7	NA	NA	1240.6 4	0.0000	1268.4 1	0.0000
IGLL 1	CrM22:2391 5745, G>A	hom	2	0	1	19/33, 348	74/5,1 84	9/5,78 3	83.53	0.00035 1	NA	NA	19.41	0.0006
PGM 3	crm6:83884 161, C>G	hom	0	2	0	0/33.0 69	26/5,1 67	3/5,74 8	NA	NA	20.81	0.0055	44.58	0.0011
ATM	crm11:1082 02772, G>T	hom	3	0	0	170/32, 707	3/5,09 9	7/5,71 3	14.00	0.00163 6	NA	NA	10.78	0.0032
TME M173	crm5:13885 6923, C>T	hom	2	2	0	108/32,3 27	1.204/4, 842	58/5,7 70	14.21	0.00986 3	2.39	0.2226	6.97	0.0033
CLC N7	crm16:1510 535, C>T	hom	0	2	0	1/32.8 98	66/5,1 19	0/5,73 2	NA	NA	8.06	0.0308	19.18	0.0055
MAV S	crm20:3843 027, C>A	hom	4	2	0	803/33, 206	167/5, 171	46/5,7 79	4.04	0.02170 6	3.15	0.1480	3.98	0.0056
ORAI 1	crm12:1220 64788, G>GT	hom	4	0	0	371/28, 708	5/3,55 5	16/5,3 54	7.64	0.00256 2	NA	NA	5.76	0.0064
RBF OX1	crm16:7714 909, C>T	hom	0	2	0	1/33,3 67	69/4,9 02	4/5,78 2	NA	NA	7.37	0.0361	17.48	0.0066
MAL T1	crm18:5640 1523, C>T	hom	4	0	0	466/33, 239	9/5,17 9	40/5,7 60	7.03	0.00341 1	NA	NA	5.14	0.0093
GF11	crm1:92946 625, G>C	hom	2	1	0	206/29, 111	6/4,15 6	39/5,1 14	6.68	0.03939 1	34.58	0.0347	6.80	0.0113
DOC K2	crm5:16908 1453, G>C	hom	0	2	0	48/33, 350	43/5,2 01	27/5,7 86	NA	NA	12.63	0.0137	11.02	0.0155
ATM	crm11:1081 17787, C>T	hom	2	0	0	93/33, 256	2/5,15 1	28/5,7 56	16.98	0.00704 7	NA	NA	10.53	0.0169
SCA P29	CrM22:2123 5389, A>G	hom	3	0	0	283/32,9 17	L21/5,1 49	32/5,7 40	8.44	0.00658 4	NA	NA	5.79	0.0171
TICA M1	CrM19:4817 657, C>T	hom	0	2	0	32/31, 437	71/4,8 14	19/5,6 87	NA	NA	7.03	0.0392	10.08	0.0183

Gen	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	ExAC EUR	ExAC AFR	EXAC LAT	OR PML EUR	FET PML EUR	OR PML AFR	FET PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
GTP BP4	crm10:1060 218, G>A	hom	3	0	0	334/33,3 67	20/5,2 02	21/5,7 86	7.24	0.00992 5	NA	NA	5.25	0.0220
BAC HI	crm21:3069 8953, T>G	hom	2	0	0	134/33,1 22	14/5,10 3	6/5,77 8	11.72	0.01411 0	NA	NA	8.96	0.0227
DOC K8	crm9:30462 8, G>A	hom	2	0	0	149/33,2 98	2/5,16 1	5/5,76 2	10.59	0.01702 0	NA	NA	8.31	0.0261
STX BP2	Crm19:7712 287, G>C	hom	2	0	0	161/32,1 04	4/4,62 6	11/5,6 86	9.45	0.02102 8	NA	NA	7.06	0.0350
FAS	crm10:9077 1767, G>A	hom	2	0	0	175/33,3 04	13/5,18 2	10/5,7 31	9.01	0.02290 2	NA	NA	6.89	0.0365
GOL GB1	crm3:12141 5370, T>C	hom	3	2	0	1.111/ 33.349	26/5,1 79	84/5,7 79	2.12	0.18074 3	20.86	0.0055	2.71	0.0443
FUK	canal16:7050 3095, A>G	hom	4	0	0	741/33,3 41	23/4,8 99	73/5,7 87	4.40	0.01648 8	NA	NA	3.13	0.0449
IL10	crm1:20694 5738, C>T	hom	2	0	0	206/33,3 43	12/5,19 8	6/5,78 7	7.66	0.03078 7	NA	NA	6.06	0.0458
ITK	crm5:15659 3120, C>T	hom	2	0	0	206/33,3 53	5/5,20 3	5/5,78 9	7.66	0.03077 0	NA	NA	6.01	0.0466
STIM 2	crm4:27019 452, C>T	hom	2	0	0	219/33,3 69	5/5,20 2	9/5,78 9	7.21	0.03434 6	NA	NA	5.57	0.0532
ASH 1L	crm1:15531 7682, C>T	hom	2	0	0	218/33,3 67	2/5,20 3	17/5,7 89	7.24	0.03406 7	NA	NA	5.48	0.0548
TBC1 D16	crm17:7792 6526, C>T	hom	3	0	0	496/31,9 05	15/4,8 45	21/5,7 07	4.63	0.03126 9	NA	NA	3.53	0.0584
LYS T	canal1:23584 0495, G>T	hom	3	0	0	517/33,2 39	10/5,1 56	35/5,7 56	4.63	0.03129 9	NA	NA	3.47	0.0606
SAL L2	crm14:2199 3359, G>A	hom	3	0	0	519/31,7 29	14/4,5 20	17/5,7 18	4.40	0.03552 8	NA	NA	3.37	0.0650
CHD 7	crm8:61757 805, C>T	hom	3	0	0	517/32,8 80	14/4,8 72	41/5,7 65	4.58	0.03216 9	NA	NA	3.36	0.0654
BLM	crm15:9130 6241, G>A	hom	2	0	0	266/3 3.277	10/5,0 61	17/5,7 56	5.91	0.04887 5	NA	NA	4.40	0.0799

Gen	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	EXAC EUR	EXAC AFR	EXAC LAT	OR PML EUR	FET PML EUR	OR PML AFR	FET PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
NOD 2	crm16:5074 1791, C>T	hom	0	2	0	285/33,3 69	21/5,2 03	2/5,78 9	NA	NA	25.97	0.0037	4.21	0.0860
IGLL 1	CrM22:2391 5583, T>C	hom	2	0	0	265/33,3 34	21/5,1 83	26/5,7 87	5.94	0.04840 3	NA	NA	4.15	0.0881
TTC7 A	crm2:47205 921, C>T	hom	3	0	0	589/33,2 02	13/5,1 73	61/5,7 59	4.05	0.04342 7	NA	NA	2.94	0.0891
KITL G	crm12:8890 0891, C>A	hom	4	0	0	1.023/ 33.226	31/5,1 58	40/5,7 60	3.15	0.04624 2	NA	NA	2.38	0.0964
ATR	crm3:14228 1353, C>G	hom	4	0	0	1.037/ 33.343	14/5,1 30	69/5,7 85	3.12	0.04767 1	NA	NA	2.33	0.1021
ATM	crm11:1081 23551, C>T	hom	0	2	0	217/29,9 21	-66/4,9 55	40/5,4 25	NA	NA	7.80	0.0327	3.64	0.1093
CR2	crm1:20764 1950, C>T	hom	0	2	0	391/33,3 63	19/5,2 03	8/5,75 4	NA	NA	28.72	0.0031	3.09	0.1422
HIVE P2	crm6:14309 2151, T>C	hom	3	2	0	1.718/ 33.370	50/4,9 01	209/5, 788	1.35	0.49433 9	10.21	0.0202	1.64	0.2458
ITSN 2	crm2:24431 184, C>T	hom	3	2	0	2.019/ 33.339	17/5,1 86	55/5,7 84	1.14	0.74830 1	32.01	0.0025	1.55	0.3862
ITSN 2	crm2:24432 937, C>T	hom	3	2	0	2.026/ 32.472	17/4,9 58	156/5,6 72	1.10	0.75387 5	30.59	0.0028	1.50	0.3937
DOC K8	crm9:31213 4, G>A	hom	3	2	0	2.114/ 33.251	79/5,1 80	161/5, 768	1.08	0.75766 1	6.80	0.0415	1.37	0.4238
VPS1 3B	crm8:10020 5255, G>A	hom	0	2	0	811/33,3 45	19/5,1 92	100/5, 778	NA	NA	28.66	0.0031	1.37	0.6600
NRIP 1	crm21:1633 9852, T>C	hom	0	2	0	901/33,3 55	19/5,2 03	64/5,7 80	NA	NA	28.72	0.0031	1.30	0.6698

La Tabla 15 enumera el segundo nivel de variantes que se encontraron sobre la base del análisis de carga de variantes, como se describe a continuación. Para cada variante (las coordenadas del genoma son UCSC hg19), se presenta información detallada del número de casos de EUR y AFR que portan la variante, junto con las métricas estadísticas agregadas y específicas de la etnia.

5 Tabla 16: Escenario de prueba potencial, basado en aciertos de carga de variante principal

Gen/Variante	Casos resueltos	Proporción de la cohorte (n = 70)	Método de prueba	Información del paciente		
				enfermedad primaria	Etnia	Género
Las 4 SNV	28	40 %	genotipado	M, H, O	A, E	ambos
SHARPIN, IFIH1, PLCG2 SNV	24	34 %	genotipado	M, H, O	A, E	ambos
IFIH1, PLCG2 SNV	13	19 %	genotipado	M, H, O	A, E	ambos
SHARPIN SNV	13	19 %	genotipado	M, H	A, E	ambos
IFIH1 SNV	7	10 %	genotipado	M, H, O	A, E	ambos
PLCG2 SNV	7	10 %	genotipado	M, H	A, E	ambos
CHD7 SNV	5	7 %	genotipado	M, H, O	E	ambos

10

La Tabla 16 enumera un escenario de prueba potencial, basado en los principales aciertos de carga de variantes (informados en la Tabla 14). El análisis es solo para fines ilustrativos, y se reconoce que se pueden obtener mayores rendimientos diagnósticos analizando un mayor número de variantes, incluidas las enumeradas en la Tabla 15. Se dan ejemplos del rendimiento del diagnóstico utilizando variantes de un solo componente, así como una variedad de combinaciones, incluido el uso de las 4 variantes principales. Para este conjunto de variantes, el método de prueba se describe como genotipado, en oposición a la secuenciación de genes completos (p. ej., determinación del estado en cada una de las bases, lo que produce un resultado binario, en oposición a la identificación de variantes en otras partes de los genes relevantes).

15

Tabla 17: Posible escenario de prueba utilizando genes identificados que tienen una mayor carga de variantes heterocigotas dañinas en la cohorte de PML

Gen	Casos promedio	Etnia	Rendimiento específico de la etnia (%)	Rendimiento global (Eur + Afr) (%)	Método de prueba
PLCG2	17/44	EUR	38	38	Secuenciación de genes
PLCG2	8/21	AFR	38		Secuenciación de genes
POLE	8/21	AFR	38		Secuenciación de genes
POLE	11/44	EUR	25	29	Secuenciación de genes
LRBA	11/44	EUR	25		Secuenciación de genes
EPG5	9/44	EUR	20		Secuenciación de genes
SHARPIN	8/44	EUR	18		Secuenciación de genes

20

La Tabla 17 enumera un posible escenario de prueba utilizando genes identificados por tener una mayor carga de variantes heterocigotas dañinas en la cohorte de PML (véase la Tabla 13). La naturaleza del método de prueba es la 'secuenciación de genes' ya que las variantes no se conocen de antemano - todas y cada una de las variantes potencialmente dañinas deben considerarse en dicho ensayo.

Tabla 18: Resumen de los genes que sobreviven a los análisis a nivel de casos, carga de genes y/o carga de variantes

Gen	Nivel de caso	Carga de variantes	Carga de genes
PLCG2	Sí	Sí	Sí
CHD7	Sí	Sí	
IFH1	Sí	Sí	
AP3B1	Sí		Sí
EPG5	Sí		Sí
PIK3CD	Sí		Sí
LRBA		Sí	Sí
SHARPIN		Sí	Sí

La Tabla 18 representa un resumen de los genes que sobreviven a nivel de caso (2 o más ejemplos en las Tablas 7, 8), carga de genes y/o análisis de carga de variantes (con base en las Tablas 13 y 14). Cabe destacar que PLCG2 satisface los 3 criterios (2 o más ejemplos, en la Tabla 8, presencia en las Tablas 13, 14). Este resumen demuestra que muchos genes han sido identificados como significativos sobre la base de métodos de análisis independientes.

Ejemplo 11 - Figuras a las que se hace referencia en este estudio

Las Figuras 1-12 representan ejemplos de datos de CNV del estudio de descubrimiento del gen de PML (71 casos de PML, véase la Tabla 7 para información del paciente) utilizando una matriz CGH (métodos descritos en este documento). En cada figura/dibujo: 1) las coordenadas del genoma se enumeran en la parte superior (ensamblaje hg18, número de cromosoma y posición representada); 2) la pista de datos 1 (etiquetada como 'Genes') representa la ubicación de los genes de RefSeq (los exones son porciones de color gris oscuro de las barras, los intrones son porciones de color gris claro de las barras); 3) la pista de datos 2 (etiquetada como 'cohorte normal') muestra el tamaño y la ubicación de las CNV encontradas en la cohorte de NVE (base de datos de control patentada de PBio que consta de hallazgos de CNV en sujetos aparentemente sanos, por ejemplo, normales, véase los métodos en el presente documento) con el eje y correspondiente al número de sujetos de NVE que tienen la CNV; y 4) las pistas de datos restantes son datos de CNV que se encuentran en pacientes con PML individuales en los que el eje y corresponde a la relación \log_2 (véase los métodos en el presente documento), los puntos representan sondas individuales en la micromatriz y los segmentos de línea se desplazan a positivo (ganancia del número de copias) o negativo (pérdida de número de copias) basado en la salida de DNACopy, el algoritmo de llamadas de CNV. Las proporciones típicas de \log_2 para ganancias y pérdidas en el micromatriz 1M de Agilent (véase los métodos en el presente documento) y nuestros protocolos experimentales son: 0.6 para duplicaciones, 1.0 para triplicaciones (o duplicaciones homocigotas), -1.0 para eliminaciones heterocigotas y <-2 (a menudo -4.0 a -6.0) para eliminaciones homocigotas. Los genes relevantes están etiquetados en la pista de datos de 'Genes'.

La Figura 1 representa un ejemplo de un gen afectado por la línea germinal y las CNV adquiridas. Las CNV de la línea germinal que afectan al gen PRKCB incluyen al paciente PML50 con una pérdida heterocigota intrónica de 4.8 Kb (también encontrada en 7 sujetos normales) y al paciente PML11 con una ganancia intrónica de 7.3 Kb (también encontrada en 1 sujeto normal). Se encontraron CNV adquiridos en 6 pacientes con PML, una serie de aumentos de ~23.9 Mb con proporciones \log_2 variables, lo que sugiere una población de células mixtas (se realizaron experimentos de matriz CGH en ADN genómico derivado de sangre).

La Figura 2 representa un ejemplo de genes potencialmente relevantes para la PML (TNFRSF13C y CENPM) afectados por las CNV adquiridas. Se encontraron CNV adquiridas en 9 pacientes con PML, una serie de ganancias de ~40.6 Mb con proporciones \log_2 variables, lo que sugiere una población de células mixtas (se realizaron experimentos de matriz CGH en ADN genómico derivado de sangre). Los 9 pacientes con PML (véase la Tabla 7 para información del paciente) tenían un diagnóstico primario de HIV y eran de género mixto (3 mujeres y 6 hombres) y etnia (4 de ascendencia africana y 5 de ascendencia europea).

La Figura 3 representa un ejemplo de un gen afectado por las CNV. En el paciente PML26 se detectó una pérdida heterocigota intrónica de 7.2 Kb (que no se encuentra en sujetos normales, pero se encuentra una pérdida adyacente en 8 sujetos normales) que afecta al gen PKHD1. Se encontraron CNV en 3 pacientes con PML, una serie de ganancias de ~51.9 Mb con proporciones \log_2 variables, lo que sugiere una población de células mixtas (se realizaron experimentos de matriz CGH en ADN genómico derivado de sangre).

La Figura 4 representa un ejemplo de un gen afectado por una pérdida de CNV. La eliminación intrónica de 14.7 Kb afecta al gen BMP2. Se detectaron eliminaciones heterocigotas en los pacientes PML58 y MVGS811-13a (también encontradas en 2 sujetos normales), y se detectó una eliminación homocigótica en el paciente PML29 (ninguna encontrada en sujetos normales). Los tres pacientes con PML son hombres y su enfermedad primaria es el HIV (véase la Tabla 7).

La Figura 5 representa un ejemplo de un gen afectado por una ganancia de CNV. La ganancia exónica de 10.2 Kb interrumpe el gen COMMD6. Dos pacientes con PML, PML29 y MVGS811-13a, tienen una duplicación homocigótica (proporción log2 comparable a las triplicaciones) basada en la observación de que se informa que 1000 genomas de sujetos tienen esta ganancia (véase la variante esv3632749 de DGV del ensamblaje hg19, que informa que 148 de 2504 sujetos tienen esta ganancia; no se encontraron sujetos normales en la base de datos de NVE de PBio). Ambos pacientes con PML son hombres y su enfermedad primaria es el HIV (véase la Tabla 7).

La Figura 6 representa un ejemplo de un gen afectado por una ganancia de CNV. La ganancia exónica de 27.4 Kb interrumpe el gen KCTD7 y el punto de interrupción correcto es 16-90 Kb secuencia arriba de las variantes de transcripción RABGEF1 (RefSeq: NM 001287060, NR 104676, NM 014504, NM 001287062, NM 001287061). El paciente PML29 tiene una duplicación homocigótica (proporción log2 comparable a las triplicaciones) basada en la observación de que se informa que 1000 genomas de sujetos tienen esta ganancia (véase la variante esv3613515 de DGV del ensamblaje hg19, que informa que 28 de 2504 sujetos tienen esta ganancia; no se encontraron valores normales en db de NVE de PBio). El paciente PML63 tiene una duplicación. Ambos pacientes con PML son hombres de ascendencia africana y su principal enfermedad es el HIV (véase la Tabla 7).

La Figura 7 representa un ejemplo de un gen afectado por una ganancia de CNV. La ganancia exónica de 344 Kb interrumpe los genes FPR2 y ZNF616 (a través de los puntos de corte izquierdo y derecho) y los genes adicionales incluidos completamente en esta CNV son: FPR3, ZNF350, ZNF350-AS1, ZNF432, ZNF577, ZNF613, ZNF614, ZNF615, ZNF649, ZNF649-AS1, ZNF841. El paciente PML03 tiene una duplicación homocigótica (proporción log2 comparable a las triplicaciones) de acuerdo con la observación de que 3 sujetos normales (db DE NVE de PBio) tienen una duplicación de esta región, junto con el paciente PML 10. Ambos pacientes con PML son mujeres de ascendencia europea y sus principales enfermedades son el HIV y MS (véase la Tabla 7).

La Figura 8 representa un ejemplo de un gen afectado por una pérdida de CNV. La eliminación exónica de 1.1 Kb afecta a los genes PIK3CD y PIK3CD-AS1 (el símbolo del gen anterior era Clorf200). Se detectó una eliminación homocigota en el paciente MVGS811-13a y esta pérdida (heterocigota u homocigota) no se encontró en sujetos normales ni en la base de datos pública del CNV de la DGV. El paciente con PML es un hombre y su enfermedad primaria es el HIV (véase la Tabla 7). Se presume que tiene ascendencia EUR (las etnias no estaban disponibles para las muestras de MVGS).

La Figura 9 representa un ejemplo de un gen afectado por una ganancia de CNV intergénica. La ganancia intergénica de 16.7 Kb tiene un punto de corte izquierdo que está 105 Kb secuencia arriba del gen CD 180 (variante de transcripción de RefSeq NM 005582). El paciente MVGS995-4a tiene una duplicación homocigótica (proporción log2 comparable a las triplicaciones) basada en la observación de que se informa que los 1000 genomas de sujetos tienen esta ganancia (véase la variante esv3605336 de DGV de ensamblaje hg19, que informa que 2 de 2504 sujetos tienen esta ganancia; no se encontraron sujetos normales en la base de datos de NVE de PBio). El paciente con PML es un varón de ascendencia europea y su enfermedad primaria es la MS (véase la Tabla 7).

La Figura 10 representa un ejemplo de un gen afectado por una pérdida de CNV intergénica. La eliminación homocigótica intergénica de 7.7 Kb tiene un punto de corte izquierdo que está 3-4 Kb secuencia arriba de las variantes de transcripción de VDAC1 (RefSeq: NM 003374, NR 036625, NR 036624). Esta pérdida (heterocigota u homocigota) no se encontró en sujetos normales ni en la base de datos pública de CNV de la DGV. El paciente PML30 es un varón de ascendencia europea y su principal enfermedad es el HIV (véase la Tabla 7).

La Figura 11 representa un ejemplo de un gen afectado por una pérdida intergénica de CNV. La eliminación homocigota intergénica de 6.8 Kb tiene un punto de corte izquierdo que está 4 Kb secuencia abajo de la variante de transcripción EGR1 (RefSeq: NM 001964) y 26 Kb secuencia abajo de las variantes de transcripción de ETF1 (RefSeq: NM 001256302, NM 004730, NM 001282185, NM 001291975, NM 001291974). Se encontró que esta pérdida era homocigota en 1 sujeto normal y la pérdida también se informó en la base de datos pública de CNV de la DGV (véase la variante esv3606925 de DGV del ensamblaje hg19, que informa que 33 de 2504 sujetos tienen esta pérdida, se desconocen los sujetos homocigotos frente a los heterocigotos). El paciente PML69 es un varón de ascendencia europea y su principal enfermedad (afección) es un trasplante de riñón (véase la Tabla 7, reportado como 'Otro'). El paciente PML69 fue tratado con CTLA4-Ig (belatacept, un bloqueador de la coestimulación de CD28-B7 e inductor de la anergia de las células T). La vía de CD28 incluye vínculos con el hallazgo genético del paciente (p. ej., eliminación homocigótica adyacente al gen EGR1) y varios otros genes que pueden estar relacionados con la inmunodeficiencia (p. ej., CD40LG, ITK, LCK, LRBA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, WAS, y ZAP70) (Dekeyser M et al., Open Forum Infect Diseases, 2016, Refractory T-Cell Anergy and Rapidly Fatal Progressive Multifocal Leukoencephalopathy following Prolonged CTLA4 Therapy).

La Figura 12 representa un ejemplo de un gen afectado por una pérdida de CNV intergénica. La eliminación homocigótica intergénica de 5.6 Kb tiene un punto de corte izquierdo que está 20 Kb secuencia arriba de las variantes de transcripción de ITSN2 (RefSeq: NM 019595, NM 006277, NM 147152). Se encontraron pérdidas heterocigotas en 50 sujetos normales y la pérdida también se informó en la base de datos pública de CNV de la DGV (véase la variante esv3590068 de la DGV del ensamblaje hg19, que informa que 222 de 2504 sujetos presentan esta pérdida; se desconocen los sujetos homocigóticos frente a los heterocigóticos). El paciente PML65 es un varón de ascendencia africana y su principal enfermedad es el HIV (véase la Tabla 7).

La Figura 13 representa un ejemplo de interacciones de proteínas conocidas y/o previstas utilizando la base de datos String (string-db.org; véase Szklarczyk et al., (2015) y referencias citadas allí). Una lista no redundante de todos los genes informados en la Tabla 7 (43 genes, que incluían aquellos cuya expresión se infirió que estaba afectada por una CNV intergénica cercana) como mejores soluciones/explicaciones para 61 de 71 casos de PML (11 casos de PML se notifican como 'sin resolver', incluido 1 caso para el que solo se obtuvieron datos de CGH) se evaluó mediante el uso de la base de datos de String. La "puntuación de interacción mínima requerida" se fijó en "confianza alta (0.7)" y no se agregaron "interactuadores" adicionales. De los 43 genes de entrada, se encontró que 21 tenían interacciones de alta confianza, como se muestra en la figura, junto con la anotación del número de casos de PML que tenían cada uno de estos genes como solución/explicación (p. ej., 3 casos de PML en la Tabla 7 se encontró que tenían una solución PLCG2).

Ejemplo 12 - Análisis de carga génica

El análisis de la carga génica se realizó de la siguiente manera. Usando una variedad de guiones internos y datos descargados de ExAC (exac.broadinstitute.org), se realizó un conteo de todas las variantes que ocurren en cada uno de los 419 genes enumerados en la Tabla 6. Cada variante se clasificó de acuerdo con si se consideraba dañina (sobre la base de al menos uno de los algoritmos de predicción SIFT, PolyPhen2 o MutationTaster) o no dañina, heterocigota u homocigota. Esto se realizó en paralelo para las variantes de PML y las encontradas en ExAC. Los datos de ExAC para los que la calidad/coertura era < 80 % de lo esperado no se utilizaron y, por lo tanto, no se pudo realizar el análisis de la carga génica.

Luego se realizó una comparación específica de la etnia (solo EUR o AFR, hubo muy pocos casos de LAT para este tipo de análisis) para cada una de las 4 categorías:

- Daño homocigoto
- Sin daño homocigoto
- Daño heterocigoto
- Sin daño heterocigoto

Se consideraron para las 4 categorías, variantes con cortes de frecuencia de alelos menores (MAF) de 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05 y 0.1.

Para cada comparación, se calcularon las relaciones de probabilidades (OR) y la prueba exacta de Fisher (FET) para la comparación del número de casos de PML con al menos una variante del tipo en consideración y aquellos en ExAC. La corrección para pruebas múltiples se realizó multiplicando la FET por el número de genes considerados (419). Solo los genes para los que la FET corregida fue < 0.05 se incluyeron en la Tabla 13, que contiene datos sobre los valores promedio para un gen dado en todos los MAF que pasaron la corrección de la FET. En la práctica, solo la categoría de daño heterocigoto produjo genes significativos.

Ejemplo 13 - Análisis de carga variante

Para cada variante identificada en al menos un caso de PML, se realizó un recuento para obtener la frecuencia de la misma variante en el conjunto de la cohorte. Estos datos agregados se compararon con los recuentos de la misma variante informados en ExAC. Los datos de ExAC se filtraron por calidad/coertura y no se realizó un análisis de carga de variantes si la cobertura esperada de ExAC era < 80 %.

El análisis de carga variante se realizó por separado para las cohortes EUR (n = 44 casos) y AFR (n = 21 casos) (la cohorte LAT era demasiado pequeña) y se calcularon los valores de OR y FET. A partir de este análisis, solo se consideraron las variantes con OR >1 (p. ej., potencialmente indicativas de un mayor riesgo de PML) para ambas etnias (AFR y EUR) y para las cuales la frecuencia de ExAC de la variante fue <5 %. Además, solo aquellas variantes para las que la frecuencia en la cohorte específica de la etnia fue >10 % (5 o más casos de EUR, 3 o más casos de AFR) se consideraron de primer nivel (Tabla 14), aunque se han tabulado otras variantes en la Tabla 15.

Ejemplo 14 – Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML

La Tabla 16 proporciona ejemplos de marcadores para crear una prueba de predicción de riesgo de PML simple y de bajo costo (SNV específicas del genotipo). Otros marcadores podrían diseñarse de manera similar a partir de otras SNV informadas en las Tablas 14 y 15. Se podrían utilizar diferentes combinaciones de SNV de las

Tablas 14, 15 en pruebas de complejidad variable, para desarrollar una prueba que produzca rendimientos de diagnóstico más altos que el ejemplo principal enumerado en la Tabla 16 (por ejemplo, 40 %).

5 La Tabla 17 proporciona ejemplos de genes que podrían incluirse en una prueba de secuenciación de panel de genes para la predicción del riesgo de PML. Otros paneles de genes podrían diseñarse de manera similar a partir de los genes informados en la Tabla 13, o de otras tablas divulgadas en este documento.

10 La Tabla 9 contiene variantes de 'ejemplo' que pueden considerarse como causas de inmunodeficiencia de 'AD' (p. ej., la presencia de solo 1 de las 2 SNV het notificadas en un paciente determinado puede estar causando inmunodeficiencia), lo que puede aumentar el riesgo de PML. Por ejemplo, este puede ser un escenario más probable para SNV het que son "nuevas" en la base de datos de ExAC (p. ej., que no se encuentran en la población general), e incluso más probable si tales SNV nuevas se encuentran en ≥ 2 casos de PML (independientemente del modelo de enfermedad invocado). Ejemplos de esto incluyen los siguientes 3 genes:

- AK2, 2 casos (Tabla 9), crm1:33476435, C>A, nuevos en ExAC PML20 y PML33, AFR y EUR, ambos HIV
- EPG5, 2 casos (Tabla 9), crm18: 43445601, T>G, nuevos en ExAC PML25 y PML27, ambos EUR, ambos HIV
- 15 – TNFRSF11A, 9 casos (Tabla 7), crm18: 60052034, A>C, nuevos en ExAC, véase la Tabla 7 para las ID de casos, 2 AFR y 7 EUR, todos HIV

20 Los expertos en la técnica pueden apreciar que los genes de inmunodeficiencia que actualmente se sabe que causan la enfermedad de AR pueden causar potencialmente la enfermedad de AD. Se han informado numerosos ejemplos en la literatura, incluidos varios de los genes enumerados en la Tabla 6 (p. ej., el modelo de enfermedad se indica como AR AD para 32 genes, tal como ADAR y TICAM1).

Ejemplo 15 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con un panel de 96 genes

25 La Tabla 19 contiene un ejemplo de panel de 96 genes basado en genes que se encontró que tenían al menos un recuento de casos de PML de las Tablas 7 y 8. Las columnas "Genes" y "Soluciones a nivel de caso" mostraban los genes y el número total de casos de PML (con al menos una solución a nivel de caso) informados en las Tablas 7 y 8. Además, los 7 genes principales (CHD7, IFIH1, IGLL1, MAVS, PLCG2, SHARPIN, TCIRG1) de la Tabla 14 con SNV basadas en valores de 'FET TODOS DE PML' < 0.05 (columna O) también se incluyeron en la Tabla 19. Entre estos 7 genes, 3 genes (IGLL1, MAVS, SHARPIN) con SNV se basaron en valores de 'FET TODOS DE PML' < 0.05 (columna O) de la Tabla 15.

30 Tabla 19: panel de ejemplos de 96 genes

Genes	Soluciones a nivel de caso
AP3B1	5
APOL1	1
CENIZA1L	1
ATM	1
ATR	3
BLM	1
CARD11	3
CDKN1B	1
CHD7	4
CLCN7	1
DCLRE1C	3
DDX58	1
DOCK8	8
EGR1	1
EPG5	3
ETF1	1
FPR2	1
GATA2	2

ES 2 989 209 T3

Genes	Soluciones a nivel de caso
GFI1	4
HIVEP1	1
HIVEP2	2
HTR2A	1
IDO2	1
IFH1	3
IFNGR2	1
IFNLR1	1
IGLL1	0
IKBKB	1
IL17F	1
IL1B	1
IL21R	1
IRAK4	2
ITSN2	2
JUN	2
KAT6B	1
KCTD7	1
LIG4	1
LRBA	1
MALL	1
MAPK3	2
MAVS	0
MCEE	1
MKL1	1
MYD88	1
NBN	1
NFKB1	3
NOD2	6
NRIP1	1
PIAS1	1
PIAS2	1
PIK3CD	4
PIK3CD-AS1	1
PIK3R1	1
PKHD1	3
PLCG2	5
PNPT1	1
POLA1	1
POLE	1

ES 2 989 209 T3

Genes	Soluciones a nivel de caso
PRF1	1
PRKCB	1
PRKCD	1
PRKCH	1
PRKDC	4
PSTPIP1	1
PTEN	1
PTPRC	2
RABGEF1	1
RAD51	1
RAG1	4
RAG 2	2
RIPK1	1
RIPK3	2
RNF168	2
RTEL1	2
SHARPI N	1
SKIV2L	1
SMAD4	1
STIM 1	2
STIM2	1
STXBP2	3
TAP2	1
TBK1	2
TCIRG1	1
TICAM1	2
TLR3	2
TLR4	1
TNFRSF11A	10
TNFRSF13B	1
TNFRSF8	1
TP53	1
TRAF3	1
TRAFD1	1
TRPM2	1
VPS45	1
WEE 1	2
ZAP70	3
TOTAL (96 genes)	172
Casos no redundantes	67

Genes	Soluciones a nivel de caso
Rendimiento de Dx para la cohorte de PML (n = 70)	95.7 %

El número no redundante de casos de PML y el rendimiento del diagnóstico se enumeran en las últimas 2 filas de LA Tabla 19. Específicamente, una prueba que incluía los 96 genes tuvo un rendimiento diagnóstico del 95.7 % de acuerdo con los hallazgos genéticos de los 70 casos de PML utilizados en el presente estudio.

5

Ejemplo 16 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con panel de 39 genes

La Tabla 20 contiene un ejemplo de panel de 39 genes basado en genes que se encontró que tenían múltiples recuentos de casos de PML en las Tablas 7 y 8. Las columnas "Genes" y "Soluciones a nivel de caso" mostraban los genes y el número total de casos de PML (con al menos dos soluciones a 'nivel de caso') informados en las Tablas 7 y 8. Además, los 7 genes principales (CHD7, IFIH1, IGLL1, MAVS, PLCG2, SHARPIN, TCIRG1) de la Tabla 14 con SNV basados en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) también se incluyeron en la Tabla 20. Entre estos 7 genes, 3 genes (IGLL1, MAVS, SHARPIN) con SNV se basaron en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) de la Tabla 15.

10

Tabla 20: Ejemplo de panel de 39 genes

Genes	Soluciones a nivel de caso
AP3B1	5
ATR	3
CARD11	3
CHD7	4
DCLRE1C	3
DOCK8	8
EPG5	3
GATA2	2
GFI1	4
HIVEP2	2
IFH1	3
IGLL1	0
IRAK4	2
ITSN2	2
JUN	2
MAPK3	2
MAVS	0
NFKB1	3
NOD2	6
PIK3CD	4
PKHD1	3
PLCG2	5
PRKDC	4
PTPRC	2
RAG1	4
RAG 2	2
RIPK3	2
RNF168	2
RTEL1	2

Genes	Soluciones a nivel de caso
SHARPI N	1
STIM1	2
STXBP2	3
TBK1	2
TCIRG1	1
TICAM1	2
TLR3	2
TNFRSF11A	10
WEE1	2
ZAP70	3
TOTAL (39 genes)	115
Casos no redundantes	57
Rendimiento de Dx para la cohorte de PML (n = 70)	81.4 %

El número no redundante de casos de PML y el rendimiento del diagnóstico se enumeran en las últimas 2 filas de la Tabla 20. Específicamente, una prueba que incluía los 39 genes tuvo un rendimiento diagnóstico del 81.4 % de acuerdo con los hallazgos genéticos de los 70 casos de PML utilizados en el presente estudio.

5 Ejemplo 17 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con panel de 23 genes

La Tabla 21 contiene un ejemplo de panel de 23 genes basado en genes que se encontró que tenían múltiples recuentos de casos de PML en las Tablas 7 y 8. Las columnas "Genes" y "Soluciones a nivel de caso" mostraban los genes y el número total de casos de PML (con al menos tres soluciones a 'nivel de caso') informados en las Tablas 7 y 8. Además, los 7 genes principales (CHD7, IFIH1, IGLL1, MAVS, PLCG2, SHARPIN, TCIRG1) de la Tabla 14 con SNV basados en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) también se incluyeron en la Tabla 21. Entre estos 7 genes, 3 genes (IGLL1, MAVS, SHARPIN) con SNV se basaron en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) de la Tabla 15.

Tabla 21: Ejemplo de panel de 23 genes

Genes	Soluciones a nivel de caso
AP3B1	5
ATR	3
CARD11	3
CHD7	4
DCLRE1C	3
DOCK8	8
EPG5	3
GFI1	4
IFH1	3
IGLL1	0
MAVS	0
NFKB1	3
NOD2	6
PIK3CD	4
PKHD1	3
PLCG2	5
PRKDC	4

Genes	Soluciones a nivel de caso
RAG1	4
SHARPI N	1
STXBP2	3
TCIRG1	1
TNFRSF11A	10
ZAP70	3
TOTAL (23 genes)	83
Casos no redundantes	50
Rendimiento de Dx para la cohorte de PML (n = 70)	71.4 %

El número no redundante de casos de PML y el rendimiento del diagnóstico se enumeran en las últimas 2 filas de la Tabla 21. Específicamente, una prueba que incluía los 23 genes tuvo un rendimiento diagnóstico del 71,4 % de acuerdo con los hallazgos genéticos de los 70 casos de PML utilizados en el presente estudio.

5 Ejemplo 18 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con panel de 15 genes

La Tabla 22 contiene un ejemplo de panel de 15 genes basado en genes que se encontró que tenían múltiples casos de PML en las Tablas 7 y 8. Las columnas "Genes" y "Soluciones a nivel de caso" mostraban los genes y el número total de casos de PML (con al menos cuatro soluciones a nivel de caso) informados en las Tablas 7 y 8. Además, los 7 genes principales (CHD7, IFIH1, IGLL1, MAVS, PLCG2, SHARPIN, TCIRG1) de la Tabla 14 con SNV basados en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) también se incluyeron en la Tabla 22. Entre estos 7 genes, 3 genes (IGLL1, MAVS, SHARPIN) con SNV se basaron en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) de la Tabla 15.

Tabla 22: Ejemplo del panel de 15 genes

Genes	Soluciones a nivel de caso
AP3B1	5
CHD7	4
DOCK8	8
GF11	4
IFH1	3
IGLL1	0
MAVS	0
NOD2	6
PIK3CD	4
PLCG2	5
PRKDC	4
RAG1	4
SHARPI N	1
TCIRG1	1
TNFRSF11A	10
TOTAL (15 genes)	59
Casos no redundantes	39
Rendimiento de Dx para la cohorte de PML (n = 70)	55.7 %

15 El número no redundante de casos de PML y el rendimiento del diagnóstico se enumeran en las últimas 2 filas de la Tabla 22. Específicamente, una prueba que incluía los 15 genes tuvo un rendimiento diagnóstico del 55.7 % de acuerdo con los hallazgos genéticos de los 70 casos de PML utilizados en el presente estudio.

Ejemplo 19 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con panel de 11 genes

La Tabla 23 contiene un ejemplo de panel de 11 genes basado en genes que se encontró que tenían múltiples casos de PML en las Tablas 7 y 8. Las columnas "Genes" y "Soluciones a nivel de caso" mostraban los genes y el número total de casos de PML (con al menos cinco soluciones a 'nivel de caso') informados en las Tablas 7 y 8. Además, los 7 genes principales (CHD7, IFIH1, IGLL1, MAVS, PLCG2, SHARPIN, TCIRG1) de Tabla 14 con SNV basados en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) también se incluyeron en la Tabla 23. Entre estos 7 genes, 3 genes (IGLL1, MAVS, SHARPIN) con SNV se basaron en valores de 'FET TODOS DE PML' <0.05 (columna O) de Tabla 15.

Tabla 23: Ejemplo de panel de 11 genes

Genes	Soluciones a nivel de caso
AP3B1	5
CHD7	4
DOCK8	8
IFH1	3
IGLL1	0
MAVS	0
NOD2	6
PLCG2	5
SHARPI N	1
TCIRG1	1
TNFRSF11A	10
TOTAL (11 genes)	43
Casos no redundantes	33
Rendimiento de Dx para la cohorte de PML (n = 70)	47.1 %

El número no redundante de casos de PML y el rendimiento del diagnóstico se enumeran en las últimas 2 filas de la Tabla 23. Específicamente, una prueba que incluía los 11 genes tuvo un rendimiento diagnóstico del 47.1 % de acuerdo con los hallazgos genéticos de los 70 casos de PML utilizados en el presente estudio.

Ejemplo 20 - Ejemplos de pruebas de predicción del riesgo de PML con panel de 10 genes

La Tabla 24 contiene un ejemplo de panel de 10 SNV basado en los 7 SNV principales en la Tabla 14 y 3 SNV de la Tabla 15 (basado en genes superpuestos entre 14 y 15: IGLL1, MAVS, SHARPIN). Específicamente, usando los 10 SNV principales (7 de la Tabla 14, junto con 3 de la Tabla 15, que residen en genes ya seleccionados de la Tabla 14), se realizó un recuento aditivo (columna "Caso total aditivo (no redundante)") para determinar cuántos casos de PML tenían al menos una de las variantes cuando se consideraban en orden (p. ej., columna "Orden (FET)": '1', primero, seguido de '1' + '2', seguido de '1' + '2' + '3' etc.). Dado que algunas personas albergan más de una variante, el recuento aditivo no es igual a la simple suma de los números de casos de PML para cada variante (columna "Total de casos por SNV"). Todas las coordenadas del genoma se basan en la construcción hg19.

Se realizó un recuento aditivo para sujetos de ExAC (columna "total aditivo de sujetos de ExAC (redundante)"), como sigue: i) se calculó el tamaño de cohorte promedio para ExAC para todas las variantes; ii) Cada recuento total de sujetos (todas las etnias) se normalizó a este tamaño de cohorte promedio. El recuento aditivo de ExAC representa una adición simple: etiquetada como "redundante" en la columna "total aditivo de sujetos de ExAC (redundante)", porque no se dispone de información sobre la posible presencia de múltiples variantes en el mismo individuo; iii) Se calcularon los valores de las relaciones de probabilidades (OR) y la prueba exacta de Fisher (FET) (columnas de "OR TODO DE PML aditivo" y "FET TODO DE PML aditivo").

Tabla 24: Ejemplo de panel de 10 genes

Orden (FET) ¹	Fuente de la Tabla	Gen	Variante (hg19)	Genotipo	Caso total por SNV	Caso total aditivo (no redundante) ²	Rendimiento Dx (no redundante)	Total de sujetos de ExAC aditivo (redundante) ³	OR TODO DE PML aditivo	FET TODO DE PML aditivo
1	14	PLCG2	crm16:81942175, A>G	het	7	7	10 %	730	6.50	2.00E-04
2	14	IFIH1	crm2:163136505, C>G	het	7	13	19 %	1,473	6.49	6.37E-07
3	14	TCIRG1	crm11:67818269, G>A	het	4	16	23 %	1,830	6.73	2.94E-08
4	14	IGLL1	crm22:23917192, G>T	het	8	22	31 %	3,388	5.42	9.41E-09
5	14	MAVS	crm20:3846397, C>T	hom	8	26	37 %	4,947	4.60	2.13E-08
6	14	SHARPIN	crm8:145154222, G>A	het	12	33	47 %	8,064	3.91	5.10E-08
7	14	CHD7	crm8: 61654298, T>A	het	5	36	51 %	9,292	3.89	3.26E-08
8	15	SHARPIN	crm8:145154824 A>C	het	3	37	53 %	9,294	4.12	8.10E-09
9	15	IGLL1	crm22:23915745, G>A	het	3	38	54 %	9,394	4.30	2.59E-09
10	15	MAVS	crm20:3843027, C>A	hom	6	38	54 %	10,393	3.77	5.26E-08

¹Orden de SNV basado en el valor de FET más bajo informado en las Tablas 14 y 15 para etnias combinadas

²Total de casos de PML = 70

³Total de sujetos de ExAC = 43,419 (promedio para las 10 SNV)

- 5 Los expertos en la materia pueden apreciar que los paneles de genes anteriores se seleccionaron con base en los hallazgos genéticos presentes en 70 casos de PML. Además, puede añadirse al panel de genes un gen no seleccionado actualmente para ninguno de estos ejemplos de paneles de genes. Por ejemplo, los genes en los que solo se encontró que 1 caso de PML tenía variantes que cumplían con los criterios pueden agregarse al panel de genes si la validación genética en casos adicionales de PML muestra que un gen 'n=1 caso' se ve afectado por más de 1 caso de PML cuando los datos se examinan para un nuevo conjunto de casos de PML.
- 10 En algunos casos, se pueden agregar genes adicionales (p. ej., genes vinculados a PML como DOCK8, BAG3, STAT1) al panel de genes.

Ejemplo 21 - Identificar variaciones genéticas adicionales

- 15 Los métodos y protocolos descritos en los ejemplos anteriores pueden usarse para identificar cualquier posible variación genética. Los datos se pueden generar comparando las variaciones genéticas identificadas en 2 cohortes: 1) cohorte sin enfermedad que incluye 1000 individuos sin enfermedad (p. ej., individuos sin PML); y 2) cohorte enferma que incluye 100 individuos enfermos (p. ej., individuos con PML). Los individuos en las cohortes pueden ser de género y/o étnicamente coincidentes. Las variaciones genéticas presentes en la cohorte no enferma y la cohorte enferma pueden identificarse mediante análisis de CNV (p. ej., descrito en el Ejemplo 2) o secuenciación del exoma completo (p. ej., descrito en el Ejemplo 3). Se identifican dos nuevas variaciones genéticas, CNV 1 (ubicada en el gen # 1) y CNV 2 (ubicada en el gen # 2), por ejemplo, comparando los datos de la secuencia con una secuencia de referencia (p. ej., UCSC hg19). Los datos de una base de datos de CNV creada utilizando datos de CNV de todo el genoma en sujetos sanos (o individuos sin PML) como el motor de variación normal (NVE) descrito en este documento se pueden usar para determinar si una CNV encontrada en una cohorte de PML ocurre con mayor frecuencia o no comparado con el NVE. De manera similar, las SNV identificadas en una cohorte de PML se pueden interpretar por su relevancia potencial para la PML utilizando los recursos disponibles públicamente del Exome Aggregation Consortium (ExAC) o Genome Aggregation Database (gnomAD) [Lek M et al. Nature 2016 Au 18; 536 (7616): 285-91]; es decir, para obtener datos de frecuencia (p. ej., frecuencia específica de la etnia) para las variantes bajo consideración. Las bases de datos de NVE para la evaluación de CNV se pueden crear para una variedad de etnias (p. ej., sujetos de ascendencia africana y latina) para determinar la relevancia de una CNV en una cohorte de PML en comparación con una base de datos de CNV étnicamente coincidente en individuos sin PML y/o usando datos étnicos específico de bases de datos de CNV disponibles públicamente, como la base de datos de variantes
- 20
- 25
- 30

genómicas [Macdonald et al. Nucleic Acid Res. 2014 Jan; 42 (Database Issue): D986-92]. En un ejemplo, 20 de los 100 individuos enfermos tienen CNV 1, y solo 10 de los 1000 individuos no enfermos tienen CNV 1. En otro ejemplo, 10 de los 100 individuos enfermos tienen CNV 2, y solo 5 de los 1000 individuos no enfermos tienen CNV 2. El valor p se puede calcular usando pruebas estándar, como la prueba exacta de Fisher (FET) y los datos se pueden seleccionar usando cierto valor significativo. Por ejemplo, se incluyen variaciones genéticas con un valor p inferior a 0.05. Además, la frecuencia y la razón de probabilidades de las dos variaciones genéticas se pueden calcular y resumir en una tabla de ejemplo:

Variación genética	genes	Frecuencia en la cohorte enferma	Frecuencia en la cohorte no enferma	OR
CNV 1	Gen # 1	20/100 = 20 %	10/1000 = 1 %	(20/80) / (10/990) = 24.75
CNV 2	Gen # 2	10/100 = 10 %	5/1000 = 0.5 %	(10/90) / (5/995) = 22.11

Un sujeto sin CNV 1, CNV 2, o ambos, puede tener un menor riesgo de PML debido a una infección del cerebro por el virus de John Cunningham (JCV) y, por lo tanto, se le puede administrar un medicamento inmunosupresor, como natalizumab.

Otras variaciones genéticas como SNV se pueden identificar utilizando el mismo método descrito anteriormente.

Ejemplo 22 - Análisis de los datos de CGH de matriz de cohortes de PML para CNV adicionales

Se evaluaron los datos de matriz CGH en los 71 casos de PML (70 de 71 casos tienen datos de matriz CGH y WES, pero PML67 solo tiene datos de matriz CGH) para identificar las CNV recurrentes que cumplen los criterios de un OR >= 3 y una FET <= 0.05. El beneficio de observar las CNV recurrentes y de mayor frecuencia es que el riesgo de PML se puede evaluar fácilmente con métodos de detección de alto rendimiento basados en PCR que también son rentables. Las CNV más frecuentes también tienen el potencial de identificar un mayor riesgo de PML en una mayor proporción de pacientes, similar a las SNV de carga variante informadas en múltiples casos de PML (p. ej., Tablas 14, 15, 38 y 39). Por ejemplo, una prueba de panel de variantes genéticas para identificar el riesgo de un paciente de desarrollar PML podría contener una o más CNV de las Tablas 1 o 28A y/o una o más SNV de las Tablas 14, 15, 34 o 35.

Se encontraron cuatro pérdidas recurrentes de relevancia potencial en la evaluación del riesgo de PML y se informan en la Tabla 28A (coordenadas del genoma GRCh36/hg18), tres de los cuales también se informan en la Tabla 28B. Una pérdida afecta las regiones exónicas de CFHR1 y CFHR3 (SEQ ID 2200) y otras dos pérdidas ocurren en las regiones intrónicas de los genes FUT8 (SEQ ID 2203) y ZBTB20 (SEQ ID 2202). La cuarta pérdida es intergénica (SEQ ID 2201) y está ubicada entre dos genes Ensembl (ensamblaje del genoma GRCh37/hg19): ENSG00000229703 (variante de transcripción Ensembl ENST00000437830, que se superpone al gen de RefSeq LOC101928226 y su correspondiente transcripción RefSeq NR 125950.1) y ENSG00000232694 (variante de transcripción Ensembl ENST00000436484). Si bien la eliminación intergénica puede afectar la expresión de uno o ambos genes adyacentes (p. ej., a través de la pérdida de un sitio de unión del factor de transcripción), los expertos en la técnica también considerarán si están involucradas interacciones de largo alcance, de modo que los niveles de expresión de genes ubicados más lejos se modulan hacia arriba o hacia abajo (por ejemplo, véase Mifsud B et al. 2015, PMID 25938943). De manera similar, las variantes intrónicas pueden tener un impacto similar y también existe la posibilidad de que las variantes genéticas (SNP/SNV, CNV, etc.) no participen directamente en la modulación de la expresión génica sino que estén en desequilibrio de ligamiento (LD) con otras variantes genéticas que sí lo son causando directamente un efecto (por ejemplo, tales variantes sirven como etiquetas de variantes causales o protectoras).

Los expertos en la materia pueden apreciar que las variantes genéticas (CNV, SNV, etc.) se pueden encontrar en múltiples estudios independientes y muchas se informan en bases de datos públicas, tales como la Base de Datos de Variantes Genómicas (MacDonald J et al., 2014, PMID 24174537), el Exome Aggregation Consortium (ExAC), véase Lek M. et al., 2016, PMID 27535533) y ClinVar (Landrum M et al. 2018, PMID 29165669). Las CNV recurrentes (ganancias o pérdidas), como las reportadas en la Tabla 28A (y un subconjunto que se informa en Tabla 1), a menudo coinciden aproximadamente con los puntos de corte cromosómicos para las CNV informadas en el estudio de fase 3 del 1000 Genomes Consortium (Mills R. et al. 2011, PMID 21293372; 1000 Genomes Project Consortium 2015, PMID 26432245). Dado que la matriz CGH (Agilent, Santa Clara, CA; ID de diseño de matriz AMADID 021529) utilizada para la detección de CNV en todo el genoma en los casos de PML contiene ~ 1 millón de sondas, cada una con una separación de ~ 3 Kb, los puntos de interrupción pueden mapearse en cualquier lugar entre las ubicaciones de sondas informadas (Tablas 1 y 28A) y la siguiente sonda más cercana. El uso de datos de CNV disponibles públicamente a veces es útil para mapear puntos de corte a través de la secuenciación y el diseño de ensayos cuando son similares en tamaño y ubicación a las CNV detectadas en un estudio independiente. Por ejemplo, las tres CNV recurrentes reportadas en la Tabla 28A son aproximadamente iguales y tienen la misma ubicación que la eliminación informada en la Fase 3 de 1000

Genomes Consortium: SEQ ID 2200 es similar a esv3588469, SEQ ID 2201 es similar a esv3589567, SEQ ID 2202 es similar a esv3597466 y SEQ ID 2203 es similar a esv3634776.

La Tabla 28B enumera los números de subregión de CNV (SRN, números 364-366) para las tres variantes que están presentes como pérdidas heterocigotas y/u homocigotas y pasan los filtros estadísticos, como se describe a continuación. Para las CNV que no son idénticas, la subregión de CNV corresponde a las partes superpuestas con otras CNV. En el caso de las CNV recurrentes, la subregión de la CNV puede ser idéntica a la CNV original (por ejemplo, como en las Tablas 28A y 28B). La Tabla 28B también contiene los valores de OR y FET en la comparación de la frecuencia de la CNV en casos de NVE (p. ej., sujetos de control que no tienen PML) frente a casos de PML. El tamaño de la cohorte de NVE es de 1,000 sujetos (no afectados) y el tamaño de la cohorte de PML es de 71 pacientes (afectados). Todas las CNV/subregiones de CNV reportadas en la Tabla 28B tenían una FET < 0.004, que está muy por debajo del filtro de corte de 0.05 que se aplicó para este análisis. Los valores de OR correspondientes para las pérdidas heterocigotas (het loss) fueron de 3.61 a 32.62 y para las pérdidas homocigotas (hom loss) fueron de 42.57 a 71.98, que son todos mayores que el corte de OR de 3. Las Tablas 29 y 30 contienen el gen y la información de la variante de transcripción para los genes de la Tabla 28A que están directamente afectados por una CNV (FUT8 y ZBTB20), excepto los genes CFHR1 y CFHR3, que se informan en las Tablas 31 y 32.

Genes de desregulación inmunitaria

Los trastornos de desregulación inmunitaria, que son uno de los factores subyacentes de la PML (Hatchwell E 2015, PMID 26029204), son causados por mutaciones en uno o más genes. Ya se han informado numerosos genes en la literatura (p. ej., NCBI PubMed) u otras bases de datos públicas (p. ej., OMIM) y se siguen descubriendo nuevos. En consecuencia, una prueba de predicción del riesgo genético integral de última generación para la PML incluirá periódicamente la evaluación de la información en el campo para los genes de desregulación inmunitaria recientemente reportados, así como la realización de nuevos estudios de descubrimiento (p. ejemplo, usando un enfoque de descubrimiento de genes basado en CNV, como se describe en este documento, en una nueva cohorte de casos de PML). Además, los genes recién descubiertos vinculados a una enfermedad o afección a menudo son validados de forma independiente por otros estudios. Por ejemplo, en nuestro primer estudio de PML, nuestro descubrimiento de una eliminación homocigota (SEQ ID 1028) secuencia arriba de ITSN2 (GN 309) como una causa potencial de la afección de inmunodeficiencia subyacente de un paciente con PML fue respaldado posteriormente por evidencia en un modelo de ratón de que este gen está involucrado en la desregulación inmunitaria (Burbage M et al. 2018, PMID 29337666).

Nuestro estudio original de descubrimiento de variantes/genes de riesgo de PML implicó la evaluación de un total de 435 genes (véase las Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26). Se reevaluó la literatura publicada en busca de nuevos genes que causan o contribuyen a los trastornos de desregulación inmunitaria y se reunió una lista seleccionada de 270 genes (véase Tabla 31). Por ejemplo, una fuente de nuevos genes a considerar en nuestra cohorte de PML se derivó de una actualización de diciembre de 2017 de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) sobre inmunodeficiencias primarias (Bousfiha A et al., 2017, PMID 29226301; Picard C et al. 2017, PMID 29226302), que describió 334 genes relacionados con errores innatos de la inmunidad y 137 de estos no se incluyeron en nuestras listas de genes originales (Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26). Otra fuente fue un estudio de genes de inmunodeficiencia variables comunes (CVID) y una revisión de la literatura (de Valles-Ibanez G., et al., 2017, PMID 29867916), que describieron 92 genes y 40 no estaban incluidos en nuestra lista original de 435 genes. Curiosamente, 37 de estos 92 genes no se incluyeron en la lista actualizada de IUIS (PMID 29226301 y 29226302), lo que subraya la importancia de consultar múltiples fuentes independientes al seleccionar una lista actualizada de nuevos genes de desregulación inmunitaria a considerar. Otra fuente importante de nuevos genes que componen nuestro conjunto de 270 genes fue un estudio de secuenciación del exoma en pacientes con deficiencia primaria de anticuerpos (PAD), una forma frecuente de inmunodeficiencia primaria (PID). Este estudio (Abolhassani H et al. 2018, PMID 29921932) evaluó 202 genes, de los cuales 76 genes no se incluyeron en nuestro conjunto original de 435 genes y 45 de los 202 genes no se incluyeron en la lista actualizada de IUIS (PMID 29226301 y 29226302). Se ha discutido el papel de la genética del complemento en los trastornos de desregulación inmunitaria (Mayilyan K 2012, PMID 22773339). Algunos genes del sistema del complemento ya se evaluaron en nuestro conjunto original de genes de PML (p. ej., C1QA, C1QB, C1QC, C5AR1, CD55, CD59, CR2 y FCN3 enumerados en Tabla 6) y se incluyeron 30 nuevos en el nuevo conjunto de genes de desregulación inmunitaria (Tabla 31, véanse los genes anotados con PMID 22773339).

Dado que otro factor subyacente clave de PML es la infección por el virus de JC (Hatchwell E 2015, PMID 26029204), también reevaluamos la literatura y otras fuentes (p. ej., interacciones a través de la base de datos de String, Szklarczyk D et al. 2017, PMID 27924014) para biología relacionada con JCV y genes correspondientes. Por ejemplo, esto se hizo previamente para identificar genes de riesgo de PML candidatos (p. ej., como se describe por van der Kolk N et al., 2016, PMID 27042682) en el que posteriormente se encontró que un subconjunto albergaba variantes raras en uno o más casos de PML en nuestro estudio (véase la Tabla 27, columna de biología del virus de JC). Esta nueva evaluación resultó en la inclusión de 18 nuevos genes que están vinculados a la biología de JCV: B2M, BRD4, CXCR3, CXCL10, HERC5, IFI35, IFIT2, IFIT3, IGHMBP2, MX1, MX2, OAS1, OAS2, OAS3, OASL, RELA, RSAD2, XAF1. La anotación de fuente publicada

para este conjunto de genes se informa en Tabla 31. Por ejemplo, la vía de interferón tipo I, que estuvo implicada como un factor en la PML sobre la base de las variantes genéticas encontradas en los genes implicados en la vía (p. ej., IFIH1 y MAVS) en nuestro estudio previo de los 70 casos de PML (p. ej., véase la Tabla 27), se relacionó con la biología de JCV a través del análisis de la base de datos de String de otros genes en la vía (Assetta B et al., 2016, PMID 27381292). En otro ejemplo, se encontró biología de apoyo para la familia de genes OAS en un estudio de pacientes con trastorno neurocognitivo asociado al HIV (HAND) (Puccini J et al., 2015, PMID 25834052; Sanfilippo C., et al. 2018, PMID 28236279), que es otro tipo de trastorno neurológico que puede manifestarse en pacientes con HIV (Kolson D 2018, PMID 28820724).

Los vínculos posibles entre los genes de la enfermedad de Parkinson (PD) y PML se exploraron más a fondo, ya que SNCA estaba en nuestra primera lista de genes (véase la Tabla 6) y nuestra investigación separada de los puntos de corte de triplicación de SNCA identificó los genes HERC5 y HERC6 como potencialmente relevantes para la PD (véase Zafar F. et al., 2018, PMID 29928688; Im E et al., 2016, PMID 27534820). La superposición potencial en los mecanismos patológicos entre la PML y la PD se destaca aún más por el vínculo de HERC5 con JCV (Assetta B et al. 2016, PMID 27381292) y neuroinflamación en general (Gelders G et al., 2018, PMID 29850629). Nuestra selección de estudios independientes sobre PD (incluidos los nuestros) o artículos de revisión ahora han vinculado un total de 37 genes relacionados con PD con nuestros genes candidatos para la PML: 16 genes (CXCL12, CXCR4, DDX58, IFIH1, IL1B, MAVS, MYD88, RAB7A, RABGEF1, RAG1, SNCA, SQSTM1, TBK1, TLR3, TLR4, TMEM173) en nuestra lista original de 435 genes (Tabla 6) y 21 genes (ATG9A, CCZ1, FIS1, HERC5, HERC6, IFIT1, IFIT2, IFIT3, LRRK2, MFN1, MFN2, MON1A, MON1B, PINK1, PARK2/PRKN, RAB5A, RAB5B, RAB5C, RSAD2, TBC1D15, TBC1D17) en nuestra nueva lista de 270 genes (Tabla 31). Además de las citas de PD mencionadas anteriormente (PMID 29850629 y 29928688), la literatura de apoyo para vincular genes de PD conocidos y candidatos a genes de PML candidatos incluye: Torres-Odio S et al. 2017, PMID 28768533; Yamano K et al. 2018, PMID 29360040; Papparisto E et al. 2018, PMID 29669830. En Tabla 31, el modelo de enfermedad para LRRK2 aparece como desconocido ya que actualmente no se sabe que las mutaciones en este gen causen un trastorno de inmunodeficiencia (p. ej., no aparece en las listas actualizadas de genes de la IUIS, véase los PMID 29226301 y 29226302). Se sabe que causa PD a través de un modelo de AD pero, sin más estudios, esto no se puede suponer con respecto a la desregulación inmunitaria en el contexto de otros trastornos. Curiosamente, estudios recientes (p. ej., véase Yan R y Liu Z 2017, PMID 27830463; Lee H et al. 2017, PMID 28202666; Witoelar A et al. 2017, PMID 28586827; Hui K et al. 2018, PMID 29321258; Sheng D et al. 2018, PMID 29499195; Toledo Pinto T et al. 2018, PMID 29755459; Kim K et al. 2018, PMID 29760073) respaldan cada vez más el papel de LRRK2 en la función inmunitaria (p. ej., la vía de interferón de tipo I) y los trastornos inmunitarios (p. ej., la enfermedad de Crohn y la lepra).

También revisamos la literatura en busca de nuevos hallazgos relacionados con los genes en nuestra lista original de 419 genes candidatos para la PML (Tabla 6) que se encontró que albergaban variantes genéticas de interés en nuestro análisis original de la matriz de datos CNV CGH y/o datos de WES en los 70 casos de PML en nuestra cohorte. Evidencia de apoyo (Magna M et al., 2014, PMID 24531836; Jiang R et al., 2014, PMID 25339669; Minguet S et al., 2017, PMID 28805811; Ratajczak M et al., 2018, PMID 29541038; Lee G et al., 2018, PMID 29674451) para genes vinculados a TLR4 (CXCL12, CXCR4, MYD88) en nuestra lista anterior de 435 genes (Tabla 6), más dos nuevos genes (CAV1 y HMGB1) en nuestra lista actualizada de 270 genes (Tabla 31). Finalmente, se agregó MB21D 1 (gen alias cGAS) a nuestra lista de genes actualizada (Tabla 31) sobre la base de su vínculo directo con TMEM173 (gen alias STING), que se incluyó en nuestra lista original de genes (Tabla 6); por ejemplo, como se destaca en una revisión reciente (Chen Q et al., 2016, PMID 27648547). Finalmente, ITSN1 fue incluido en nuestra lista de 270 genes (Tabla 31) basado en un estudio de apoyo (Burbage M., et al. 2018, PMID 2933766), citado en este documento como datos funcionales de respaldo para uno de nuestros genes candidatos para PML descubiertos por CNV (ITSN2), además de otros tres estudios más recientes (Alvisi G et al., 2018, PMID 29599122; Dergai O et al., 2018, PMID 29851086; Gryaznova T et al., 2018, PMID 29958948).

Es bien sabido por los expertos en la técnica que muchos trastornos comunes tienen una base genética y pueden ser causados por una (autosómica, dominante relacionada con X o recesiva relacionada con X) o dos mutaciones (autosómica recesiva) en un gen, y que la o las mutaciones pueden ocurrir en cualquiera de los numerosos genes. Además, un número cada vez mayor de estudios genéticos revela que un determinado trastorno puede ser causado o modificado (por ejemplo, la edad de inicio o la gravedad) por múltiples variantes presentes en el genoma de un paciente. Por ejemplo, el autismo se ha relacionado con la presencia de dos o más variantes genéticas (CNV o SNV) dentro de un individuo (Marshall C et al., 2008, PMID 18252227; Yuen R et al. 2015, PMID 25621899). La evidencia acumulada sugiere que un modelo de enfermedad monogénica para la desregulación inmune también proporciona una explicación incompleta de la patología. Por ejemplo, de Valles-Ibanez et al., 2018 (PMID 29867916) discuten la importancia de considerar otros modelos de enfermedades (p. ej., oligogénicos o poligénicos), particularmente porque la mayoría de los pacientes con CVID permanecen sin diagnosticar a pesar de la evaluación genética con enfoques de secuenciación del genoma completo o del exoma.

Con base en los avances en las tecnologías de secuenciación genética y las listas de genes de enfermedades en rápido crecimiento, muchos proveedores de pruebas genéticas ahora usan pruebas de panel de genes, que

se usan para evaluar y brindar información clínica solo para el subconjunto de genes que se ha informado definitivamente que causan la enfermedad. Las pruebas de panel de genes se pueden realizar mediante métodos de captura del genoma solo para los genes de interés o realizando WES o WGS pero solo interpretando los genes de enfermedades relevantes (p. ejemplo una captura *in silico* de un subconjunto de los genes en el genoma humano). Los expertos en la técnica pueden apreciar que una prueba de predicción del riesgo genético de PML probablemente implicará la prueba de variantes genéticas perjudiciales en varios genes de desregulación inmunitaria y que se pueden agregar nuevos genes/variantes al panel de prueba a medida que se informen nuevos estudios sobre la inmunodeficiencia en pacientes con trastornos y/o pacientes con PML.

Hay varios proveedores de pruebas genéticas que ahora ofrecen pruebas de panel de genes. Un ejemplo de un proveedor comercial de varios paneles de genes de enfermedades diferentes es Invitae (San Francisco, CA). Dada su experiencia con las pruebas y la interpretación de una amplia variedad de paneles de genes (p. ej., cánceres hereditarios, trastornos metabólicos y trastornos cardiológicos), comparamos su conjunto de paneles de genes de inmunología con nuestras listas seleccionadas de genes candidatos para la PML (Tablas 6 y 31) para determinar si su panel de genes existente podría ser una opción potencial para evaluar el riesgo genético de desarrollar PML. A partir de junio de 2018, Invitae tenía un total de 210 genes en sus paneles de inmunología y 157 de estos ya estaban incluidos en nuestra primera lista de 435 genes candidatos para PML (Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26) y 206 estaban presentes en la actualización de diciembre de 2017 de IUIS sobre inmunodeficiencias primarias (Bousfiha A et al., 2017, PMID 29226301; Picard C et al., 2017, PMID 29226302). Sin embargo, 3 genes (ACD, PMM2 y SLC7A7) en los paneles de genes de inmunología de Invitae no se encontraron en nuestros estudios de descubrimiento de genes basados en CNV o en los diversos recursos de curación descritos en este documento. Por lo tanto, para completar, incluimos estos 3 genes en nuestro panel actualizado de 270 genes (Tabla 31).

Hay 9 genes en la Tabla 31 que han tenido cambios en el símbolo del gen desde que se generaron los datos WES de PML, estos son (la lista actual de símbolos del gen RefSeq primero y el símbolo del gen de los datos de WES en segundo lugar):

ADA2	CECR1
ADGRL2	LPHN2
CXCL8	IL8
FAAP24	C19orf40
NSMCE3	NDNL2
OTULIN	FAM105B
PRKN	PARK2
STN1	OBFC1
WASHC5	KIAA0196

Variantes de transcripción y números de SEQ ID para los 270 genes de desregulación inmune adicionales (Tabla 31) se informan en la Tabla 32. No se encontraron variantes de transcripción de RefSeq para los genes IGHM e IGKC, por lo que se omiten de la Tabla 32.

Análisis de los datos de WES de la cohorte de PML para 270 genes de desregulación inmunitaria adicionales

Usando nuestros métodos anteriores para extraer variantes genéticas de los datos de WES en 70 casos de PML (descritos en este documento), hemos identificado varias variantes nuevas en un subconjunto de los 270 genes (véase las Tablas 32-37, 38 y 39) que pueden estar causando o contribuyendo a la afección inmunocomprometida de un paciente con PML. Como se hizo con los 435 genes de desregulación inmunitaria originales (Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26), se utilizaron tres tipos de métodos de análisis genético para el nuevo conjunto de 270 genes (Tabla 31): 1) enfoque de resolución de casos, 2) análisis de carga de genes y 3) análisis de carga de variantes. Un total de 275 SNV (véase Tabla 33) en 113 de los 270 genes evaluados se identificaron en la cohorte de 70 casos de PML.

El método de resolución de casos, que implica evaluar los datos de WES para cada paciente con PML en busca de SNV poco comunes y perjudiciales en comparación con un conjunto de control no seleccionado de datos de WES (datos disponibles públicamente del Exome Aggregation Consortium, exac.broadinstitute.org), se aplicó a los 70 casos de PML para los que se recopilaron datos de WES (véase la Tabla 7 para ID de la muestra, etnia, género y enfermedad primaria para cada caso). En el primer estudio de esta cohorte que involucró la evaluación de 435 genes (Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26), los hallazgos de resolución de casos se informaron en las Tablas 7-10 donde la Tabla 7 informo la o las principales variaciones genéticas y el gen para cada caso en función de la frecuencia de la variante (< 1 en 100 de corte de frecuencia en comparación con los sujetos de ExAC) y la biología conocida del gen en el momento del estudio. Las soluciones posibles adicionales se

informaron en las Tablas 8-10. Dada la creciente evidencia de múltiples variantes/genes que causan o contribuyen a la desregulación inmunológica, los resultados de resolución de casos para los 270 genes adicionales se dividieron en 4 tablas de la siguiente manera:

- 5 Tabla 34, SNV (het, hom, o het comp escalonadas) con una frecuencia de $\leq 1/1,000$ sujetos de ExAC o son nuevas;
 Tabla 35, SNV (het, hom, o het comp escalonadas) con una frecuencia de $\leq 1/100$ pero $> 1/1,000$ sujetos de ExAC;
 Tabla 36, SNV het no escalonadas con una frecuencia heterocigota compuesta potencial de $\leq 1/100$ sujetos de ExAC (un subconjunto puede demostrar estar en trans con un trabajo de validación adicional);

- 10 donde las SNV se denominan heterocigotas (het), homocigotas (hom) o heterocigotas compuestas (het comp).

- Como antes, la información de frecuencia para cada variante se evaluó de manera específica de la etnia (AFR, EUR o LAT). Las variantes se excluyeron del análisis si el número de alelos en los sujetos de ExAC para una etnia determinada era $< 75\%$ del número máximo ($\sim 10,300$ para sujetos AFR, $\sim 11,300$ para sujetos LAT o $\sim 66,500$ para sujetos EUR). Se hizo una excepción para la variante CFHR3 crm1: 196759282, C>T, que tiene menor AN pero solo en sujetos de ExAC AFR. Otros estudios han informado que una eliminación que afecta a CFHR3 está presente con mayor frecuencia en sujetos de ascendencia africana (p. ej., véase Cantsilieris S et al. 2018, PMID 29686068).
- 15

- Observamos una eliminación CFHR3 recurrente (~ 56 Kb de tamaño) en nuestros sujetos de control NVE y casos de PML que se asignan a: crm1: 196742735-196799244 (GRCh37/hg19). Se encontraron pérdidas heterocigotas y homocigotas, pero solo se informan las eliminaciones homocigotas encontradas en los casos de PML en la Tabla 28A (SEQ ID 2200). La pérdida se superpone a la eliminación de 1000 Genomes Fase 3 esv3588469 (~ 80 Kb de tamaño): crm1:196728877-196808865 (GRCh37/hg19). Es posible que estas dos eliminaciones sean las mismas, lo que puede verificarse secuenciando los puntos de interrupción de la eliminación que se encuentran en nuestros controles de NVE y casos de PML. Observamos la eliminación de CFHR3 en el estado homocigoto en 52 controles de NVE (todos de ascendencia EUR) y 5 casos de PML (2 de ascendencia AFR y 1 LAT). Además, encontramos una SNV hom CFHR3 en nuestro análisis de carga variante (descrito en el presente documento, véase Tabla 38). Dada la alta frecuencia de la eliminación en la población general, es posible que algunos individuos llamados homocigotos para la SNV sean heterocigotos compuestos para la SNV y la eliminación. La naturaleza de la secuenciación de lectura corta significa que la homocigosidad para una variante se infiere si a) los datos son de calidad suficiente (cantidad suficiente de lecturas presentes) y b) solo se observa una de las dos secuencias posibles en una posición base dada. Sin embargo, si un individuo tiene solo un alelo (el otro ha sido eliminado), solo hay un "estado" posible en cada base dada. Esto se conoce como pérdida de heterocigosidad y es distinta de la homocigosidad. Por esta razón, el análisis del estado homocigoto para la SNV debe tratarse con cautela. Sin embargo, el estado heterocigoto compuesto (SNV más eliminación) puede tener las mismas consecuencias funcionales que la SNV homocigota. Se requeriría más trabajo de laboratorio para desconvolucionar los genotipos en esta cohorte.
- 20
- 25
- 30
- 35

- Curiosamente, la eliminación de CFHR3 se ha relacionado con el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), como se describe en un informe de caso reciente (Bitzan M. et al., 2018, PMID 29728803). Además, un informe de caso de 2015 (Gomez-Cibeira E et al., 2015, PMID 26718572) vincula aHUS con PML. No se reportó información genética para esta paciente con aHUS, pero ella desarrolló PML después de recibir eculizumab.
- 40

- Se aplicó un modelo de enfermedad recesiva o dominante de acuerdo a la información reportada en Tabla 31. Para los genes que tienen una entrada "desconocida" o "asociación", se supuso que el modelo de enfermedad era AD y/o AR. Además, si un modelo AD es actualmente el estándar para un gen dado (por ejemplo, en OMIM), no descartamos el potencial para un modelo AR. Por ejemplo, MBL2 se informa en la Tabla 31 como un gen modelo AD pero la Tabla 34 informa sobre una SNV homocigota raro (om) (cambio del aminoácido G57E) en el caso de PML15. El corte de frecuencia de < 1 en 100 se relajó para FAT4 SNV A807V (SEQ ID 3086) en las Tablas 35 y 36 ya que esta variante está presente como solución para múltiples casos de PML (PML09, PML28, PML31, PML32, PML37, PML65) en la Tabla 34. En los casos en que un caso de PML tenía 3 o más SNV, los cálculos de frecuencia fueron los siguientes: a) para una SNV hom emparejada con múltiples SNV het (p. ej., het comp obligados), la frecuencia por pares se calculó para la SNV hom y cada SNV het, y b) para 3 o más SNV het, la frecuencia por pares se calculó utilizando la SNV más rara emparejado con cada SNV de mayor frecuencia.
- 45
- 50

- Se realizaron análisis de carga de genes y variantes en el conjunto actualizado de 270 genes (Tabla 31) de acuerdo con los métodos descritos en este documento para el conjunto original de 435 genes (Tablas 3, 6, 25A, 25B y 26). Los resultados se reportan en las siguientes tablas:
- 55

Tabla 37, resultados de la carga génica (mismos criterios utilizados para generar los resultados de la Tabla 13);
 Tabla 38, resultados de carga variante (mismos criterios utilizados para generar los resultados de la Tabla 14);
 Tabla 39, resultados de carga variante (mismos criterios utilizados para generar los resultados de la Tabla 15).

La mejor SNV en la Tabla 38 es CFHR3 crm1:196759282, C>T (rs138675433 en dbSNP compilación 150). El genotipo es homocigoto en tres casos de PML de ascendencia AFR y 3 de ascendencia EUR. Por lo tanto, hemos encontrado una eliminación homocigota (SEQ ID 2200) y una SNV homocigota (SEQ ID 3025) que afecta al gen CFHR3. Tanto la eliminación como la SNV se presentan con mayor frecuencia en sujetos de ascendencia AFR. Por lo tanto, el genotipado de ambas variantes en sujetos de control y pacientes con PML de diferentes ancestros ayudará a definir su papel en el aumento o la disminución del riesgo de PML. Esto es potencialmente muy relevante a la luz de un caso de PML en un paciente que tenía aHUS (Gomez-Cibeira E et al. 2015, PMID 26718572) y el vínculo entre aHUS y el gen CFHR3 (Pouw R et al., 2018, PMID 29740447).

Los hallazgos genéticos en el primer conjunto de 435 genes para los 70 casos de PML se resumieron en una variedad de formatos (véanse las Tablas 7-10 y 13-27). Los hallazgos genéticos en el conjunto actualizado de 270 genes se resumen en la Tabla 40 para los tres métodos de análisis. Para algunos casos de PML, una SNV puede aparecer en más de una tabla de resolución de casos (Tablas 34-36), tal como cuando un gen modelo de enfermedad 'desconocido' tiene 2 o más SNV y a una SNV determinada se le atribuye una solución del modelo AD y una solución del modelo AR. Sin embargo, los recuentos de casos totales de PML en la Tabla 40 corresponden a un número no redundante de casos de PML para reflejar con precisión el número total de casos de PML potencialmente resueltos por gen.

Uno de los principales genes resumidos en la Tabla 40 es FAT4, que es el único gen que tiene hallazgos genéticos informados para los tres tipos de análisis (resolución de casos, carga de genes, carga de variantes) como se informa en las Tablas 34-39. El gen FAT4 también tiene el mayor número de casos de PML potencialmente resueltos, 23 soluciones de acuerdo con las Tablas 34-36. Otros genes con un mayor número de soluciones de resolución de casos son: PRR22A (22 soluciones), MSH5 (9 soluciones), LRRK2 (8 soluciones) y MX1 (8 soluciones). Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen FAT4 (OMIM 612411) están involucradas en dos trastornos: Síndrome 2 de linfangiectasia-linfedema de Hennekam (OMIM 616006) y síndrome 2 de Van Maldergem 2 (OMIM 615546). El síndrome 2 de linfangiectasia-linfedema de Hennekam es de particular interés ya que una característica clínica de estos pacientes es la linfangiectasia intestinal, que se ha informado en un caso de PML (Gomez-Cibeira E et al., 2015, PMID 26718572), que también se menciona en el presente documento por el vínculo con el gen CFHR3 a través de la afección de aHUS del paciente con PML.

Otro gen importante en la Tabla 40 es LRRK2, que tiene 8 soluciones basadas en las Tablas 34-36 y fue significativa en el análisis de carga génica (Tabla 37). Inicialmente se descubrió que las variantes de LRRK2 (p. ej., la mutación de ganancia de función G2019S) causan o contribuyen a la enfermedad de Parkinson (PD), pero estudios adicionales han relacionado el gen LRRK2 con la función y los trastornos inmunitarios, como se informa en el presente documento y en Tabla 31 (véase citas de PMID). También encontramos un subconjunto de pacientes con PML que albergan un par de SNV LRRK2 (N299K, también conocido como N551K, SEQ ID 3192; R1398H, SEQ ID 3197), con genotipo heterocigoto u homocigoto (véase las Tablas 34 y 35), que se informa que protegen contra PD (p. ej., véase Ross O et al., 2011, PMID 21885347; Heckman M. et al. 2014, PMID 23962496; Heckman M. et al. 2016, PMID 27521182). Si una o ambas variantes modifican el riesgo de PML requerirá más estudios.

Tabla 28A: SEQ ID 2200-2203, cuatro CNV recurrentes

Crn	Inicio de la CNV original	Parada de la CNV original	Tamaño de la CNV original	Tipo de CNV	ID del caso de PML	Símbolo del gen de RefSeq	SEQ ID
1	195009358	195065867	56509	hom loss	3143	CFHR1, CFHR3	2200
1	195009358	195065867	56509	hom loss	3159	CFHR1, CFHR3	2200
1	195009358	195065867	56509	hom loss	3193	CFHR1, CFHR3	2200
1	195009358	195065867	56509	hom loss	3202	CFHR1, CFHR3	2200
1	195009358	195065867	56509	hom loss	3273	CFHR1, CFHR3	2200
1	246933929	246940630	6701	het loss	3009		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3125		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3152		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3173		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3175		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3188		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3193		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3202		2201

ES 2 989 209 T3

Crn	Inicio de la CNV original	Parada de la CNV original	Tamaño de la CNV original	Tipo de CNV	ID del caso de PML	Símbolo del gen de RefSeq	SEQ ID
1	246933929	246940630	6701	het loss	3203		2201
1	246933929	246940630	6701	het loss	3205		2201
1	246933929	246940630	6701	hom loss	3163		2201
1	246933929	246940630	6701	hom loss	3273		2201
3	116140997	116146946	5949	het loss	3009	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3144	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3152	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3154	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3159	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3192	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3194	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3200	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	het loss	3273	ZBTB20	2202
3	116140997	116146946	5949	hom loss	3173	ZBTB20	2202
14	65143023	65145120	2097	het loss	3006	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3010	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3160	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3178	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3183	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3189	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3194	FUT8	2203
14	65143023	65145120	2097	het loss	3201	FUT8	2203

La Tabla 28A enumera las CNV recurrentes de interés en este estudio.

Tabla 28B: SRN 364-366, tres CNV recurrentes con valores de OR ≥ 3 y FET ≤ 0.05 (SRN = CNV original ya que estas CNV son recurrentes)

ES 2 989 209 T3

Crm	Inicio de la subregión de CNV	Parada de la subregión de CNV	Tamaño de la subregión de CNV	Tipo de CNV	ID del caso de PML	Símbolo del gen de Ref-Seq	Superposición del exón	Casos de NVE	Casos de PML	FET	OR	Subregión de CNV No. (SRN)
1	246933929	246940630	6701	het loss	3009		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3125		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3152		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3173		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3175		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3188		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3193		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3202		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3203		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	het loss	3205		N	5	10	2.02E-09	32.62	364
1	246933929	246940630	6701	hom loss	3163		N	0	2	0.004453	71.98	364
1	246933929	246940630	6701	hom loss	3273		N	0	2	0.004453	71.98	364
3	116140997	116146946	5949	het loss	3009	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3144	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3152	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3154	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3159	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3192	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3194	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3200	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	het loss	3273	ZBTB20	N	23	9	0.000122	6.17	365
3	116140997	116146946	5949	hom loss	3173	ZBTB20	N	0	1	0.004453	42.57	365
14	65143023	65145120	2097	het loss	3006	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3010	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3160	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3178	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3183	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3189	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3194	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366
14	65143023	65145120	2097	het loss	3201	FUT8	N	34	8	0.004761	3.61	366

La Tabla 28B enumera las CNV/subregiones de CNV de interés con valores de OR y FET.

Tabla 29: GN 491 y 492, ID del Gen del NCBI, descripciones, resumen de RefSeq para 2 de 3 genes de la Tabla 28A

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	ID del gen del NCBI	Descripción del gen	Resumen del RefSeq	Gen No. (GN)
FUT8	intrónica	2530	Isoforma a de la alfa-(1,6)-fucosiltransferasa	Este gen codifica una enzima perteneciente a la familia de las fucosiltransferasas. El producto de este gen cataliza la transferencia de fucosa desde GDP-fucosa a glicopéptidos complejos del tipo ligados a N. Esta enzima es distinta de otras fucosiltransferasas que catalizan la adición de fucosa alfa1-2, alfa1-3 y alfa1-4. La expresión de este gen puede contribuir a la malignidad de las células cancerosas y a sus capacidades invasivas y metastásicas. El empalme alternativo da como resultado múltiples variantes de transcripción, [proporcionado por RefSeq, mayo de 2011]. Variante de transcripción: Esta variante (1, también conocida como B6) representa la transcripción más larga y codifica la isoforma más larga (a). Las variantes 1 y 3 codifican la misma isoforma. Nota de secuencia: Este registro de RefSeq se creó a partir de datos de secuencias genómicas y de transcripciones para hacer que la secuencia sea coherente con el ensamblaje del genoma de referencia. Las coordenadas genómicas utilizadas para el registro de transcripción se basaron en alineaciones de transcripción. Nota de publicación: Este registro de RefSeq incluye un subconjunto de las publicaciones que están disponibles para este gen. Consúltese el registro de Gene para acceder a publicaciones adicionales. Transcripción combinación de exón :: AJ536056.1, AJ536054.1 [ECO:0000332] intrones de la secuenciación de ARN :: una sola muestra admite todos los intrones ERS025084, ERS025088 [ECO:0000348]	491
ZBTB20	intrónica	26137	dedo de zinc y proteína que contiene el dominio BTB 20 isoforma 1	N/A	492

Tabla 29 enumera la información genética para los genes en la Tabla 28B

Tabla 30: SEQ ID 2204-2215, variantes de transcripción para los genes de la Tabla 29 (FUT8 y ZBTB20, la tercera CNV es intergénica)

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
FUT8	intrónica	NM 004480	ARNm de fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6)fucosiltransferasa) (FUT8), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2204

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen RefSeq	Superposición del exón	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
FUT8	intrónica	NM 178155	ARNm de fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6)fucosiltransferasa) (FUT8), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2205
FUT8	intrónica	NM 178156	ARNm de fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6)fucosiltransferasa) (FUT8), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2206
FUT8	intrónica	NR 038167	ARN no codificante de fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6) fucosiltransferasa) (FUT8), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2207
FUT8	intrónica	NR 038170	ARN no codificante de fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6) fucosiltransferasa) (FUT8), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2208
ZBTB20	intrónica	NM 001164343	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2209
ZBTB20	intrónica	NM 015642	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2210
ZBTB20	intrónica	NM 001164342	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2211
ZBTB20	intrónica	NM 001164347	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2212
ZBTB20	intrónica	NM 001164346	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2213
ZBTB20	intrónica	NM 001164344	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2214
ZBTB20	intrónica	NM 001164345	ARNm de dedo de zinc y dominio BTB que contiene 20 (ZBTB20), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2215

Tabla 30 representa una lista no redundante de variantes de transcripción que corresponden a los genes de la Tabla 29

Tabla 31: GN 493-762, 270 genes candidatos de PML, lista actualizada de varias bases de datos públicas (p. ej., PubMed)

5

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
ACD	ADAR	Base de datos pública	PMID: 25205116, 25233904, 26810774	493

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
ACTB	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	494
ACTN4	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	495
ADA2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 29867916	496
ADAM17	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	497
ADGRL2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	498
AIRE	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 29867916	499
ANP32B	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	500
AP1S3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	501
ARPC1B	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	502
ATG12	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28141795, 28295214	503
ATG16L1	asociación	Base de datos pública	PMID: 28141795	504
ATG5	AR	Base de datos pública	PMID: 28141795, 28295214	505
ATG7	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28141795	506
ATG9A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	507
ATP6AP1	XLR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	508
B2M	AR	Base de datos pública	PMID: 27381292, 29226301, 29226302	509
BCL11B	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	510
BCL2	asociación	Base de datos pública	PMID: 29867916	511
BLK	AD	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	512
BRD4	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27007123, 29475942	513
BTLA	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	514
C1R	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	515
C1S	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	516
C2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	517

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
C3	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	518
C4A	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	519
C4B	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	520
C5	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	521
C6	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	522
C7	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	523
C8A	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	524
C8B	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	525
C8G	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	526
C9	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	527
CAD	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	528
CAMLG	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	529
CARD 14	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	530
CASP10	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	531
CAV1	AD	Base de datos pública	PMID: 24531836, 25339669, 28805811, 29541038, 29674451	532
CCBE1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	533
CCDC22	XLR	Base de datos pública	PMID: 29921932	534
CCZ1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	535
CD22	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	536
CD274	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	537
CD276	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	538
CD36	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	539
CD37	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	540
CD38	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	541

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
CD46	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	542
CD5	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	543
CD70	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	544
CD72	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	545
CD74	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	546
CD84	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	547
CD93	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916, 22773339	548
CEBPE	AR	Base de datos pública	PMID: 27042682, 29226301, 29226302	549
CFB	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	550
CFD	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	551
CFH	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	552
CFHR1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	553
CFHR2	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	554
CFHR3	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	555
CFHR4	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	556
CFHR5	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	557
CFI	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	558
CFP	XLR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	559
CFTR	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	560
CHD2	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	561
CLEC16A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	562
CLPB	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	563
COPA	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	564
CSF2RA	XLR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	565

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
CSF2RB	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	566
CTC1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	567
CXCL1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	568
CXCL10	desconocido	Base de datos pública	PMID: 23086711, 28237728	569
CXCL5	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	570
CXCL8	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	571
CXCR3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28237728	572
CYBA	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	573
DCLRE1B	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	574
DNAJC21	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	575
DNASA 1L3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	576
DNASA2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	577
EBF1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	578
EGF	asociación	Base de datos pública	PMID: 29921932	579
ERCC6L2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	580
EXTL3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	581
FAAP24	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	582
FADD	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	583
FAT4	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	584
FCER2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	585
FERMT3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	586
FIS1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	587
G6PD	XLD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	588
GIN5 1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	589

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
HERC5	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	590
HERC6	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	591
HMGB1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 24531836, 25339669, 28805811, 29541038, 29674451	592
HMOX1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	593
HYOU1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	594
ICAM1	asociación	Base de datos pública	PMID: 29921932	595
ICOSLG	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	596
IFI3 5	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	597
IFIT1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28236279, 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	598
IFIT2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279, 28768533, 29360040, 29669830, 29921932, 29928688	599
IFIT3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279, 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	600
IGHM	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 29867916	601
IGHMBP2	AR	Base de datos pública	PMID: 1714899, 9034313, 11889755, 28202949, 29272405	602
IGKC	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 29867916	603
IL17RC	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	604
IL1RN	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	605
IL3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	606
IL36RN	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	607
IL4	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	608
INO80	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	609
INPP5D	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	610
IRAK 1	XLR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	611
IRF2BP2	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 29867916	612
ITCH	AR	Base de datos pública	PMID: 28295214, 29226301, 29226302, 29867916	613

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
ITGAM	asociación	Base de datos pública	PMID: 29921932, 22773339	614
ITGB2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	615
ITPKB	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	616
ITSN1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29337666, 29599122, 29851086, 29958948	617
JAK 1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 27648547, 29226301, 29226302	618
KDM6A	XLD XLR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	619
KMT2D	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	620
KRAS	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	621
LAT	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	622
LPIN2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	623
LRRK2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 26844546, 27830463, 28202666, 28768533, 29321258, 29360040, 29499195, 29669830, 29755459, 29760073, 29850629	624
MAP3K14	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	625
MASP2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	626
MB21D1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27648547	627
MBL2	AD	Base de datos pública	PMID: 29867916, 22773339	628
MCM4	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	629
MCM5	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	630
MDC1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	631
MEF2C	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	632
MEFV	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	633
MFN1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	634
MFN2	ADAR	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	635
MLH1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	636

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
MMP9	asociación	Base de datos pública	PMID: 28681388	637
MOGS	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	638
MON1A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	639
MON1B	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	640
MSH2	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	641
MSH5	AR	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	642
MSH6	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	643
MVK	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	644
MX1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	645
MX2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	646
MYSM1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	647
NBAS	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	648
NCF1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	649
NCF2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	650
NCF4	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	651
NCSTN	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	652
NFAT5	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	653
NHP2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	654
NLRC4	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	655
NLRP1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	656
NLRP2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	657
NLRX1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	658
NOD1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	659
NOP10	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	660

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
NSMCE3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	661
OAS1	AR	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	662
OAS2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	663
OAS3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	664
OASL	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	665
ORC4	AR	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	666
OTULIN	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	667
PARN	ADAR	Base de datos pública	PMID: 26810774, 29226301, 29226302	668
PCCA	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	669
PCCB	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	670
PDCD1	asociación	Base de datos pública	PMID: 29867916	671
PDCD 1LG2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	672
PEPD	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	673
PINK 1	AR	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	674
PLAU	AD	Base de datos pública	PMID: 28681388	675
PLAUR	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	676
PLCG1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	677
PLD1	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	678
PLEKHM1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	679
PLK1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	680
PLXNB1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	681
PMM2	AR	Base de datos pública	PMID: 19862844, 24474243, 27415628	682
POLE2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	683
PPM1A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	684

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
PRKN	AR	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	685
PRRC2A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	686
PSEN1	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	687
PSENE1	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	688
PSMA7	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	689
RAB5A	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	690
RAB5B	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	691
RAB5C	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	692
RAD50	asociación	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	693
RANBP2	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	694
RASGRP1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	695
RELA	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27042682, 27648547	696
RELB	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	697
RHOH	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	698
RLTPR	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	699
RNF125	AD	Base de datos pública	PMID: 28295214	700
RORC	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	701
RPSA	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	702
RSAD2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279, 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	703
SAMD9	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	704
SAMD9L	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	705
SEMA3E	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	706
SERPINA1	AR	Base de datos pública	PMID: 29867916	707
SERPINB2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	708

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
SERPING1	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302, 22773339	709
SH3BP2	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	710
SLC29A3	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	711
SLC35C1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	712
SLC7A7	AR	Base de datos pública	PMID: 10655553, 20301535	713
SLC9A1	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	714
SMARCAL 1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	715
SMARCD2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	716
SMC3	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	717
SMURF2	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	718
SRP54	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	719
STN1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	720
TBC1D15	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	721
TBC1D17	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28768533, 29360040, 29669830, 29928688	722
TCF3	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	723
TCN2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	724
TEK	AD	Base de datos pública	PMID: 29921932	725
TERC	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	726
TERT	ADAR	Base de datos pública	PMID: 26810774, 29226301, 29226302	727
TFPI	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28681388	728
TFRC	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	729
THBD	AD	Base de datos pública	PMID: 28681388, 29226301, 29226302	730
THBS1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	731
TINF2	AD	Base de datos pública	PMID: 26810774, 29226301, 29226302	732

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
TIRAP	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	733
TMC6	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	734
TMC8	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	735
TNFRSF17	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	736
TNFRSF1A	AD	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	737
TNFSF10	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	738
TNFSF13	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	739
TNFSF13B	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916	740
TNIP1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	741
TP53AIP1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29921932	742
TPP1	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	743
TPP2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	744
TRAC	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	745
TRAF3IP2	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	746
TRIM25	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	747
TRIM37	AR	Base de datos pública	PMID: 29921932	748
TTC37	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	749
UBD	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	750
USB1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	751
USP15	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	752
USP21	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	753
USP25	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	754
USP3	desconocido	Base de datos pública	PMID: 28295214	755
VAV1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 29867916, 29921932	756

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Modelo de enfermedad	Fuente de genes	Anotación de origen	Número del gen (GN)
VDR	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29867916	757
VEGFA	asociación	Base de datos pública	PMID: 28681388	758
WASHC5	ADAR	Base de datos pública	PMID: 29921932	759
WDR1	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	760
WRAP53	AR	Base de datos pública	PMID: 29226301, 29226302	761
XAF1	desconocido	Base de datos pública	PMID: 27381292, 28236279	762

La Tabla 31 representa una lista no redundante de 270 genes implicados en el sistema inmunitario que no figuran en la Tabla 6.

Tabla 32: SEQ ID 2300-2893, variantes de transcripción para los genes de la Tabla 31

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ACD	NM 001082486	ARNm del homólogo de displasia adrenocortical (ratón) (ACD), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2300
ACD	NM 001082487	ARNm del homólogo de displasia adrenocortical (ratón) (ACD), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2301
ACD	NM 022914	ARNm del homólogo de displasia adrenocortical (ratón) (ACD), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2302
ACTB	NM 001101	ARNm de actina, beta (ACTB), de Homo sapiens.	2303
ACTN4	NM 004924	ARNm de actinina, alfa 4 (ACTN4), de Homo sapiens.	2304
ADA2	NM 001282225.1	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 3	2305
ADA2	NM 001282226.1	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 4	2306
ADA2	NM 001282227.1	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 5	2307
ADA2	NM 001282228.1	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 6	2308
ADA2	NM 001282229.1	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 7	2309
ADA2	NM 177405.2	Adenosina desaminasa 2 de Homo sapiens, variante de transcripción 2	2310
ADAM17	NM 003183	ARNm del dominio 17 de ADAM metalopeptidasa (ADAM17), de Homo sapiens.	2311
ADGRL2	NM 001297704.2	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 2 de Homo sapiens	2312
ADGRL2	NM 001297705.2	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 3 de Homo sapiens	2313
ADGRL2	NM 001297706.2	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 4 de Homo sapiens	2314
ADGRL2	NM 001330645.2	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 5 de Homo sapiens	2315
ADGRL2	NM 001350698.1	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 6 de Homo sapiens	2316
ADGRL2	NM 001350699.1	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 7 de Homo sapiens	2317

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ADGRL2	NM 012302.4	Receptor L2 acoplado a proteína G de adhesión, variante de transcripción 1 de Homo sapiens	2318
AIRE	NM 000383	ARNm del regulador autoinmune (AIRE), de Homo sapiens.	2319
ANP32B	NM 006401	ARNm de la familia de fosfoproteína 32 nuclear ácida (rica en leucina), miembro B (ANP32B), de Homo sapiens.	2320
AP1S3	NM 001039569	ARNm del complejo 1 de proteína relacionada con el adaptador, subunidad sigma 3 (AP1S3), de Homo sapiens.	2321
ARPC1B	NM 005720	ARNm del complejo de proteína 2/3 relacionada con actina, subunidad 1B, 41 kDa (ARPC1B), de Homo sapiens.	2322
ATG12	NM 004707	ARNm relacionado con la autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2323
ATG12	NR 033362	ARN no codificante relacionado con autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2324
ATG12	NR 033363	ARN no codificante relacionado con autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2325
ATG12	NR 073603	ARN no codificante relacionado con autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2326
ATG12	NR 073604	ARN no codificante relacionado con autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2327
ATG12	NR 073605	ARN no codificante relacionado con autofagia 12 (ATG12), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2328
ATG16L1	NM 001190266	ARNm relacionado con autofagia 16 similar a 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (ATG16L1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2329
ATG16L1	NM 001190267	ARNm relacionado con autofagia 16 similar a 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (ATG16L1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2330
ATG16L1	NM 017974	ARNm relacionado con autofagia 16 similar a 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (ATG16L1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2331
ATG16L1	NM 030803	ARNm relacionado con autofagia 16 similar a 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (ATG16L1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2332
ATG16L1	NM 198890	ARNm relacionado relacionada con autofagia 16 similar a 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (ATG16L1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2333
ATG5	NM 004849	ARNm relacionado con autofagia 5 (ATG5), de Homo sapiens.	2334
ATG7	NM 001136031	ARNm relacionado con autofagia 7 (ATG7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2335
ATG7	NM 001144912	ARNm relacionado con la autofagia 7 (ATG7), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2336
ATG7	NM 006395	ARNm relacionado con la autofagia 7 (ATG7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2337
ATG9A	NM 001077198	ARNm relacionado con la autofagia 9A (ATG9A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2338
ATG9A	NM 024085	ARNm relacionado con la autofagia 9A (ATG9A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2339
ATP6AP1	NM 001183	ARNm de ATPasa, transportador de H ⁺ , proteína 1 accesoria lisosomal (ATP6AP1), de Homo sapiens.	2340
B2M	NM 004048	ARNm de beta-2-microglobulina (B2M), de Homo sapiens.	2341
BCL11B	NM 022898	ARNm de CLL de células B/linfoma 11B (proteína con dedos de zinc) (BCL11B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2342

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
BCL11B	NM 138576	ARNm de CLL de células B/linfoma 11B (proteína con dedos de zinc) (BCL11B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2343
BCL2	NM 000633	ARNm de CLL de células B/linfoma 2 (BCL2), variante de transcripción alfa, de Homo sapiens.	2344
BCL2	NM 000657	ARNm de CLL de células B/linfoma 2 (BCL2), variante de transcripción beta, de Homo sapiens.	2345
BLK	NM 001715	ARNm de tirosina quinasa linfoide B (BLK), de Homo sapiens.	2346
BRD4	NM 014299	ARNm del bromodominio que contiene 4 (BRD4), variante de transcripción corta, de Homo sapiens.	2347
BRD4	NM 058243	ARNm del bromodominio que contiene 4 (BRD4), variante de transcripción larga, de Homo sapiens.	2348
BTLA	NM 001085357	ARNm asociado a linfocitos B y T (BTLA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2349
BTLA	NM 181780	ARNm asociado a linfocitos B y T (BTLA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2350
C1R	NM 001733	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente r (C1R), de Homo sapiens.	2351
C1S	NM 001734	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente s (C1S), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2352
C1S	NM 201442	ARNm del componente 1 del complemento, subcomponente s (C1S), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2353
C2	NM 000063	ARNm del componente 2 del complemento (C2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2354
C2	NM 001145903	ARNm del componente 2 del complemento (C2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2355
C2	NM 001178063	ARNm del componente 2 del complemento (C2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2356
C2	NR 073063	ARN no codificante del componente 2 del complemento (C2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2357
C3	NM 000064	ARNm del componente 3 del complemento (C3), de Homo sapiens.	2358
C4A	NM 001252204	ARNm del componente 4A del complemento (grupo sanguíneo Rodgers) (C4A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2359
C4A	NM 007293	ARNm del componente 4A del complemento (grupo sanguíneo Rodgers) (C4A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2360
C4B	NM 001002029	ARNm del componente 4B del complemento (grupo sanguíneo Chido) (C4B), de Homo sapiens.	2361
C5	NM 001735	ARNm del componente 5 del complemento (C5), de Homo sapiens.	2362
C6	NM 000065	ARNm componente 6 del complemento (C6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2363
C6	NM 001115131	ARNm componente 6 del complemento (C6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2364
C7	NM 000587	ARN del componente 7 del complemento (C7), de Homo sapiens.	2365
C8A	NM 000562	ARNm del componente 8 del complemento, polipéptido alfa (C8A), de Homo sapiens.	2366
C8B	NM 000066	ARNm del componente 8 del complemento, polipéptido beta (C8B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2367

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
C8G	NM 000606	ARNm del componente 8 del complemento, polipéptido gamma (C8G), de Homo sapiens.	2368
C9	NM 001737	ARNm del componente 9 del complemento (C9), de Homo sapiens.	2369
CAD	NM 004341	ARNm de carbamoil-fosfato sintetasa 2, aspartato transcarbamilasa y dihidroorotasa (CAD), de Homo sapiens.	2370
CAMI,G	NM 001745	ARNm del ligando modulador de calcio (CAMLG), de Homo sapiens.	2371
CARD14	NM 001257970	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas, miembro 14 (CARD14), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2372
CARD 14	NM 024110	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas, miembro 14 (CARD14), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2373
CARD14	NM 052819	ARNm de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas, miembro 14 (CARD14), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2374
CARD14	NR 047566	ARN no codificante de la familia de dominios de reclutamiento de caspasas, miembro 14 (CARD14), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2375
CASP10	NM 001206524	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2376
CASP10	NM 001206542	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2377
CASP10	NM 001230	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2378
CASP10	NM 032974	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2379
CASP10	NM 032976	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2380
CASP10	NM 032977	ARNm de caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP10), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2381
CAV1	NM 001172895	ARNm de caveolina 1, proteína caveolae, 22 kDa (CAVI), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2382
CAV1	NM 001172896	ARNm de caveolina 1, proteína caveolae, 22 kDa (CAVI), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2383
CAV1	NM 001172897	ARNm de caveolina 1, proteína caveolae, 22 kDa (CAVI), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2384
CAV1	NM 001753	ARNm de caveolina 1, proteína caveolae, 22 kDa (CAVI), , variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2385
CCBE1	NM 133459	ARNm de colágeno y dominios 1 de EGF de unión a calcio (CCBE1), de Homo sapiens.	2386
CCDC22	NM 014008	ARNm del dominio de bobina enrollada que contiene 22 (CCDC22), de Homo sapiens.	2387
CCZ1	NM 015622	ARNm del tráfico de proteína vacuolar CCZ1 y homólogo asociado a la biogénesis (S. cerevisiae) (CCZ1), de Homo sapiens.	2388
CD22	NM 001185099	ARNm de la molécula CD22 (CD22), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2389
CD22	NM 001185100	ARNm de la molécula CD22 (CD22), variante de transcripción 32, de Homo sapiens.	2390
CD22	NM 001185101	ARNm de la molécula CD22 (CD22), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2391

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CD22	NM 001771	ARNm de la molécula CD22 (CD22), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2392
CD274	NM 001267706	ARNm de la molécula CD274 (CD274), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2393
CD274	NM 014143	ARNm de la molécula CD274 (CD274), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2394
CD274	NR 052005	ARN no codificante de la molécula CD274 (CD274), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2395
CD276	NM 001024736	ARNm de molécula CD276 (CD276), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2396
CD276	NM 025240	ARNm de la molécula CD276 (CD276), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2397
CD36	NM 000072	ARNm de la molécula CD36 (receptora de trombospondina) (CD36), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2398
CD36	NM 001001547	ARNm de la molécula CD36 (receptora de trombospondina) (CD36), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2399
CD36	NM 001001548	ARNm de la molécula CD36 (receptora de trombospondina) (CD36), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2400
CD36	NM 001127443	ARNm de la molécula CD36 (receptora de trombospondina) (CD36), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2401
CD36	NM 001127444	ARNm de la molécula CD36 (receptora de trombospondina) (CD36), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2402
CD37	NM 001040031	ARNm de la molécula CD37 (CD37), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2403
CD37	NM 001774	ARNm de la molécula CD37 (CD37), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2404
CD38	NM 001775	ARNm de la molécula CD38 (CD38), de Homo sapiens.	2405
CD46	NM 002389	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	2406
CD46	NM 153826	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción d, de Homo sapiens.	2407
CD46	NM 172350	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción n, de Homo sapiens.	2408
CD46	NM 172351	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción c, de Homo sapiens.	2409
CD46	NM 172352	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción e, de Homo sapiens.	2410
CD46	NM 172353	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción f, de Homo sapiens.	2411
CD46	NM 172359	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	2412
CD46	NM 172361	ARNm de la molécula CD46, proteína reguladora del complemento (CD46), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2413
CD5	NM 014207	ARNm de la molécula CD5 (CD5), de Homo sapiens.	2414
CD70	NM 001252	ARNm de la molécula CD70 (CD70), de Homo sapiens.	2415
CD72	NM 001782	ARNm de la molécula CD72 (CD72), de Homo sapiens.	2416

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CD74	NM 001025158	ARNm de la molécula CD74, complejo principal de histocompatibilidad, cadena invariable clase II (CD74), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2417
CD74	NM 001025159	ARNm de la molécula CD74, complejo principal de histocompatibilidad, cadena invariable clase II (CD74), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2418
CD74	NM 004355	ARNm de la molécula CD74, complejo principal de histocompatibilidad, cadena invariable clase II (CD74), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2419
CD84	NM 001184879	ARNm de la molécula CD84 (CD84), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2420
CD84	NM 001184881	ARNm de la molécula CD84 (CD84), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2421
CD84	NM 001184882	ARNm de la molécula CD84 (CD84), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2422
CD84	NM 003874	ARNm de la molécula CD84 (CD84), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2423
CD93	NM 012072	ARNm de la molécula CD93 (CD93), de Homo sapiens.	2424
CEBPE	NM 001805	ARNm de proteína de unión CCAAT/potenciadora (C/EBP), épsilon (CEBPE), de Homo sapiens.	2425
CFB	NM 001710	ARNm del Factor B del complemento (CFB), de Homo sapiens.	2426
CFD	NM 001928	ARNm del Factor D del complemento (adipsina) (CFD), de Homo sapiens.	2427
CFH	NM 000186	ARNm del Factor H del complemento (CFH), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2428
CFH	NM 001014975	ARNm del Factor H del complemento (CFH), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2429
CFHR1	NM 002113	ARNm del Factor H del complemento relacionado con 1 (CFHR1), de Homo sapiens.	2430
CFHR2	NM 005666	ARNm del factor H del complemento relacionado con 2 (CFHR2), variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	2431
CFHR3	NM 001166624	ARNm del factor H del complemento relacionado con 3 (CFHR3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2432
CFHR3	NM 021023	ARNm del factor H del complemento relacionado con 3 (CFHR3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2433
CFHR4	NM 001201550	ARNm del factor H del complemento relacionado con 4 (CFHR4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2434
CFHR4	NM 001201551	ARNm del factor H del complemento relacionado con 4 (CFHR4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2435
CFHR4	NM 006684	ARNm del factor H del complemento relacionado con 4 (CFHR4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2436
CFHR5	NM 030787	ARNm del factor H del complemento relacionado con 5 (CFHR5), de Homo sapiens.	2437
CFI	NM 000204	ARNm del factor I del complemento (CFI), variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	2438
CFP	NM 001145252	ARNm del factor del complemento properdina (CFP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2439

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CFP	NM 002621	ARNm del factor del complemento properdina (CFP), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2440
CFTR	NM 000492	ARNm del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (subfamilia C del casete de unión a ATP, miembro 7) (CFTR), de Homo sapiens.	2441
CHD2	NM 001042572	ARNm de la proteína 2 de unión al ADN del cromodominio de helicasa (CHD2) variante de transcripción 2 de Homo sapiens.	2442
CHD2	NM 001271	ARNm de la proteína 2 de unión al ADN del cromodominio de helicasa (CHD2) variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	2443
CLEC16A	NM 001243403	ARNm de la familia 16 de dominio de lectina de tipo C, miembro A (CLEC16A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2444
CLEC16A	NM 015226	ARNm de la familia 16 de dominio de lectina de tipo C de Homo sapiens, miembro A (CLEC16A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2445
CLPB	NM 001258392	ARNm del homólogo de peptidasa B caseinolítica ClpB (E. coli) (CLPB), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2446
CLPB	NM 001258393	ARNm del homólogo de peptidasa B caseinolítica ClpB (E. coli) (CLPB), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2447
CLPB	NM 001258394	ARNm del homólogo de peptidasa B caseinolítica ClpB (E. coli) (CLPB), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2448
CLPB	NM 030813	ARNm del homólogo de peptidasa B caseinolítica ClpB (E. coli) (CLPB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2449
COPA	NM 001098398	ARNm del complejo proteico del coatómero subunidad alfa (COPA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2450
COPA	NM 004371	ARNm del complejo proteico del coatómero subunidad alfa (COPA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2451
CSF2RA	NM 001161529	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2452
CSF2RA	NM 001161530	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2453
CSF2RA	NM 001161531	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	2454
CSF2RA	NM 001161532	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 10, de Homo sapiens.	2455
CSF2RA	NM 006140	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2456
CSF2RA	NM 172245	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2457
CSF2RA	NM 172246	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2458
CSF2RA	NM 172247	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2459

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
CSF2RA	NM 172249	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2460
CSF2RA	NR 027760	ARN no codificante del receptor del factor 2 estimulante de colonias, alfa, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), variante de transcripción 11, de Homo sapiens.	2461
CSF2RB	NM 000395	ARNm del receptor del factor 2 estimulante de colonias, beta, baja afinidad (granulocito-macrófago) (CSF2RA), de Homo sapiens.	2462
CTC1	NM 025099	ARNm del componente 1 del complejo de mantenimiento de telómeros de CTS (CTC1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2463
CTC1	NR 046431	ARN no codificante del componente 1 del complejo de mantenimiento de telómeros de CTS (CTC1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2464
CXCL1	NM 001511	ARNm del ligando 1 de quimiocina (motivo C-X-C) (actividad estimulante del crecimiento del melanoma, alfa) (CXCL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2465
CXCL1	NR 046035	ARN no codificante del ligando 1 de quimiocina (motivo C-X-C) (actividad estimulante del crecimiento del melanoma, alfa) (CXCL1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2466
CXCL10	NM 001565	ARNm del ligando 10 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL10), de Homo sapiens.	2467
CXCL5	NM 002994	ARNm del ligando 5 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL5), de Homo sapiens.	2468
CXCL8	NM 000584.3	Ligando 8 de quimiocina motivo C-X-C, variante de transcripción 1 de Homo sapiens	2469
CXCL8	NM 001354840.1	Ligando 8 de quimiocina motivo C-X-C, variante de transcripción 2 de Homo sapiens	2470
CXCR3	NM 001142797	ARNm del receptor 3 de quimiocinas (motivo C-X-C) (CXCR3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2471
CXCR3	NM 001504	ARNm del receptor 3 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCR3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2472
CYBA	NM 000101	ARNm del citocromo b-245, polipéptido alfa (CYBA), de Homo sapiens.	2473
DCLRE1B	NM 022836	ARNm de reparación de enlaces cruzados de ADN 1B (DCLRE1B), de Homo sapiens.	2474
DNAJC21	NM 001012339	ARNm del homólogo de DnaJ (Hsp40), subfamilia C, miembro 21 (DNAJC21), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2475
DNAJC21	NM 194283	ARNm del homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia C, miembro 21 (DNAJC21), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2476
DNASA1L3	NM 001256560	ARNm de desoxirribonucleasa I tipo 3 (DNASA1L3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2477
DNASA1L3	NM 004944	ARNm de desoxirribonucleasa I tipo 3 (DNASA1L3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2478
DNASE2	NM 001375	ARNm de desoxirribonucleasa II, lisosomal (DNASA2), de Homo sapiens.	2479
EBF1	NM 024007	ARNm del factor 1 de células B tempranas (EBF1), de Homo sapiens.	2480
EGF	NM 001178130	ARNm del factor de crecimiento epidérmico (EGF), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2481
EGF	NM 001178131	ARNm del factor de crecimiento epidérmico (EGF), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2482

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
EGF	NM 001963	ARNm del factor de crecimiento epidérmico (EGF), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2483
ERCC6L2	NM 001010895	ARNm de deficiencia de reparación en roedores que complementa en forma cruzada la reparación por escisión, grupo 6 de complementación tipo 2 (ERCC6L2), de Homo sapiens.	2484
EXTL3	NM 001440	ARNm de glicosiltransferasa tipo exostosina 3 (EXTL3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2485
EXTL3	NR 073468	ARNm no codificante de glicosiltransferasa tipo exostosina 3 (EXTL3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2486
EXTL3	NR 073469	ARNm no codificante de glicosiltransferasa tipo exostosina 3 (EXTL3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2487
FAAP24	NM 001300978.1	Proteína 24 asociada al complejo central de anemia de Fanconi, variante de transcripción 2, de Homo sapiens	2488
FAAP24	NM 152266.4	Proteína 24 asociada al complejo central de anemia de Fanconi, variante de transcripción 1, de Homo sapiens	2489
FADD	NM 003824	ARNm del dominio de muerte asociado a través de Fas (TNFRSF6) (FADD), de Homo sapiens.	2490
FAT4	NM 024582	ARNm de cadherina 4 atípica (FAT4), de Homo sapiens.	2491
FCER2	NM 001207019	ARNm del fragmento Fc de IgE, baja afinidad II, receptor para (CD23) (FCER2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2492
FCER2	NM 001220500	ARNm del Fragmento Fc de IgE, baja afinidad II, receptor para (CD23) (FCER2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2493
FCER2	NM 002002	ARNm del Fragmento Fc de IgE, baja afinidad II, receptor para (CD23) (FCER2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2494
FERMT3	NM 031471	ARNm del miembro de la familia 3 de Fermitina (FERMT3), variante de transcripción URP2SF, de Homo sapiens.	2495
FERMT3	NM 178443	ARNm del miembro de la familia 3 de Fermitina (FERMT3), variante de transcripción URP2LF, de Homo sapiens.	2496
FIS1	NM 016068	ARNm del homólogo de fisión 1 (membrana externa mitocondrial) (<i>S. cerevisiae</i>) (FIS1), de Homo sapiens.	2497
G6PD	NM 000402	ARNm de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2498
G6PD	NM 001042351	ARNm de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2499
GINS1	NM 021067	ARNm de la subunidad 1 del complejo GINS (homólogo de Psf1) (GINS1), de Homo sapiens.	2500
HERC5	NM 016323	ARNm de HECT y dominio RLD que contiene proteína ligasa 5 de ubiquitina E3 (HERC5), de Homo sapiens.	2501
HERC6	NM 001165136	ARNm del dominio HECT y RLD que contiene el miembro 6 de la familia proteína ligasa de ubiquitina E3 (HERC6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2502
HERC6	NM 017912	ARNm del dominio HECT y RLD que contiene el miembro 6 de la familia proteína ligasa de ubiquitina E3 (HERC6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2503
HMGB1	NM 002128	ARNm de caja 1 de grupo de alta movilidad (HMGB 1), de Homo sapiens.	2504
HMOX1	NM 002133	ARNm de Hemo oxigenasa (desciclado) 1 (HMOX1), de Homo sapiens.	2505

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
HYOU1	NM 001130991	ARNm de hypoxia sobrerregulada 1 (HYOU1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens	2506
HYOU1	NM 006389	ARNm de hypoxia sobrerregulada 1 (HYOU1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens	2507
ICAM1	NM 000201	ARNm de la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM1), de Homo sapiens.	2508
ICOSLG	NM 015259	ARNm del ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG), de Homo sapiens.	2509
IFI35	NM 005533	ARNm de la proteína 35 inducida por interferón (IFI35), de Homo sapiens.	2510
IFIT1	NM 001270927	ARNm de la proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1 (IFIT1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2511
IFIT1	NM 001270928	ARNm de la proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1 (IFIT1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2512
IFIT1	NM 001270929	ARNm de la proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptido 1 (IFIT1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2513
IFIT1	NM 001270930	ARNm de la proteína inducida por interferón con 1 repetición de tetratricopéptido (IFIT1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2514
IFIT1	NM 001548	ARNm de la proteína inducida por interferón con 1 repetición de tetratricopéptido (IFIT1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2515
IFIT2	NM 001547	ARNm de la proteína inducida por interferón con 2 repeticiones de tetratricopéptido (IFIT2), de Homo sapiens.	2516
IFIT3	NM 001031683	ARNm de la proteína inducida por interferón con 3 repeticiones de tetratricopéptido (IFIT3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2517
IFIT3	NM 001549	ARNm de la proteína inducida por interferón con 3 repeticiones de tetratricopéptido (IFIT3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2518
IGHMBP2	NM 002180	ARNm de la proteína 2 de unión a inmunoglobulina mu (IGHMBP2), de Homo sapiens.	2519
IL17RC	NM 001203263	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2520
IL17RC	NM 001203264	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2521
IL17RC	NM 001203265	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2522
IL17RC	NM 032732	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2523
IL17RC	NM 153460	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2524
IL17RC	NM 153461	ARNm del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2525
IL17RC	NR 037807	ARN no codificante del receptor C de interleuquina 17 (IL17RC), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2526
IL1RN	NM 000577	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL1RN), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2527
IL1RN	NM 173841	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL1RN), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2528
IL1RN	NM 173842	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL1RN), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2529

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
IL1RN	NM 173843	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL1RN), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2530
IL3	NM 000588	ARNm de interleuquina 3 (factor estimulante de colonias, múltiple) (IL3), de Homo sapiens.	2531
IL36RN	NM 012275	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 36 (IL36RN), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2532
IL36RN	NM 173170	ARNm antagonista del receptor de interleuquina 36 (IL36RN), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2533
IL4	NM 000589	ARNm de interleuquina 4 (IL4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2534
IL4	NM 172348	ARNm de interleuquina 4 (IL4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2535
INO80	NM 017553	ARNm de la subunidad del complejo INO80 (INO80), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2536
INPP5D	NM 001017915	ARNm de inositol polifosfato-5-fosfatasa, 145 kDa (INPP5D), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2537
INPP5D	NM 005541	ARNm de inositol polifosfato-5-fosfatasa, 145 kDa (INPP5D), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2538
IRAK1	NM 001025242	ARNm de quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2539
IRAK1	NM 001025243	ARNm de quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2540
IRAK1	NM 001569	ARNm de quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2541
IRF2BP2	NM 001077397	ARNm de la proteína 2 de unión al factor regulador 2 de interferón (IRF2BP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2542
IRF2BP2	NM 182972	ARNm de la proteína 2 de unión al factor regulador 2 de interferón de (IRF2BP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2543
ITCH	NM 001257137	ARNm de la proteína ligasa ubiquitina E3 de rasquiña (ITCH), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2544
ITCH	NM 001257138	ARNm de ubiquitina proteína ligasa E3 de rasquiña (ITCH), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2545
ITCH	NM 031483	ARNm de ubiquitina proteína ligasa E3 de rasquiña (ITCH), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2546
ITGAM	NM 000632	ARNm de integrina, alfa M (subunidad del receptor 3 del componente 3 del complemento) (ITGAM), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2547
ITGAM	NM 001145808	ARNm de integrina, alfa M (subunidad del receptor 3 del componente 3 del complemento) (ITGAM), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2548
ITGB2	NM 000211	ARNm de integrina, Beta 2 (subunidad del receptor 3 y 4 del componente 3 del complemento) (ITGB2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2549
ITGB2	NM 001127491	ARNm de integrina, Beta 2 (subunidad del receptor 3 y 4 del componente 3 del complemento) (ITGAM), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2550
ITPKB	NM 002221	ARNm de inositol-trifosfato 3-quinasa B (ITPKB), de Homo sapiens.	2551
ITSN1	NM 001001132	ARNm de intersectina 1 (proteína de dominio SH3) (ITSN1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2552

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
ITSN1	NM 003024	ARNm de intersectina 1 (proteína de dominio SH3) (ITSN1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2553
JAK1	NM 002227	ARNm de Janus quinasa 1 (JAK1), de Homo sapiens.	2554
KDM6A	NM 021140	ARNm de desmetilasa 6A específica de lisina (K) (KDM6A), de Homo sapiens.	2555
KMT2D	NM 003482	ARNm de metiltransferasa 2D específica de lisina (K) (KMT2D) de Homo sapiens.	2556
KRAS	NM 004985	ARNm del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS), variante de transcripción b, de Homo sapiens.	2557
KRAS	NM 033360	ARNm del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS), variante de transcripción a, de Homo sapiens.	2558
LAT	NM 001014987	ARNm del enlazador para la activación de células T (LAT), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2559
LAT	NM 001014988	ARNm del enlazador para la activación de células T (LAT), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2560
LAT	NM 001014989	ARNm del enlazador para la activación de células T (LAT), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2561
LAT	NM 014387	ARNm del enlazador para la activación de células T (LAT), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2562
LPIN2	NM 014646	ARNm de lipina 2 (LPIN2), de Homo sapiens.	2563
LRRK2	NM 198578	ARNm de quinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2), de Homo sapiens.	2564
MAP3K14	NM 003954	ARNm de proteína quinasa quinasa quinasa 14 activada por mitógeno (MAP3K14), de Homo sapiens.	2565
MASP2	NM 006610	ARNm de lectina serina peptidasa 2 de unión a manano (MASP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2566
MASP2	NM 139208	ARNm de lectina serina peptidasa 2 de unión a manano (MASP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2567
MB21D1	NM 138441	ARNm del dominio Mab-21 que contiene 1 (MB21D1), de Homo sapiens.	2568
MBL2	NM 000242	ARNm de lectina (proteína C) 2 de unión a manosa, soluble (MBL2), de Homo sapiens.	2569
MCM4	NM 005914	ARNm del componente 4 del complejo de mantenimiento del micromosoma (MCM4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2570
MCM4	NM 182746	ARNm del componente 4 del complejo de mantenimiento del micromosoma (MCM4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2571
MCM5	NM 006739	ARNm del componente 5 del complejo de mantenimiento del micromosoma (MCM5), de Homo sapiens.	2572
MDC1	NM 014641	ARNm del mediador del punto de control 1 de daños en el ADN (MDC1), de Homo sapiens.	2573
MEF2C	NM 001131005	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2574
MEF2C	NM 001193347	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2575
MEF2C	NM 001193348	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2576
MEF2C	NM 001193349	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2577

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
MEF2C	NM 001193350	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2578
MEF2C	NM 002397	ARNm del factor 2C potenciador de miocitos (MEF2C), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2579
MEFV	NM 000243	ARNm de la fiebre mediterránea (MEFV), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2580
MEFV	NM 001198536	ARNm de la fiebre mediterránea (MEFV), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2581
MFN1	NM 033540	ARNm de mitofusina 1 (MFN1), de Homo sapiens.	2582
MFN2	NM 001127660	ARNm de mitofusina 2 (MFN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2583
MFN2	NM 014874	ARNm de mitofusina 2 (MFN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2584
MLH1	NM 000249	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2585
MLH1	NM 001167617	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2586
MLH1	NM 001167618	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2587
MLH1	NM 001167619	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2588
MLH1	NM 001258271	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2589
MLH1	NM 001258273	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2590
MLH1	NM 001258274	ARNm del homólogo 1 de mutL, cáncer de colon, sin poliposis tipo 2 (E. coli) (MLH1), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2591
MMP9	NM 004994	ARNm de metalopeptidasa 9 de matriz (gelatinasa B, gelatinasa de 92 kDa, colagenasa de tipo IV de 92 kDa) (MMP9), de Homo sapiens.	2592
MOGS	NM 001146158	ARNm de manosil-oligosacárido glucosidasa (MOGS), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2593
MOGS	NM 006302	ARNm de manosil-oligosacárido glucosidasa (MOGS), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2594
MON1A	NM 001142501	ARNm del miembro A de la familia de tráfico secretor de MON1 (MON1A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2595
MON1A	NM 032355	ARNm del miembro A de la familia de tráfico secretor de MON1 (MON1A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2596
MON1B	NM 014940	ARNm del miembro B de la familia de tráfico secretor de MON1 (MON1B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2597
MSH2	NM 000251	ARNm del homólogo 2 de mutS, cáncer de colon, sin poliposis tipo 1 (E. coli) (MSH2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2598
MSH2	NM 001258281	ARNm del homólogo 2 de mutS, cáncer de colon, sin poliposis tipo 1 (E. coli) (MSH2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2599
MSH5	NM 002441	ARNm del homólogo 5 de mutS (E. coli) (MSH5), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2600
MSH5	NM 025259	ARNm del homólogo 5 de mutS (E. coli) (MSH5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2601

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
MSH5	NM 172165	ARNm del homólogo 5 de mutS (E. coli) (MSH5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2602
MSH5	NM 172166	ARNm del homólogo 5 de mutS (E. coli) (MSH5), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2603
MSH6	NM 000179	ARNm del homólogo 6 de mutS (E. coli) (MSH6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2604
MVK	NM 000431	ARNm de mevalonato quinasa (MVK), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2605
MVK	NM 001114185	ARNm de mevalonato quinasa (MVK), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2606
MX1	NM 001144925	ARNm de resistencia 1 a mixovirus (virus de la influenza), proteína inducible por interferón p78 (ratón) (MX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2607
MX1	NM 001178046	ARNm de resistencia 1 a mixovirus (virus de la influenza), proteína inducible por interferón p78 (ratón) (MX1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2608
MX1	NM 002462	ARNm de resistencia 1 a mixovirus (virus de la influenza), proteína inducible por interferón p78 (ratón) (MX1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2609
MX2	NM 002463	ARNm de resistencia 2 a mixovirus (virus de la influenza) (ratón) (MX2), de Homo sapiens.	2610
MYSM1	NM 001085487	ARNm similar al de Myb, dominios SWIRM y MPN 1 (MYSM1), de Homo sapiens.	2611
NBAS	NM 015909	ARNm de la secuencia amplificada de neuroblastoma (NBAS), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2612
NBAS	NR 052013	ARN no codificante de la secuencia amplificada de neuroblastoma (NBAS), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2613
NCF1	NM 000265	ARNm del factor citosólico 1 de neutrófilos (NCF1), de Homo sapiens.	2614
NCF2	NM 000433	ARNm del factor 2 citosólico de neutrófilos (NCF2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2615
NCF2	NM 001127651	ARNm del factor 2 citosólico de neutrófilos (NCF2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2616
NCF2	NM 001190789	ARNm del factor 2 citosólico de neutrófilos (NCF2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2617
NCF2	NM 001190794	ARNm del factor 2 citosólico de neutrófilos (NCF2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2618
NCF4	NM 000631	ARNm del factor 4 citosólico de neutrófilos, 40kDa (NCF4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2619
NCF4	NM 013416	ARNm del factor 4 citosólico de neutrófilos, 40kDa (NCF4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2620
NCSTN	NM 015331	ARNm de Nicastrina (NCSTN), de Homo sapiens.	2621
NFAT5	NM 001113178	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2622
NFAT5	NM 006599	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2623
NFAT5	NM 138713	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2624

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
NFAT5	NM 138714	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2625
NFAT5	NM 173214	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2626
NFAT5	NM 173215	ARNm del factor nuclear de células T 5 activadas, sensibles a la tonicidad (NFAT5), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2627
NHP2	NM 001034833	ARNm de ribonucleoproteína NHP2 (NHP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2628
NHP2	NM 017838	ARNm de ribonucleoproteína NHP2 (NHP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2629
NLRC4	NM 001199138	ARNm de la Familia NLR, dominio CARD que contiene 4 (NLRC4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2630
NLRC4	NM 001199139	ARNm de la Familia NLR, dominio CARD que contiene 4 (NLRC4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2631
NLRC4	NM 021209	ARNm de la Familia NLR, dominio CARD que contiene 4 (NLRC4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2632
NLRP1	NM 001033053	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 1 (NLRP1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2633
NLRP1	NM 014922	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 1 (NLRP1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2634
NLRP1	NM 033004	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 1 (NLRP1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2635
NLRP1	NM 033006	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 1 (NLRP1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2636
NLRP1	NM 033007	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 1 (NLRP1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2637
NLRP2	NM 001174081	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 2 (NLRP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2638
NLRP2	NM 001174082	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 2 (NLRP2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2639
NLRP2	NM 001174083	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 2 (NLRP2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2640
NLRP2	NM 017852	ARNm de la Familia NLR, dominio de pirina que contiene 2 (NLRP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2641
NLRX1	NM 024618	ARNm del miembro X1 de la familia NLR (NLRX1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2642
NLRX1	NM 170722	ARNm del miembro X1 de la familia NLR (NLRX1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2643
NOD1	NM 006092	ARNm del dominio de oligomerización de unión al nucleótido que contiene 1 (NOD1), de Homo sapiens.	2644
NOP10	NM 018648	ARNm de ribonucleoproteína NOP10 (NOP10), de Homo sapiens.	2645
NSMCE3	NM 138704.3	ARNm del componente complejo SMC5-SMC6, homólogo de NSE3 de Homo sapiens	2646
OAS1	NM 001032409	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 1, 40/46 kDa (OAS1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2647
OAS1	NM 002534	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 1, 40/46 kDa (OAS1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2648

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
OAS1	NM 016816	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 1, 40/46 kDa (OAS1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2649
OAS2	NM 001032731	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa (OAS2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2650
OAS2	NM 002535	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa (OAS2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2651
OAS2	NM 016817	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2, 69/71 kDa (OAS2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2652
OAS3	NM 006187	ARNm de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 3, 100 kDa (OAS3), de Homo sapiens.	2653
OASL	NM 001261825	ARNm similar al de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OASL), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2654
OASL	NM 003733	ARNm similar al de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa similar (OASL), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2655
OASL	NM 198213	ARNm similar al de 2'-5'-oligoadenilato sintetasa similar (OASL), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2656
ORC4	NM 001190879	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2657
ORC4	NM 001190881	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2658
ORC4	NM 001190882	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2659
ORC4	NM 002552	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2660
ORC4	NM 181741	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2661
ORC4	NM 181742	ARNm del complejo de reconocimiento del origen, subunidad 4 (ORC4), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2662
OUTLIN	NM 138348.5	OTU desubiquitinasa con especificidad de enlace lineal de Homo sapiens	2663
PARN	NM 001134477	ARNm de ribonucleasa específica de poli(A) (PARN), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2664
PARN	NM 001242992	ARNm de ribonucleasa específica de poli(A) (PARN), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2665
PARN	NM 002582	ARNm de ribonucleasa específica de poli(A) (PARN), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2666
PCCA	NM 000282	ARNm de propionil CoA carboxilasa, polipéptido alfa (PCCA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2667
PCCA	NM 001127692	ARNm de propionil CoA carboxilasa, polipéptido alfa (PCCA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2668
PCCA	NM 001178004	ARNm de propionil CoA carboxilasa, polipéptido alfa (PCCA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2669
PCCB	NM 000532	ARNm de propionil CoA carboxilasa, polipéptido beta (PCCB), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2670
PCCB	NM 001178014	ARNm de propionil CoA carboxilasa, polipéptido beta (PCCB), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2671
PDCD1	NM 005018	ARNm de muerte celular programada 1 (PDCD1), de Homo sapiens.	2672

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
PDCD1LG2	NM 025239	ARNm del ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2), de Homo sapiens.	2673
PEPD	NM 000285	ARNm de polipeptidasa D (PEPD), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2674
PEPD	NM 001166056	ARNm de polipeptidasa D (PEPD), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2675
PEPD	NM 00 1166057	ARNm de polipeptidasa D (PEPD), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2676
PINK1	NM 032409	ARNm de quinasa 1 putativa inducida por PTEN (PINK1), de Homo sapiens.	2677
PLAU	NM 001145031	ARNm del activador de plasminógeno, uroquinasa (PLAU), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2678
PLAU	NM 002658	ARNm del activador de plasminógeno, uroquinasa (PLAU), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2679
PLAUR	NM 001005376	ARNm del activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa (PLAUR), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2680
PLAUR	NM 001005377	ARNm del activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa (PLAUR), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2681
PLAUR	NM 002659	ARNm del activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa (PLAUR), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2682
PLCG1	NM 002660	ARNm de fosfolipasa C, gamma 1 (PLCG1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2683
PLCG1	NM 182811	ARNm de fosfolipasa C, gamma 1 (PLCG1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2684
PLD1	NM 001130081	ARNm de fosfolipasa D1, específica de fosfatidilcolina (PLD 1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2685
PLD1	NM 002662	ARNm de fosfolipasa D1, específica de fosfatidilcolina (PLD1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2686
PLEKHM1	NM 014798	ARNm del dominio de homología de pleckstrina que contiene, el miembro 1 de la familia M (con dominio RUN) (PLEKHM1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2687
PLEKHM1	NR 027774	ARN no codificante del dominio de homología de pleckstrina que contiene, el miembro 1 de la familia M (con dominio RUN) (PLEKHM1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2688
PLEKHM1	NR 027782	ARN no codificante del dominio de homología de pleckstrina que contiene, el miembro 1 de la familia M (con dominio RUN) (PLEKHM1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2689
PLK1	NM 005030	ARNm de quinasa 1 tipo polo (PLK1), de Homo sapiens.	2690
PLXNB1	NM 001130082	ARNm de plexina B1 (PLXNB 1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2691
PLXNB1	NM 002673	ARNm de plexina B1 (PLXNB 1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2692
PMM2	NM 000303	ARNm de fosfomanomutasa 2 (PMM2), de Homo sapiens.	2693
POLE2	NM 001197330	ARNm de polimerasa (dirigida por ADN), épsilon 2, subunidad accesoria (POLE2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2694
POLE2	NM 001197331	ARNm de polimerasa (dirigida por ADN), épsilon 2, subunidad accesoria (POLE2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2695

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
POLE2	NM 002692	ARNm de polimerasa (dirigida por ADN), épsilon 2, subunidad accesoria (POLE2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2696
PPM1A	NM 021003	ARNm de proteína fosfatasa, dependiente de Mg ²⁺ /Mn ²⁺ , 1A (PPM1A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2697
PPM1A	NM 177951	ARNm de proteína fosfatasa, dependiente de Mg ²⁺ /Mn ²⁺ , 1A (PPM1A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2698
PPM1A	NM 177952	ARNm de proteína fosfatasa, dependiente de Mg ²⁺ /Mn ²⁺ , 1A (PPM1A), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2699
PRKN	NM 004562.2	Proteína ligasa ubiquitina E3, de parkin RBR variante de transcripción 1, de Homo sapiens	2700
PRKN	NM 013987.2	Proteína ligasa ubiquitina E3, de parkin RBR variante de transcripción 2, de Homo sapiens	2701
PRKN	NM 013988.2	Proteína ligasa ubiquitina E3, de parkin RBR variante de transcripción 3, de Homo sapiens	2702
PRRC2A	NM 004638	ARNm rico en prolina de bobina enrollada 2A (PRRC2A), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2703
PRRC2A	NM 080686	ARNm rico en prolina de bobina enrollada 2A (PRRC2A), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2704
PSEN1	NM 000021	ARNm de presenilina 1 (PSEN1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2705
PSEN1	NM 007318	ARNm presenilina 1 (PSEN1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2706
PSENE1	NM 172341	ARNm del homólogo del potenciador 2 de presenilina (<i>C. elegans</i>) (PSENE1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2707
PSMA7	NM 002792	ARNm de la subunidad del proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 7 (PSMA7), de Homo sapiens.	2708
RAB5A	NM 004162	ARNm de RAB5A, miembro de la familia de oncogenes RAS, (RAB5A), de Homo sapiens.	2709
RAB5B	NM 001252036	ARNm de RAB5B, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2710
RAB5B	NM 001252037	ARNm de RAB5B, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5B), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2711
RAB5B	NM 002868	ARNm de RAB5B, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2712
RAB5C	NM 001252039	ARNm de RAB5C, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5C), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2713
RAB5C	NM 004583	ARNm RAB5C, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5C), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2714
RAB5C	NM 201434	ARNm RAB5C, miembro de la familia de oncogenes RAS (RAB5C), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2715
RAD50	NM 005732	ARNm del homólogo RAD50 (<i>S. cerevisiae</i>) (RAD50), de Homo sapiens.	2716
RANBP2	NM 006267	ARNm de la proteína 2 de unión a RAN (RANBP2), de Homo sapiens.	2717
RASGRP1	NM 001128602	ARNm de la proteína 1 liberadora de guanilo de RAS (regulada por calcio y DAG) (RASGRP1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2718
RASGRP1	NM 005739	ARNm de la proteína 1 liberadora de guanilo de RAS (regulada por calcio y DAG) (RASGRP1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2719

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
RELA	NM 001145138	ARNm del homólogo A del oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar de v-rel (RELA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2720
RELA	NM 001243984	ARNm del homólogo A del oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar de v-rel (RELA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2721
RELA	NM 001243985	ARNm del homólogo A del oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar de v-rel (RELA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2722
RELA	NM 021975	ARNm del homólogo A del oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar de v-rel (RELA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2723
RELB	NM 006509	ARNm del homólogo B del oncogén viral de reticuloendoteliosis aviar de v-rel (RELB), de Homo sapiens.	2724
RHOH	NM 004310	ARNm del miembro H de la familia homóloga de ras (RHOH), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2725
RLTPR	NM 001013838	ARNm del motivo RGD, repeticiones ricas en leucina, dominio de tropomodulina y rico en prolina que contiene (RLTPR), de Homo sapiens.	2726
RNF125	NM 017831	ARNm de Proteína 125 del dedo anular, proteína ligasa de ubiquitina E3 (RNF125), de Homo sapiens.	2727
RORC	NM 001001523	ARNm del receptor C huérfano relacionado con RAR (RORC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2728
RORC	NM 005060	ARNm del receptor C huérfano relacionado con RAR (RORC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2729
RPSA	NM 001012321	ARNm proteína ribosómica SA (RPSA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2730
RPSA	NM 002295	ARNm proteína ribosómica SA (RPSA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2731
RSAD2	NM 080657	ARNm del dominio de S-adenosil metionina radical que contiene 2 (RSAD2), de Homo sapiens.	2732
SAMD9	NM 001193307	ARNm del dominio del motivo alfa estéril que contiene 9 (SAMD9), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2733
SAMD9	NM 017654	ARNm del dominio del motivo alfa estéril que contiene 9 (SAMD9), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2734
SAMD9L	NM 152703	ARNm similar al dominio de motivo alfa estéril que contiene 9 (SAMD9L) de Homo sapiens.	2735
SEMA3E	NM 001178129	ARNm del dominio sema, dominio de inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina) 3E (SMSA3E), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2736
SEMA3E	NM 012431	ARNm del dominio sema, dominio de inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina) 3E (SMSA3E), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2737
SERPINA1	NM 000295	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2738
SERPINA1	NM 001002235	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2739
SERPINA1	NM 001002236	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2740

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
SERPINA1	NM 001127700	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2741
SERPINA1	NM 001127701	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2742
SERPINA1	NM 001127702	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2743
SERPINA1	NM 001127703	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2744
SERPINA1	NM 001127704	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2745
SERPINA1	NM 001127705	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	2746
SERPINA1	NM 001127706	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 10, de Homo sapiens.	2747
SERPINA1	NM 001127707	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 1 (SERPINA1), variante de transcripción 11, de Homo sapiens.	2748
SERPINB2	NM 001143818	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 2 (SERPINB2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2749
SERPINB2	NM 002575	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 2 (SERPINB2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2750
SERPING1	NM 000062	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado G (inhibidor de C1), miembro 1 (SERPING1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2751
SERPING1	NM 001032295	ARNm del inhibidor de serpina peptidasa, clado G (inhibidor de C1), miembro 1 (SERPING1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2752
SH3BP2	NM 001122681	ARNm de la proteína 2 de unión al dominio SH3 (SH3BP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2753
SH3BP2	NM 001145855	ARNm de la proteína 2 de unión al dominio SH3 (SH3BP2), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2754
SH3BP2	NM 001145856	ARNm de la proteína 2 de unión al dominio SH3 (SH3BP2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2755
SH3BP2	NM 003023	ARNm de la proteína 2 de unión al dominio SH3 (SH3BP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2756
SLC29A3	NM 001174098	ARNm de la familia de transportadores de solutos 29 (transportador de nucleósidos de equilibrio), miembro 3 (SLC29A3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2757
SLC29A3	NM 018344	ARNm de la familia de transportadores de solutos 29 (transportador de nucleósidos de equilibrio), miembro 3 (SLC29A3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2758
SLC29A3	NR 033413	ARN no codificante de la familia de transportadores de solutos 29 (transportador de nucleósidos de equilibrio), miembro 3 (SLC29A3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2759

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
SLC29A3	NR 033414	ARN no codificante de la familia de transportadores de solutos 29 (transportador de nucleósidos de equilibrio), miembro 3 (SLC29A3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2760
SLC35C1	NM 001145265	ARNm de la familia de transportadores de solutos 35 (transportador de fucosa de GDP), miembro C1 (SLC35C1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2761
SLC35C1	NM 001145266	ARNm de la familia de transportadores de solutos 35 (transportador de fucosa de GDP), miembro C1 (SLC35C1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2762
SLC35C1	NM 018389	ARNm de la familia de transportadores de solutos 35 (transportador de fucosa de GDP), miembro C1 (SLC35C1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2763
SLC7A7	NM 001126105	ARNm de la familia de transportadores de solutos 7 (cadena ligera transportadora de aminoácidos, y+L), miembro 7 (SLC7A7), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2764
SLC7A7	NM 001126106	ARNm de la familia de transportadores de solutos 7 (cadena ligera transportadora de aminoácidos, y+L), miembro 7 (SLC7A7), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2765
SLC7A7	NR 040448	ARN no codificante de la familia de transportadores de solutos 7 (cadena ligera transportadora de aminoácidos, y+L), miembro 7 (SLC7A7), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2766
SLC9A1	NM 003047	ARNm de la familia de transportadores de solutos 9, subfamilia A (NHE1, antiportador 1 de protones y cationes), miembro 1 (SLC9A1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2767
SLC9A1	NR 046474	ARNm de la familia de transportadores de solutos 9, subfamilia A (NHE1, antiportador 1 de protones y cationes), miembro 1 (SLC9A1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2768
SMARCAL1	NM 001127207	ARNm del regulador cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a la matriz, dependiente de actina, subfamilia a similar a 1 (SMARCAL1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2769
SMARCAL1	NM 014140	ARNm del regulador de cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a la matriz, dependiente de actina, subfamilia a similar a 1 (SMARCAL1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2770
SMARCD2	NM 001098426	ARNm del regulador de cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a la matriz, dependiente de actina, subfamilia b miembro 2 (SMARCD2), de Homo sapiens.	2771
SMC3	NM 005445	ARNm del mantenimiento estructural de los cromosomas 3 (SMC3), de Homo sapiens.	2772
SMURF2	NM 022739	ARNm de proteína ligasa 2 ubiquitina E3 específico de SMAD (SMURF2), de Homo sapiens.	2773
SRP54	NM 001146282	ARNm de la partícula de reconocimiento de señal de 54kDa (SRP54), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2774
SRP54	NM 003136	ARNm de la partícula de reconocimiento de señal de 54kDa (SRP54), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2775
STN1	NM 024928.4	STN1, una subunidad del complejo CST de Homo sapiens	2776
TBC1D15	NM 001146213	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 15 (TBC1D15), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2777
TBC1D15	NM 001146214	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 15 (TBC1D15), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2778
TBC1D15	NM 022771	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 15 (TBC1D15), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2779

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TBC1D15	NR 027449	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 15 (TBC1D15), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2780
TBC1D17	NM 001168222	ARNm de la familia del dominio TBC1, miembro 17 (TBC1D17), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2781
TBC1D17	NM 024682	ARNm de la familia de dominio TBC1, miembro 17 (TBC1D17), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2782
TCF3	NM 001136139	ARNm del factor de transcripción 3 (TCF3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2783
TCF3	NM 003200	ARNm del factor de transcripción 3 (TCF3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2784
TCN2	NM 000355	ARNm de transcobalamina II (TCN2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2785
TCN2	NM 001184726	ARNm de transcobalamina II (TCN2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2786
TEK	NM 000459	ARNm de tirosina quinasa TEK, endotelial (TEK), de Homo sapiens.	2787
TERC	NR 001566	ARN de telomerasa, componente de ARN de telomerasa (TERC), de Homo sapiens.	2788
TERT	NM 001193376	ARNm de transcriptasa inversa de telomerasa (TERT), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2789
TERT	NM 198253	ARNm de transcriptasa inversa de telomerasa (TERT), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2790
TFPI	NM 001032281	ARNm del inhibidor de la vía del factor tisular (inhibidor de coagulación asociado a lipoproteínas) (TFPI), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2791
TFPI	NM 006287	ARNm del inhibidor de la vía del factor tisular (inhibidor de coagulación asociado a lipoproteínas) (TFPI), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2792
TFRC	NM 001128148	ARNm del receptor de transferrina (p90, CD71) (TFRC), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2793
TFRC	NM 003234	ARNm del receptor de transferrina (p90, CD71) (TFRC), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2794
THBD	NM 000361	ARNm de trombomodulina de homo sapiens (THBD), de Homo sapiens.	2795
THBS1	NM 003246	ARNm de trombospondina 1 (THBS1), de Homo sapiens.	2796
TINF2	NM 001099274	ARNm del factor nuclear 2 que interactúa con TERF1 (TINF2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2797
TINF2	NM 012461	ARNm del factor nuclear 2 que interactúa con TERF1 (TRF1) factor nuclear interactivo 2 (TINF2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2798
TIRAP	NM 001039661	ARNm de la proteína adaptadora que contiene el dominio del receptor de interleuquina 1 de toll (TIR) (TIRAP), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2799
TIRAP	NM 148910	ARNm de la proteína adaptadora que contiene el dominio del receptor de interleuquina 1 de toll (TIR) (TIRAP), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2800
TMC6	NM 0011271 98	ARNm del canal transmembrana tipo 6 (TMC6), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2801
TMC6	NM 007267	ARNm del canal transmembrana tipo 6 (TMC6), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2802

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TMC8	NM 152468	ARNm del canal transmembrana tipo 8 (TMC8), de Homo sapiens.	2803
TNFRSF17	NM 001192	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 17 (TNFRSF17), de Homo sapiens.	2804
TNFRSF1A	NM 001065	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 1A (TNFRSF1A), de Homo sapiens.	2805
TNFSF10	NM 001190942	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 10 (TNFSF10), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2806
TNFSF10	NM 001190943	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 10 (TNFSF10), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2807
TNFSF10	NM 003810	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 10 (TNFSF10), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2808
TNFSF10	NR 033994	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 10 (TNFSF10), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2809
TNFSF13	NM 001198622	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción delta, de Homo sapiens.	2810
TNFSF13	NM 001198623	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción zeta, de Homo sapiens.	2811
TNFSF13	NM 001198624	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción eta, de Homo sapiens.	2812
TNFSF13	NM 003808	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción alfa, de Homo sapiens.	2813
TNFSF13	NM 172087	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción beta, de Homo sapiens.	2814
TNFSF13	NM 172088	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción gamma, de Homo sapiens.	2815
TNFSF13	NR 073490	ARNm no codificante de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13 (TNFSF13), variante de transcripción épsilon, de Homo sapiens.	2816
TNFSF13B	NM 001145645	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13b (TNFSF13B), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2817
TNFSF13B	NM 006573	ARNm de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13b (TNFSF13B), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2818
TNIP 1	NM 001252385	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2819
TNIP 1	NM 001252386	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2820
TNIP 1	NM 001252390	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2821
TNIP 1	NM 001252391	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2822
TNIP 1	NM 001252392	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2823

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
TNIP 1	NM 001252393	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2824
TNIP 1	NM 001258454	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2825
TNIP 1	NM 001258455	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	2826
TNIP 1	NM 001258456	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 10, de Homo sapiens.	2827
TNIP 1	NM 006058	ARNm de la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2828
TP53AIP1	NM 001195194	ARNm de la proteína 1 inductora de apoptosis regulada por la proteína p53 tumoral (TP53AIP1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2829
TP53AIP1	NM 001195195	ARNm de la proteína 1 inductora de apoptosis regulada por la proteína p53 tumoral (TP53AIP1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2830
TP53AIP1	NM 001251964	ARNm de la proteína 1 inductora de apoptosis regulada por la proteína p53 tumoral (TP53AIP1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2831
TP53AIP1	NM 022112	ARNm de la proteína 1 inductora de apoptosis regulada por la proteína p53 tumoral (TP53AIP1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2832
TPP1	NM 000391	ARNm de tripeptidil peptidasa I (TPP1), de Homo sapiens.	2833
TPP2	NM 003291	ARNm de tripeptidil peptidasa II (TPP2), de Homo sapiens.	2834
TRAF3IP2	NM 001164281	ARNm de la proteína 2 que interactúa con TRAF3 (TRAF3IP2), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2835
TRAF3IP2	NM 001164283	ARNm de la proteína 2 que interactúa con TRAF3 (TRAF3IP2), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2836
TRAF3IP2	NM 147686	ARNm de la proteína 2 que interactúa con TRAF3 (TRAF3IP2), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2837
TRAF3IP2	NR 028338	ARNm de la proteína 2 que interactúa con TRAF3 (TRAF3IP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2838
TRIM25	NM 005082	ARNm del motivo tripartita que contiene 25 (TRIM25), de Homo sapiens.	2839
TRIM37	NM 001005207	ARNm del motivo tripartita que contiene 37 (TRIM37), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2840
TRIM37	NM 015294	ARNm del motivo tripartita que contiene 37 (TRIM37), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2841
TTC37	NM 014639	ARNm del dominio 37 de repetición de tetratricopéptido (TTC37), de Homo sapiens.	2842
UBD	NM 006398	ARNm de ubiquitina D (UBD), de Homo sapiens	2843
USB1	NM 001195302	ARNm de la biogénesis 1 de ARNnp de U6 (USB1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens.	2844
USB1	NM 001204911	ARNm de la biogénesis 1 de ARNnp de U6 (USB1), variante de transcripción 3 de Homo sapiens.	2845
USB1	NM 024598	ARNm de la biogénesis 1 de ARNnp de U6 (USB1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens.	2846
USP15	NM 001252078	ARNm de peptidasa 15 específica de ubiquitina (USP15), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2847
USP15	NM 001252079	ARNm de peptidasa 15 específica de ubiquitina (USP15), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2848

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
USP15	NM 006313	ARNm de peptidasa 15 específica de ubiquitina 15 (USP15), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2849
USP21	NM 001014443	ARNm de peptidasa 21 específica de ubiquitina 21 (USP21), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2850
USP21	NM 012475	ARNm de peptidasa 21 específica de ubiquitina 21 (USP21), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2851
USP25	NM 013396	ARNm peptidasa 25 específica ubiquitina (USP25), de Homo sapiens.	2852
USP3	NM 001256702	ARNm de peptidasa 3 específica de ubiquitina (USP3), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2853
USP3	NM 006537	ARNm de peptidasa 3 específica de ubiquitina (USP3), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2854
USP3	NR 046341	ARN no codificante de peptidasa 3 específica de ubiquitina (USP3), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2855
USP3	NR 046342	ARNm no codificante de peptidasa 3 específica de ubiquitina (USP3), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2856
VAV1	NM 001258206	ARNm del factor de intercambio del nucleótido guanina vav 1 (VAV1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2857
VAV1	NM 001258207	ARNm del factor de intercambio del nucleótido guanina vav 1 (VAV1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2858
VAV1	NM 005428	ARNm del factor de intercambio del nucleótido guanina vav 1 (VAV1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2859
VDR	NM 000376	ARNm del receptor de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3) (VDR), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2860
VDR	NM 001017535	ARNm del receptor de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3) (VDR), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2861
VDR	NM 001017536	ARNm del receptor de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3) (VDR), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2862
VEGFA	NM 001025366	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2863
VEGFA	NM 001025367	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2864
VEGFA	NM 001025368	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2865
VEGFA	NM 001025369	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2866
VEGFA	NM 001025370	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2867
VEGFA	NM 001033756	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2868
VEGFA	NM 001171622	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2869
VEGFA	NM 001171623	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2870
VEGFA	NM 001171624	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2871
VEGFA	NM 001171625	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2872

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción del ARNm	SEQ ID
VEGFA	NM 001171626	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2873
VEGFA	NM 001171627	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2874
VEGFA	NM 001171628	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 6, de Homo sapiens.	2875
VEGFA	NM 001171629	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 7, de Homo sapiens.	2876
VEGFA	NM 001171630	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 8, de Homo sapiens.	2877
VEGFA	NM 001204384	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	2878
VEGFA	NM 001204385	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 9, de Homo sapiens.	2879
VEGFA	NM 003376	ARNm del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2880
WASHC5	NM 001330609.1	Subunidad 5 del complejo WASH, variante de transcripción 2, de Homo sapiens	2881
WASHC5	NM 014846.3	Subunidad 5 del complejo WASH, variante de transcripción 1, de Homo sapiens	2882
WDR1	NM 005112	ARNm del dominio 1 de repetición WD (WDR1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2883
WDR1	NM 017491	ARNm del dominio 1 de repetición WD (WDR1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2884
WRAP53	NM 001143990	ARNm que contiene la repetición WD, antisentido aTP53 (WRAP53), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2885
WRAP53	NM 001143991	ARNm que contiene la repetición WD, antisentido aTP53 (WRAP53), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2886
WRAP53	NM 001143992	ARNm que contiene la repetición WD, antisentido aTP53 (WRAP53), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2887
WRAP53	NM 018081	ARNm que contiene la repetición WD, antisentido aTP53 (WRAP53), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2888
XAF1	NM 017523	ARNm del factor 1 asociado a XIAP (XAF1), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	2889
XAF1	NM 199139	ARNm del factor 1 asociado a XIAP (XAF1), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	2890
XAF1	NR 046396	ARN no codificante del factor 1 asociado a XIAP (XAF1), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	2891
XAF1	NR 046397	ARN no codificante del factor 1 asociado a XIAP (XAF1), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	2892
XAF1	NR 046398	ARN no codificante del factor 1 asociado a XIAP (XAF1), variante de transcripción 5, de Homo sapiens.	2893

La Tabla 32 representa una lista no redundante de variantes de transcripción que corresponden a los genes de la Tabla 31

Tabla 33: SEQ ID 3000-3274, lista SNV (Tablas 34-36, 38, 39) con números de SEQ ID (similares a Tabla 5)

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	11087369	T	C	3000

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	11090287	C	T	3001
1	11090916	C	A	3002
1	11094908	T	A	3003
1	11106648	G	A	3004
1	11106666	T	C	3005
1	11106673	G	A	3006
1	12049283	C	T	3007
1	12064892	G	A	3008
1	12064931	G	A	3009
1	57333311	C	A	3010
1	57372463	C	T	3011
1	57373778	G	A	3012
1	57378149	G	T	3013
1	57383295	G	A	3014
1	57409459	C	A	3015
1	57422511	C	T	3016
1	59131311	G	T	3017
1	82409337	A	G	3018
1	82416040	C	T	3019
1	82450271	G	A	3020
1	82456165	G	T	3021
1	160281740	T	C	3022
1	183532364	T	A	3023
1	196709774	G	T	3024
1	196759282	C	T	3025
1	196794681	G	T	3026
1	196799813	G	A	3027
1	196871610	A	T	3028
1	196918732	G	T	3029
1	196920123	G	A	3030
1	196973890	G	A	3031
2	7027110	G	T	3032
2	15432775	C	T	3033
2	15519924	C	T	3034
2	15542352	C	T	3035
2	15607842	T	C	3036
2	15674686	T	C	3037
2	47637246	A	G	3038
2	47702191	A	G	3039
2	74688563	C	T	3040

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
2	74688884	G	A	3041
2	74689335	G	T	3042
2	74690039	G	A	3043
2	74690371	C	T	3044
2	74690378	C	T	3045
2	109381493	G	C	3046
2	109382448	C	T	3047
2	109384800	C	T	3048
2	188349523	A	G	3049
2	217285060	C	G	3050
2	217285104	C	G	3051
2	217288388	G	C	3052
3	11382205	A	C	3053
3	11399970	C	T	3054
3	11402163	G	A	3055
3	11468330	A	G	3056
3	20017123	A	C	3057
3	37061893	T	C	3058
3	37061929	A	G	3059
3	37092025	C	T	3060
3	39452455	C	T	3061
3	48457498	G	C	3062
3	48461135	C	T	3063
3	48463544	G	A	3064
3	49949430	C	T	3065
3	171321023	C	T	3066
3	171379953	C	T	3067
3	171431726	C	G	3068
3	171455697	G	C	3069
3	171455739	A	G	3070
4	89352440	A	C	3071
4	89414196	G	A	3072
4	110864533	C	T	3073
4	110865044	G	C	3074
4	110866260	G	C	3075
4	110897252	C	G	3076
4	110929301	T	C	3077
4	110932508	C	A	3078
4	126237697	A	C	3079
4	126238090	G	T	3080

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
4	126238305	C	A	3081
4	126239241	G	A	3082
4	126239253	G	C	3083
4	126239421	C	T	3084
4	126239623	G	A	3085
4	126239986	C	T	3086
4	126240255	A	G	3087
4	126240377	G	T	3088
4	126240390	A	G	3089
4	126240968	A	T	3090
4	126241248	C	G	3091
4	126241720	T	C	3092
4	126241785	G	A	3093
4	126328170	C	T	3094
4	126336758	G	A	3095
4	126336851	G	A	3096
4	126372003	A	G	3097
4	126372975	A	C	3098
4	126373570	C	T	3099
4	126389832	G	A	3100
4	126408663	A	G	3101
4	126411179	C	T	3102
4	126411493	C	T	3103
4	126412106	C	G	3104
4	126412154	G	A	3105
4	126412226	G	A	3106
4	126412634	C	G	3107
5	34929974	A	T	3108
5	34937524	C	T	3109
5	39311336	A	T	3110
5	40955561	G	C	3111
5	40959622	C	T	3112
5	40964852	A	C	3113
5	131925413	A	G	3114
5	132015535	C	T	3115
5	134076987	G	C	3116
6	30673403	A	G	3117
6	30675830	T	A	3118
6	30680721	G	A	3119
6	31593603	A	G	3120

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
6	31595795	C	T	3121
6	31595926	C	T	3122
6	31597451	G	A	3123
6	31597469	A	C	3124
6	31598524	G	A	3125
6	31599370	G	C	3126
6	31600118	G	A	3127
6	31600558	C	T	3128
6	31600696	G	A	3129
6	31600708	G	A	3130
6	31601735	G	A	3131
6	31602967	G	A	3132
6	31603045	A	G	3133
6	31604591	C	T	3134
6	31604610	T	C	3135
6	31604894	C	T	3136
6	31605016	T	C	3137
6	31605278	C	T	3138
6	31709045	C	T	3139
6	31725978	C	G	3140
6	31729925	C	T	3141
6	43748510	G	A	3142
6	106740989	T	C	3143
6	111913058	G	A	3144
6	111913262	C	T	3145
7	5959528	T	C	3146
7	30491421	G	T	3147
7	30491693	C	T	3148
7	74193620	G	A	3149
7	80300449	T	G	3150
7	92732769	T	C	3151
7	92733766	C	A	3152
7	92761257	A	T	3153
7	92763720	G	A	3154
7	117230454	G	C	3155
7	117232086	G	A	3156
7	117232223	C	T	3157
7	117246776	T	C	3158
8	11400805	C	A	3159
8	11400849	C	T	3160

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
8	11407690	C	T	3161
8	11412934	G	A	3162
8	11415492	A	C	3163
8	11418856	C	T	3164
8	126071726	G	A	3165
8	126095371	T	C	3166
9	27109600	A	C	3167
9	27158131	C	T	3168
9	27183598	C	T	3169
9	27197588	C	T	3170
9	35612978	G	A	3171
9	98678698	G	C	3172
9	98691137	T	C	3173
10	54531226	C	T	3174
10	54531235	C	T	3175
10	54531242	G	A	3176
10	75672059	G	A	3177
10	75673748	A	C	3178
10	75675086	T	C	3179
10	91098614	G	A	3180
10	91162073	T	C	3181
11	60891358	C	T	3182
11	60893235	C	T	3183
11	65423327	G	A	3184
11	72145307	C	G	3185
11	119045378	C	T	3186
11	119045951	C	T	3187
11	119052975	G	T	3188
11	128807550	C	G	3189
12	25362788	T	A	3190
12	25368449	A	T	3191
12	40657700	C	G	3192
12	40671773	A	G	3193
12	40677813	G	T	3194
12	40702420	A	G	3195
12	40702910	C	T	3196
12	40702911	G	A	3197
12	40740686	A	G	3198
12	49421042	C	T	3199
12	49421811	C	A	3200

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
12	49428694	T	C	3201
12	49433083	G	A	3202
12	49433533	G	C	3203
12	49440564	C	T	3204
12	56383856	A	G	3205
12	56385915	GGGA	G	3206
12	113357209	G	A	3207
12	113357237	G	C	3208
12	113357442	G	A	3209
12	113403675	C	T	3210
12	113405825	G	A	3211
12	113448288	A	G	3212
14	35497285	T	C	3213
14	94847262	T	A	3214
15	63866584	C	A	3215
15	93545488	T	A	3216
16	11145457	G	A	3217
16	11272435	G	A	3218
16	14704607	G	A	3219
16	23693443	C	T	3220
16	23700676	T	A	3221
16	58054099	C	G	3222
16	67680806	G	A	3223
16	67685730	A	T	3224
16	67694044	C	T	3225
16	67694078	G	T	3226
16	69725697	T	G	3227
16	77225440	G	T	3228
17	6659427	C	A	3229
17	7592168	C	G	3230
17	8138569	C	G	3231
17	41165632	G	A	3232
17	43555253	A	G	3233
17	62582265	T	C	3234
17	76129619	C	T	3235
17	76130947	G	T	3236
18	29645930	A	T	3237
18	57103126	G	A	3238
18	61570402	G	A	3239
19	6707129	G	A	3240

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
19	7754222	G	A	3241
19	10394724	C	T	3242
19	10395141	G	A	3243
19	15383894	C	G	3244
19	33892731	A	G	3245
19	33968991	T	A	3246
19	33980963	G	A	3247
19	35823528	C	T	3248
19	44153248	T	C	3249
19	49843566	G	A	3250
19	50385633	G	C	3251
19	55494157	G	A	3252
20	39794388	T	C	3253
20	44640275	G	A	3254
20	44640959	G	A	3255
21	35122475	C	T	3256
21	35239562	A	G	3257
21	42752030	G	A	3258
21	42807815	A	G	3259
21	42807881	G	A	3260
21	42812952	G	A	3261
21	42813652	C	A	3262
21	42815731	G	A	3263
21	42817460	C	T	3264
21	42830468	G	A	3265
21	42830657	G	A	3266
21	45708270	T	C	3267
21	45708278	G	A	3268
21	45713696	G	A	3269
22	31006882	T	G	3270
22	31008867	T	C	3271
22	31018975	T	C	3272
22	35806756	G	A	3273
22	37271882	T	C	3274

La Tabla 33 enumera un conjunto de SNV informadas en las Tablas 34-36, 38 o 39 que se encontraron en los 70 casos de PML para los genes enumerados en la Tabla 31.

Tabla 34: Las SNV de nivel 1 de resolución de caso (het, hom, o het comp escalonada) con frecuencia $\leq 1/1,000$ o nuevas

ID de la muestra	Símbolo del gen de Hap39a	Tipo de variante	Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	Cambio de enzima	Diferencia de frecuencia de la variante (especifica de la etnia)	Frecuencia étnica (frecuencia de la etnia)	Diferencia de frecuencia de la variante en conjunto (especifica de la etnia)	Frecuencia del conjunto (frecuencia específica de la etnia)	SEC ID
MVGS1116-8a	PRRC2A	SNV het	6	31601735	G	A	R1563Q	0.087118	1 en 11	7.40E-04	1 en 1,350	3131
MVGS1116-8a	PRRC2A	SNV het	6	31604894	C	T	R2975W	0.034009	1 en 29	7.30E-04	1 en 1,350	3136
MVGS1368	KMT2D	SNV het	12	49421811	C	A	K4832N	0.000240	1 en 4,167	n/a	n/a	3200
MVGS540-374b	ATG7	SNV het	3	11382205	A	C	K287Q	6.14E-05	1 en 16,292	n/a	n/a	3053
MVGS540-374b	KMT2D	SNV het	12	49433533	G	C	Q2674E	0	infinita	n/a	n/a	3203
MVGS694-6a	AIRE	SNV het	21	48708270	T	C	M194T	0	infinita	n/a	n/a	3267
MVGS811-13a	LRRK2	SNV het	12	40702910	C	T	R1398C	6.01E-05	1 en 16,646	2.09E-06	1 en 477,620	3196
MVGS811-13a	LRRK2	SNV het	12	40702911	G	A	R1398H	0.139408	1 en 7	2.09E-06	1 en 477,620	3197
MVGS811-13a	USP3	SNV het	15	63866584	C	A	P111T	0.000513	1 en 1,950	n/a	n/a	3215
MVGS995-4a	VEGFA	SNV het	6	43748510	G	A	R155H	3.00E-05	1 en 33,364	n/a	n/a	3142
PML04	RSAD1	SNV het	2	7027110	G	T	R117*	0	infinita	n/a	n/a	3032
PML04	IFT1	SNV het	10	91162073	T	C	L14P	0	infinita	n/a	n/a	3181
PML04	CLEC16A	SNV het	16	11145457	G	A	V634M	0.000120	1 en 8,339	n/a	n/a	3217
PML06	LRRK2	SNV hem	12	40657700	C	G	N299K	0.018554	1 en 54	1.10E-05	1 en 84,337	3192
PML06	LRRK2	SNV het	12	40671773	A	G	I423M	0.000194	1 en 5,159	véase los SNV het	véase los SNV het	3193
PML06	LRRK2	SNV hem	12	40702911	G	A	R1398H	0.019646	1 en 51	1.17E-05	1 en 85,336	3197
PML06	CD37	SNV het	19	49843566	G	A	R208Q	0.000194	1 en 5,165	n/a	n/a	3250
PML09	FAT4	SNV hem	4	126239986	C	T	A807V	0.196043	1 en 5	0.000273	1 en 3,665	3086

ES 2 989 209 T3

PML09	FAT4	SNV het	4	12624124 8	C	G	Q1228E	0.00222 7	1 en 449	0,000273	1 en 3,665	3091
PML09	PRRC2A	SNV het	6	31600118	G	A	R1223H	0	infinita	n/a	n/a	3127
PML10	ATG7	SNV het	3	11468330	A	G	N643S	0	infinita	n/a	n/a	3056
PML10	PRRC2A	SNV het	6	31597469	A	C	K701Q	0.00018 6	1 en 5,385	n/a	n/a	3124
PML14	KRAS	SNV het	12	25362788	T	A	M170L	3.03E- 05	1 en 33,044	n/a	n/a	3190
PML15	CFHR1	SNV hom	1	19679468 1	G	T	V45F	0.00018 2	1 in 5,509	n/a	n/a	3026
PML15	CFHR1	SNV hom	1	19679981 3	G	A	n/a	0.00017 5	1 en 5,711	n/a	n/a	3027
PML15	PRRC2A	SNV het	6	31598524	G	A	R804H	0	infinita	n/a	n/a	3125
PML15	MBL2	SNV hom	10	54531226	C	T	G57E	0.00051 8	1 en 1,929	n/a	n/a	3174
PML16	IFIT3	SNV het	10	91098614	G	A	E68K	0	infinita	n/a	n/a	3180
PML17	TEK	SNV het	9	27109600	A	C	L4F	8.99E- 05	1 en 11,123	n/a	n/a	3167
PML17	TEK	SNV het	9	27158131	C	T	R119C	0	infinita	n/a	n/a	3168
PML18	OAS3	SNV hom	12	11340367 5	C	T	R844*	0.00027 7	1 en 3,611	n/a	n/a	3210
PML19	MASP2	SNV het	1	11087369	T	C	N545S	0	infinita	0	infinita	3000
PML19	MASP2	SNV hom	1	11090916	C	A	D371Y	0.07071 3	1 en 14	véase SNV het	véase SNV het	3002
PML19	ADGRL2	SNV het	1	82450271	G	A	R1017Q	0	infinita	n/a	n/a	3020
PML23	RANBP2	SNV het	2	10938244 8	C	T	P1818L	3.00E- 05	1 en 33,362	n/a	n/a	3047
PML25	ATG7	SNV het	3	11399970	C	T	R416C	6.00E- 05	1 en 16,676	n/a	n/a	3054
PML25	IL4	SNV het	5	13201553 5	C	T	R105*	0	infinita	n/a	n/a	3115
PML27	MLH1	SNV het	3	37061929	A	G	N240S	0.00018 0	1 en 5,543	n/a	n/a	3059
PML28	MSH2	SNV het	2	47702191	A	G	N530S	0.00063 1	1 en 1,586	n/a	n/a	3039
PML28	FAT4	SNV het	4	12623962 3	G	A	S686N	5.99E- 05	1 en 16,684	7.35E-06	1 en 136,129	3085
PML28	FAT4	SNV het	4	12623998 6	C	T	A807V	0.49024 1	1 en 2	7.35E-06	1 en 136,129	3086
PML30	MON1A	SNV het	3	49949430	C	T	G145S	0.00072 0	1 en 1,388	n/a	n/a	3065
PML31	CFHR5	SNV het	1	19697389 0	G	A	R477H	0.00057 7	1 en 1,734	n/a	n/a	3031
PML31	FAT4	SNV het	4	12623925 3	G	C	V563L	0	infinita	0	infinita	3083
PML31	FAT4	SNV hom	4	12623998 6	C	T	A807V	0.32551 0	1 en 3	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML31	FAT4	SNV het	4	12632817 0	C	T	R113C	0	infinita	0	infinita	3094
PML31	FAT4	SNV het	4	12637200 3	A	G	R1576G	0	infinita	0	infinita	3097
PML31	PRRC2A	SNV het	6	31593603	A	G	Y265C	0	infinita	n/a	n/a	3120
PML31	PRRC2A	SNV hom	6	31602967	G	A	R1740H	0.25836 2	1 en 4	véase SNV het	véase SNV het	3132
PML31	RNF125	SNV hom	18	29645930	A	T	R190S	0.00019 2	1 en 5,203	n/a	n/a	3237
PML31	PLCG1	SNV het	20	39794388	T	C	I574T	0	infinita	n/a	n/a	3253
PML32	FAT4	SNV hom	4	12623998 6	C	T	A807V	0.19604 3	1 en 5	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML32	FAT4	SNV het	4	12641222 6	G	A	G2991E	0	infinita	0	infinita	3106
PML33	PRRC2A	SNV het	6	31600558	C	T	R1370C	3.16E- 05	1 en 31,613	n/a	n/a	3128
PML33	KMT2D	SNV het	12	49440564	C	T	V1416M	0	infinita	n/a	n/a	3204
PML35	TP53AIP1	SNV het	11	12880755 0	C	G	R55P	0.00021 0	1 en 4,763	n/a	n/a	3189

ES 2 989 209 T3

PML35	MX1	SNV het	21	42813652	C	A	T224K	0	infinita	n/a	n/a	3262
PML37	FAT4	SNV hom	4	12623998 6	C	T	A807V	0.32551 0	1 en 3	2.36E-05	1 en 42,385	3086
PML37	FAT4	SNV het	4	12633675 8	G	A	A2214T	0.00019 2	1 en 5,203	2.36E-05	1 en 42,385	3095
PML38	PRRC2A	SNV het	6	31597451	G	A	A695T	0	infinita	n/a	n/a	3123
PML38	MX1	SNV het	21	42830657	G	A	R631Q	3.07E- 05	1 en 32,566	n/a	n/a	3266
PML39	PRRC2A	SNV het	6	31600708	G	A	G1420R	0	infinita	n/a	n/a	3130
PML40	COPA	SNV het	1	16028174 0	T	C	M332V	0.00069 2	1 en 1,444	n/a	n/a	3022
PML40	MSH2	SNV hom	2	47637246	A	G	N127S	0	infinita	n/a	n/a	3038
PML40	TBC ID17	SNV het	19	50385633	G	C	E225D	0	infinita	n/a	n/a	3251
PML41	MLH1	SNV het	3	37061893	T	C	V228A	0.00057 7	1 en 1,734	n/a	n/a	3058
PML41	SAMD9L	SNV het	7	92761257	A	T	L1343H	0	infinita	n/a	n/a	3153
PML41	SMURF2	SNV het	17	62582265	T	C	I129V	0	infinita	n/a	n/a	3234
PML43	KRAS	SNV het	12	25368449	A	T	Y166N	0.00030 0	1 en 3,335	n/a	n/a	3191
PML44	RAB5A	SNV het	3	20017123	A	C	D65A	3.01E- 05	1 en 33,252	n/a	n/a	3057
PML44	PLXNB1	SNV het	3	48461135	C	T	E854K	0.00070 5	1 en 1,419	n/a	n/a	3063
PML44	NLRX1	SNV het	11	11904537 8	C	T	R356W	0.00099 2	1 en 1,008	n/a	n/a	3186
PML45	C7	SNV het	5	40955561	G	C	S389T	0.47283 8	1 en 2	3.97E-06	1 en 251,629	3111
PML45	C7	SNV het	5	40959622	C	T	R521C	3.36E- 05	1 en 29,745	3.97E-06	1 en 251,629	3112
PML45	WASHC5	SNV het	8	12607172 6	G	A	T379I	3.03E- 05	1 en 32,985	n/a	n/a	3165
PML45	BRD4	SNV het	19	15383894	C	G	G6A	9.24E- 05	1 en 10,823	n/a	n/a	3244
PML48	NCF1	SNV hom	7	74193620	G	A	G83R	6.32E- 05	1 en 15,829	n/a	n/a	3149
PML48	MX1	SNV het	21	42807815	A	G	I53V	0.00012 0	1 en 8,339	n/a	n/a	3259
PML49	RPSA	SNV het	3	39452455	C	T	R155C	0	infinita	n/a	n/a	3061
PML49	BLK	SNV het	8	11400805	C	A	S24R	3.02E- 05	1 en 33,067	n/a	n/a	3159
PML51	NBAS	SNV hom	2	15519924	C	T	R1011H	0.00083 9	1 en 1,191	n/a	n/a	3034
PML52	KMT2D	SNV het	12	49433083	G	A	P2763L	0	infinita	n/a	n/a	3202
PML52	MX1	SNV het	21	42830468	G	A	R568H	0.00039 1	1 en 2,559	n/a	n/a	3265
PML54	PARN	SNV het	16	14704607	G	A	R104C	0.00012 0	1 en 8,342	n/a	n/a	3219
PML55	PLXNB1	SNV het	3	48457498	G	C	L1004V	0	infinita	n/a	n/a	3062
PML55	FAT4	SNV het	4	12641210 6	C	G	S2951C	0.03791 4	1 en 26	0.000400	1 en 2,501	3104
PML55	FAT4	SNV het	4	12641215 4	G	A	R2967K	0.04218 9	1 en 24	0.000400	1 en 2,501	3105
PML56	PRRC2A	SNV hom	6	31603045	A	G	D1766G	0.00100 0	1 en 1,000	n/a	n/a	3133
PML56	OAS3	SNV het	12	11340582 5	G	A	G155R	6.00E- 05	1 en 16,672	n/a	n/a	3211
PML57	CD5	SNV het	11	60891358	C	T	R410C	0.00018 3	1 en 5,475	n/a	n/a	3182
PML57	ITSN1	SNV het	21	35122475	C	T	P125L	3.04E- 05	1 en 32,871	n/a	n/a	3256
PML58	MASP2	SNV het	1	11106648	G	A	P126L	0.21661 1	1 en 5	véase SNV het	véase SNV het	3004
PML58	MASP2	SNV het	1	11106673	G	A	R118C	0	infinita	0	infinita	3006
PML59	CAMLG	SNV het	5	13407698 7	G	C	R136T	0	infinita	n/a	n/a	3116

ES 2 989 209 T3

PML60	RELA	SNV het	11	65423327	G	A	n/a	0,00030 0	1 en 3,337	n/a	n/a	3184
PML62	KMT2D	SNV het	12	49421042	C	T	V4903M	0	infinita	n/a	n/a	3199
PML63	PLD1	SNV het	3	17145569 7	G	C	P49A	0,03369 9	1 en 30	3.05E-04	1 en 3,276	3069
PML63	PLD1	SNV het	3	17145573 9	A	G	F35L	0,01172 9	1 en 85	3.05E-04	1 en 3,276	3070
PML64	MFN2	SNV het	1	12049283	C	T	H20Y	0	infinita	n/a	n/a	3007
PML65	FAT4	SNV het	4	12623942 1	C	T	R619C	0,00611 7	1 en 163	0.000751	1 en 1,332	3084
PML65	FAT4	SNV hom	4	12623998 6	C	T	A807V	0,32551 0	1 en 3	0.000751	1 en 1,332	3086
PML65	XAF1	SNV het	17	6659427	C	A	N10K	0	infinita	n/a	n/a	3229
PML66	MFN2	SNV het	1	12064931	G	A	R481H	0	infinita	n/a	n/a	3009
PML66	ADGRL2	SNV het	1	82409337	A	G	Q228R	0,00019 2	1 en 5,201	n/a	n/a	3018
PML66	PLXNB1	SNV het	3	48463544	G	A	P497L	0	infinita	n/a	n/a	3064
PML66	MX1	SNV het	21	42817460	C	T	P342L	0	infinita	n/a	n/a	3264
PML72	MX1	SNV het	21	42812952	G	A	G221R	0	infinita	n/a	n/a	3261

La Tabla 34 enumera la o las posibles causas de PML en el estudio, las SNV (het, hom o het comp escalonadas) para genes en Tabla 31 con frecuencia <=1/1.000 o nuevas.

Tabla 35: Las SNV de nivel 2 de resolución de caso (het, hom, o het comp escalonadas) con frecuencia <=1/1,00 pero >1/1,000

5

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Cromosoma	Posición (hg19)	Alélo de Ref	Alélo de Alt	Cambio de aminoácido	Detalles de frecuencia de la variante (especifica de la etnia)	Frecuencia (reciproca, específica de la etnia)	Detalles de frecuencia de la variante compuesta (específicos de la etnia)	Frecuencia compuesta (reciproca, específica de la etnia)	SEQ ID
MVG S111 6-8a	RNF125	SNV het	18	29645930	A	T	R190S	0.004555	1 en 220	n/a	n/a	3237
MVG S540-374b	BLK	SNV het	8	11415492	A	C	K254T	0.004497	1 en 222	n/a	n/a	3163
MVG S540-393b	PRRC2A	SNV het	6	31604591	C	T	P2006S	0.282199	1 en 4	0.0023 99	1 en 417	3134
MVG S540-393b	PRRC2A	SNV het	6	31604894	C	T	R2075W	0.034000	1 en 29	0.0023 99	1 en 417	3136
MVG S811-13a	PRRC2A	SNV hom	6	31602967	G	A	R1740H	0.115236	1 en 9	véase SNV het	véase SNV het	3132
MVG S811-13a	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0.045577	1 en 22	0.0050 04	1 en 200	3138
PML 01	PLK1	SNV het	16	23693443	C	T	L21F	0.006119	1 en 163	n/a	n/a	3220
PML 02	PRRC2A	SNV het	6	31595926	C	T	P559S	0.007481	1 en 134	n/a	n/a	3122
PML 04	ADGRL2	SNV het	1	82456165	G	T	G1130V	0.002578	1 en 388	n/a	n/a	3021
PML 05	PRRC2A	SNV het	6	31595795	C	T	P515L	0.009777	1 en 102	0.0011 31	1 en 884	3121
PML 05	PRRC2A	SNV hom	6	31602967	G	A	R1740H	0.149550	1 en 7	véase SNV het	véase SNV het	3132

ES 2 989 209 T3

PML 05	NOD1	SNV het	7	30491693	C	T	R447H	0.006746	1 en 148	n/a	n/a	3148
PML 05	CD72	SNV hom	9	35612978	G	A	P234L	0.001558	1 en 642	n/a	n/a	3171
PML 05	MON1B	SNV het	16	77225440	G	T	D20Y	0.009826	1 en 102	n/a	n/a	3228
PML 05	MX2	SNV het	21	42752030	G	A	E177K	0.002074	1 en 482	n/a	n/a	3258
PML 09	MASP2	SNV hom	1	11090916	C	A	D371Y	0.655818	1 en 2	véase SNV het	véase SNV het	3002
PML 09	MASP2	SNV het	1	11106666	T	C	D120G	0.062380	1 en 16	0.004783	1 en 209	3005
PML 10	MASP2	SNV hom	1	11090916	C	A	D371Y	0.655818	1 en 2	véase SNV het	véase SNV het	3002
PML 10	MASP2	SNV het	1	11106666	T	C	D120G	0.062380	1 en 16	0.004783	1 en 209	3005
PML 10	MFN2	SNV het	1	12064892	G	A	R468H	0.006444	1 en 155	n/a	n/a	3008
PML 10	BLK	SNV het	8	11400849	C	T	P39L	0.006656	1 en 150	n/a	n/a	3160
PML 10	RNF125	SNV het	18	29645930	A	T	R190S	0.004555	1 en 220	n/a	n/a	3237
PML 13	ADGRL2	SNV het	1	82416040	C	T	P323S	0.005425	1 en 184	n/a	n/a	3019
PML 13	LRRK2	SNV het	12	40740686	A	G	N2081D	0.005082	1 en 197	n/a	n/a	3198
PML 13	MMP9	SNV het	20	44640275	G	A	G296S	0.001154	1 en 867	n/a	n/a	3254
PML 14	MBL2	SNV het	10	54531235	C	T	G54D	0.248456	1 en 4	0.008625	1 en 116	3175
PML 14	MBL2	SNV het	10	54531242	G	A	R52C	0.138866	1 en 7	0.008625	1 en 116	3176
PML 15	CFHR2	SNV het	1	196920123	G	A	R116Q	0.001567	1 en 638	n/a	n/a	3030
PML 16	RANBP2	SNV het	2	109381493	G	C	A1500P	0.008681	1 en 115	n/a	n/a	3046
PML 16	PRRC2A	SNV het	6	31604610	T	C	V2012A	0.001126	1 en 888	n/a	n/a	3135
PML 16	AIRE	SNV het	21	45708278	G	A	G197R	0.002143	1 en 467	n/a	n/a	3268
PML 18	WASHC5	SNV het	8	126095371	T	C	I106V	0.001990	1 en 502	n/a	n/a	3166
PML 19	SAMD9L	SNV het	7	92763720	G	A	A522V	0.006869	1 en 146	n/a	n/a	3154
PML 20	C8B	SNV hom	1	57422511	C	T	E108K	0.002691	1 en 372	n/a	n/a	3016
PML 20	HERC5	SNV het	4	89414196	G	A	G361R	0.003652	1 en 274	n/a	n/a	3072
PML 20	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.491020	1 en 2	0.004487	1 en 223	3086
PML 20	FAT4	SNV het	4	126241785	G	A	V1407I	0.036553	1 en 27	0.004487	1 en 223	3093
PML 20	PRRC2A	SNV het	6	31595795	C	T	P515L	0.022579	1 en 44	0.002872	1 en 348	3121
PML 20	PRRC2A	SNV hom	6	31602967	G	A	R1740H	0.258362	1 en 4	véase SNV het	véase SNV het	3132
PML 20	CCZ1	SNV het	7	5959528	T	C	V203A	0.007045	1 en 142	n/a	n/a	3146
PML 22	C8A	SNV hom	1	57378149	G	T	R485L	0.001712	1 en 584	n/a	n/a	3013
PML 23	LRRK2	SNV hom	12	40657700	C	G	N299K	0.006768	1 en 148	n/a	n/a	3192
PML 23	LRRK2	SNV hom	12	40702911	G	A	R1398H	0.006697	1 en 149	n/a	n/a	3197
PML 26	FAT4	SNV hom	4	126239986	C	T	A807V	0.196043	1 en 5	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML 26	FAT4	SNV het	4	126373570	C	T	S2098F	0.088450	1 en 11	0.010840	1 en 92	3099

ES 2 989 209 T3

PML 31	FAT4	SNV hom	4	126239986	C	T	A807V	0.325510	1 en 3	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML 31	FAT4	SNV het	4	126389832	G	A	R2285Q	0.056972	1 en 18	0.006994	1 en 143	3100
PML 31	RAB5B	SNV het	12	56383856	A	G	I97V	0.003416	1 en 293	n/a	n/a	3205
PML 31	FCER2	SNV het	19	7754222	G	A	R274C	0.004261	1 en 235	n/a	n/a	3241
PML 32	C3	SNV het	19	6707129	G	A	R735W	0.006398	1 en 156	n/a	n/a	3240
PML 33	BLK	SNV het	8	11412934	G	A	R167Q	0.008846	1 en 113	n/a	n/a	3162
PML 36	CHD2	SNV het	15	93545488	T	A	S1407T	0.004813	1 en 208	n/a	n/a	3216
PML 36	PLK1	SNV het	16	23700676	T	A	L463H	0.004422	1 en 226	n/a	n/a	3221
PML 37	MASP2	SNV het	1	11090287	C	T	D415N	0.036717	1 en 27	0.003304	1 en 303	3001
PML 37	MASP2	SNV het	1	11090916	C	A	D371Y	0.359923	1 en 3	0.003304	1 en 303	3002
PML 37	MOGS	SNV hom	2	74688884	G	A	R572W	0.008575	1 en 117	n/a	n/a	3041
PML 37	FAT4	SNV hom	4	126239986	C	T	A807V	0.325510	1 en 3	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML 37	FAT4	SNV het	4	126240377	G	T	K937N	0.021429	1 en 47	0.002630	1 en 380	3088
PML 37	FAT4	SNV het	4	126408663	A	G	D2568G	0.031611	1 en 32	0.003880	1 en 258	3101
PML 38	LRRK2	SNV het	12	40702420	A	G	I1371V	0.001055	1 en 948	n/a	n/a	3195
PML 38	MMP9	SNV het	20	44640275	G	A	G296S	0.005222	1 en 191	n/a	n/a	3254
PML 39	CFHR4	SNV het	1	196871610	A	T	R40*	0.005310	1 en 188	n/a	n/a	3028
PML 39	CD36	SNV hom	7	80300449	T	G	Y249*	0.009686	1 en 103	n/a	n/a	3150
PML 39	NLRX1	SNV hom	11	119052975	G	T	A843S	0.001182	1 en 846	n/a	n/a	3188
PML 39	ICAM1	SNV het	19	10394724	C	T	P218L	0.003194	1 en 313	n/a	n/a	3242
PML 40	MLH1	SNV het	3	37092025	C	T	H477Y	0.003985	1 en 251	n/a	n/a	3060
PML 40	NOD1	SNV het	7	30491693	C	T	R447H	0.006746	1 en 148	n/a	n/a	3148
PML 40	TEK	SNV het	9	27183598	C	T	T20II	0.002950	1 en 339	n/a	n/a	3169
PML 40	NLRX1	SNV het	11	119052975	G	T	A843S	0.001734	1 en 577	n/a	n/a	3188
PML 40	MX1	SNV het	21	42815731	G	A	G293R	0.002418	1 en 414	n/a	n/a	3263
PML 41	PLAU	SNV het	10	75675086	T	C	Y314H	0.001730	1 en 578	n/a	n/a	3179
PML 41	IFI35	SNV het	17	41165632	G	A	R172Q	0.002886	1 en 347	n/a	n/a	3232
PML 43	SERPIN B2	SNV het	18	61570402	G	A	A371T	0.002162	1 en 463	n/a	n/a	3239
PML 45	RAD50	SNV het	5	131925413	A	G	K307E	0.001430	1 en 700	n/a	n/a	3114
PML 45	MX1	SNV het	21	42807881	G	A	V75I	0.001409	1 en 710	n/a	n/a	3260
PML 46	NLRX1	SNV het	11	119045951	C	T	R547W	0.001904	1 en 525	n/a	n/a	3187
PML 48	NFAT5	SNV het	16	69725697	T	G	S563A	0.005437	1 en 184	n/a	n/a	3227
PML 49	LRRK2	SNV het	12	40677813	G	T	R793M	0.001409	1 en 710	n/a	n/a	3194
PML 51	TEK	SNV het	9	27197588	C	T	L444F	0.002243	1 en 446	n/a	n/a	3170

ES 2 989 209 T3

PML 52	USB1	SNV hom	16	58054099	C	G	Q199E	0.007344	1 en 136	n/a	n/a	3222
PML 53	PRRC2A	SNV het	6	31599370	G	C	E974Q	0.002791	1 en 358	n/a	n/a	3126
PML 54	RANBP 2	SNV het	2	109384800	C	T	T2602M	0.003726	1 en 268	n/a	n/a	3048
PML 54	FAT4	SNV hom	4	126239986	C	T	A807V	0.196043	1 en 5	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML 54	FAT4	SNV het	4	126372975	A	C	I1900L	0.022291	1 en 45	0.002732	1 en 366	3098
PML 54	FAT4	SNV het	4	126373570	C	T	S2098F	0.088450	1 en 11	0.010840	1 en 92	3099
PML 56	BLK	SNV het	8	11418856	C	T	R288C	0.002025	1 en 494	n/a	n/a	3164
PML 56	MSH5	SNV hom	6	31709045	C	T	L85F	0.001200	1 en 833	n/a	n/a	3139
PML 56	MSH5	SNV hom	6	31729925	C	T	P108S	0.001409	1 en 710	n/a	n/a	3141
PML 56	KMT2D	SNV het	12	49428694	T	C	D3419G	0.004830	1 en 207	n/a	n/a	3201
PML 61	CD22	SNV het	19	35823528	C	T	A36V	0.002712	1 en 369	n/a	n/a	3248
PML 62	CFH	SNV hom	1	196709774	G	T	E936D	0.004036	1 en 248	n/a	n/a	3024
PML 63	FAT4	SNV hom	4	126239986	C	T	A807V	0.325510	1 en 3	véase SNV het	véase SNV het	3086
PML 63	FAT4	SNV het	4	126389832	G	A	R2285Q	0.056972	1 en 18	0.006994	1 en 143	3100
PML 63	ACD	SNV het	16	67694078	G	T	L102M	0.002049	1 en 488	n/a	n/a	3226
PML 63	AIRE	SNV het	21	45713696	G	A	G228R	0.001432	1 en 698	n/a	n/a	3269
PML 64	PLAU	SNV het	10	75672059	G	A	G41R	0.001953	1 en 512	n/a	n/a	3177
PML 66	HERC6	SNV het	4	89352440	A	C	M709L	0.002213	1 en 452	n/a	n/a	3071
PML 68	RANBP 2	SNV het	2	109384800	C	T	T2602M	0.003726	1 en 268	n/a	n/a	3048
PML 68	BLK	SNV het	8	11407690	C	T	R131W	0.001589	1 en 629	n/a	n/a	3161
PML 72	CFHR2	SNV het	1	196918732	G	T	R69L	0.007311	1 en 137	n/a	n/a	3029
PML 72	CLEC16 A	SNV het	16	11272435	G	A	S1017N	0.008537	1 en 117	n/a	n/a	3218

La Tabla 35 enumera la o las posibles causas de PML en el estudio, las SNV (het, hom o het comp escalonadas) para genes en la Tabla 31 con frecuencia $\leq 1/1,00$ pero $> 1/1,000$.

Tabla 36: Las SNV het comp posibles no escalonadas de resolución de caso con frecuencia het comp $\leq 1/1,00$

ES 2 989 209 T3

ID de la muestra	Símbolo del gen de RefSeq	Tipo de variante	Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Alt		Cambio de aminoácido	Detalles de frecuencia de la variante (específica de la etnia)	Frecuencia (recíproca, específica de la etnia)	Detalles de frecuencia de la variante compuesta predicha (específicos de la etnia)	Frecuencia compuesta predicha (recíproca, específica de la etnia)	SEQ ID
					Alelo de Ref							
MVGS13 59	DNAJC21	SNV het	5	34929974	A	T	E17V	0	infinita	0	infinita	3108
MVGS13 59	DNAJC21	SNV het	5	34937524	C	T	R178C	0	infinita	0	infinita	3109
MVGS13 68	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0.439 204	1 en 2	0.0050 04	1 en 200	3132

ES 2 989 209 T3

MVGS13 68	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0.045 577	1 en 22	0.0050 04	1 en 200	3138
MVGS54 0-393b	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0.439 204	1 en 2	0.0037 33	1 en 268	3132
MVGS54 0-393b	PRRC2A	SNV het	6	31604894	C	T	R2075W	0.034 000	1 en 29	0.0037 33	1 en 268	3136
MVGS54 0-393b	CFTR	SNV het	7	117230454	G	C	G515A	0.015 182	1 en 66	6.99E- 05	1 en 14,314	3155
MVGS54 0-393b	CFTR	SNV het	7	117232223	C	T	R607C	0.018 407	1 en 54	6.99E- 05	1 en 14,314	3157
MVGS81 1-13a	LRRK2	SNV het	12	40657700	C	G	N299K	0.139 067	1 en 7	2.09E- 06	1 en 479,386	3192
MVGS81 1-13a	LRRK2	SNV het	12	40702910	C	T	R1398C	6.01E -05	1 en 16,646	2.09E- 06	1 en 479,386	3196
MVGS99 5-4a	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0.041 127	1 en 24	0.0004 46	1 en 2,242	3139
MVGS99 5-4a	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0.043 373	1 en 23	0.0004 46	1 en 2,242	3141
PML01	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.490 241	1 en 2	0.0002 73	1 en 3,665	3086
PML01	FAT4	SNV het	4	126241248	C	G	Q1228E	0.002 227	1 en 449	0.0002 73	1 en 3,665	3091
PML01	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0.041 127	1 en 24	0.0003 10	1 en 3,224	3139
PML01	MSH5	SNV het	6	31725978	C	G	R188G	0.030 171	1 en 33	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3140
PML01	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0.043 373	1 en 23	0.0003 27	1 en 3,057	3141
PML02	PRRC2A	SNV het	6	31595926	C	T	P559S	0.007 481	1 en 134	6.54E- 05	1 en 15,280	3122
PML02	PRRC2A	SNV het	6	31603045	A	G	D1766G	0.034 995	1 en 29	6.54E- 05	1 en 15,280	3133
PML02	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0.041 127	1 en 24	0.0004 46	1 en 2,242	3139
PML02	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0.043 373	1 en 23	0.0004 46	1 en 2,242	3141
PML04	FAT4	SNV het	4	126237697	A	C	E44A	0.000 939	1 en 1,065	véase otra SNV het	véase otra SNV het	3079
PML04	FAT4	SNV het	4	126240968	A	T	E1134D	0.004 166	1 en 240	véase otra SNV het	véase otra SNV het	3090
PML04	FAT4	SNV het	4	126411179	C	T	P2642L	0	infinita	0	infinita	3102
PML05	C8A	SNV het	1	57372463	C	T	T407I	0.003 976	1 en 252	1.15E- 05	1 en 86,659	3011
PML05	C8A	SNV het	1	57373778	G	A	D458N	0.011 610	1 en 86	1.15E- 05	1 en 86,659	3012
PML05	MOGS	SNV het	2	74688884	G	A	R572W	0.006 223	1 en 161	0.0005 81	1 en 1,720	3041
PML05	MOGS	SNV het	2	74690378	C	T	D120N	0.373 681	1 en 3	0.0005 81	1 en 1,720	3045
PML05	CFTR	SNV het	7	117232086	G	A	G561D	0	infinita	0	infinita	3156
PML05	CFTR	SNV het	7	117246776	T	C	L925P	0	infinita	0	infinita	3158
PML05	ERCC6L2	SNV het	9	98678698	G	C	L202F	0.001 389	1 en 720	0.0001 15	1 en 8,675	3172
PML05	ERCC6L2	SNV het	9	98691137	T	C	V403A	0.331 883	1 en 3	0.0001 15	1 en 8,675	3173
PML09	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0.439 204	1 en 2	0.0021 16	1 en 473	3132

ES 2 989 209 T3

PML09	PRRC2A	SNV het	6	31605016	T	C	F2083S	0,019 275	1 en 52	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3137
PML09	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0,045 577	1 en 22	0,0002 20	1 en 4,553	3138
PML09	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0,041 127	1 en 24	0,0004 46	1 en 2,242	3139
PML09	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0,043 373	1 en 23	0,0004 46	1 en 2,242	3141
PML10	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0,490 241	1 en 2	0,0046 47	1 en 215	3086
PML10	FAT4	SNV het	4	126412106	C	G	S2951C	0,037 914	1 en 26	0,0046 47	1 en 215	3104
PML10	PRRC2A	SNV het	6	31597469	A	C	K701Q	0,000 186	1 en 5,385	1,62E- 06	1 en 615,476	3124
PML10	PRRC2A	SNV het	6	31603045	A	G	D1766G	0,034 995	1 en 29	1,62E- 06	1 en 615,476	3133
PML10	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0,041 127	1 en 24	0,0004 46	1 en 2,242	3139
PML10	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0,043 373	1 en 23	0,0004 46	1 en 2,242	3141
PML15	SMARCA L1	SNV het	2	217285060	C	G	P165A	0,002 972	1 en 337	1,58E- 05	1 en 63,333	3050
PML15	SMARCA L1	SNV het	2	217288388	G	C	E241Q	0,021 255	1 en 47	1,58E- 05	1 en 63,333	3052
PML15	TCN2	SNV het	22	31006882	T	G	L30R	0,000 691	1 en 1,447	6,93E- 06	1 en 144,401	3270
PML15	TCN2	SNV het	22	31018975	T	C	L349S	0,040 090	1 en 25	6,93E- 06	1 en 144,401	3272
PML16	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0,491 020	1 en 2	0,0051 73	1 en 193	3086
PML16	FAT4	SNV het	4	126241720	T	C	L1385S	0,042 138	1 en 24	0,0051 73	1 en 193	3092
PML16	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0,508 843	1 en 2	0,0001 43	1 en 6,979	3132
PML16	PRRC2A	SNV het	6	31604610	T	C	V2012A	0,001 126	1 en 888	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3135
PML16	PRRC2A	SNV het	6	31605016	T	C	F2083S	0,013 115	1 en 76	3,69E- 06	1 en 270,779	3137
PML16	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0,220 930	1 en 5	6,22E- 05	1 en 16,074	3138
PML19	MOGS	SNV het	2	74689335	G	T	D421E	0,000 817	1 en 1,223	7,83E- 05	1 en 12,779	3042
PML19	MOGS	SNV het	2	74690378	C	T	D120N	0,382 905	1 en 3	7,83E- 05	1 en 12,779	3045
PML20	PLD1	SNV het	3	171321023	C	T	V1024I	0,036 230	1 en 28	0,0003 05	1 en 3,276	3066
PML20	PLD1	SNV het	3	171455697	G	C	P49A	0,033 699	1 en 30	0,0003 05	1 en 3,276	3069
PML20	PRRC2A	SNV het	6	31595795	C	T	P515L	0,022 579	1 en 44	0,0012 47	1 en 802	3121
PML20	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0,220 930	1 en 5	0,0012 47	1 en 802	3138
PML21	PRRC2A	SNV het	6	31601735	G	A	R1563Q	0,087 118	1 en 11	0,0095 66	1 en 105	3131
PML21	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0,439 204	1 en 2	0,0095 66	1 en 105	3132
PML25	NBAS	SNV het	2	15432775	C	T	R1518H	0,009 143	1 en 109	0,0002 47	1 en 4,053	3033
PML25	NBAS	SNV het	2	15542352	C	T	R1004Q	0,107 957	1 en 9	0,0002 47	1 en 4,053	3035
PML27	LRRK2	SNV het	12	40657700	C	G	N299K	0,139 067	1 en 7	0,0048 47	1 en 206	3192
PML27	LRRK2	SNV het	12	40702911	G	A	R1398H	0,139 408	1 en 7	0,0048 47	1 en 206	3197

ES 2 989 209 T3

PML28	FAT4	SNV het	4	126239623	G	A	S686N	5.99E -05	1 en 16,684	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3085
PML28	FAT4	SNV het	4	126240255	A	G	I897V	3.00E -05	1 en 33,302	4.50E- 10	1 en 2,222,44 2,272	3087
PML28	FAT4	SNV het	4	126240390	A	G	I942V	3.00E -05	1 en 33,354	4.50E- 10	1 en 2,222,44 2,272	3089
PML30	MOGS	SNV het	2	74690371	C	T	R122H	0	infinita	0	infinita	3044
PML30	MOGS	SNV het	2	74690378	C	T	D120N	0.236 303	1 en 4	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3045
PML30	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0.041 127	1 en 24	0.0004 46	1 en 2,242	3139
PML30	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0.043 373	1 en 23	0.0004 46	1 en 2,242	3141
PML31	PRRC2A	SNV het	6	31593603	A	G	Y265C	0	infinita	0	infinita	3120
PML31	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0.220 930	1 en 5	véase otra SNV het	véase otra SNV het	3138
PML33	PRRC2A	SNV het	6	31600558	C	T	R1370C	3.16E -05	1 en 31,613	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3128
PML33	PRRC2A	SNV het	6	31600696	G	A	G1416S	0.024 081	1 en 42	1.90E- 07	1 en 5,251,20 4	3129
PML33	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0.439 204	1 en 2	3.47E- 06	1 en 287,912	3132
PML33	PRRC2A	SNV het	6	31604591	C	T	P2006S	0.282 199	1 en 4	2.23E- 06	1 en 448,095	3134
PML36	C8A	SNV het	1	57333311	C	A	A36E	0.002 695	1 en 371	0.0002 33	1 en 4,298	3010
PML36	C8A	SNV het	1	57378149	G	T	R485L	0.345 286	1 en 3	0.0002 33	1 en 4,298	3013
PML36	FAT4	SNV het	4	126238305	C	A	P247T	0.003 905	1 en 256	0.0004 79	1 en 2,086	3081
PML36	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.491 020	1 en 2	0.0004 79	1 en 2,086	3086
PML36	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0.136 473	1 en 7	0.0072 28	1 en 138	3139
PML36	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0.211 842	1 en 5	0.0072 28	1 en 138	3141
PML38	MASP2	SNV het	1	11090916	C	A	D371Y	0.306 713	1 en 3	0.0047 83	1 en 209	3002
PML38	MASP2	SNV het	1	11106666	T	C	D120G	0.062 380	1 en 16	0.0047 83	1 en 209	3005
PML38	PRRC2A	SNV het	6	31597451	G	A	A695T	0	infinita	0	infinita	3123
PML38	PRRC2A	SNV het	6	31600696	G	A	G1416S	0.024 081	1 en 42	véase otra SNV het	véase otra SNV het	3129
PML38	RLTPR	SNV het	16	67680806	G	A	V181M	0.090 170	1 en 11	0.0003 35	1 en 2,989	3223
PML38	RLTPR	SNV het	16	67685730	A	T	D821V	0.014 840	1 en 67	0.0003 35	1 en 2,989	3224
PML39	MASP2	SNV het	1	11094908	T	A	D355V	0.017 983	1 en 56	0.0009 74	1 en 1,027	3003
PML39	MASP2	SNV het	1	11106648	G	A	P126L	0.216 611	1 en 5	0.0009 74	1 en 1,027	3004

ES 2 989 209 T3

PML39	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0,491 020	1 en 2	0,0037 66	1 en 266	3086
PML39	FAT4	SNV het	4	126336851	G	A	V2245I	0,030 677	1 en 33	0,0037 66	1 en 266	3096
PML40	C8A	SNV het	1	57378149	G	T	R485L	0,161 223	1 en 6	6,97E- 06	1 en 143,528	3013
PML40	C8A	SNV het	1	57383295	G	A	G554D	0,000 173	1 en 5,785	6,97E- 06	1 en 143,528	3014
PML40	MSH5	SNV het	6	31709045	C	T	L85F	0,090 941	1 en 11	0,0022 40	1 en 446	3139
PML40	MSH5	SNV het	6	31729925	C	T	P108S	0,098 531	1 en 10	0,0022 40	1 en 446	3141
PML41	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0,508 843	1 en 2	0,0016 68	1 en 599	3132
PML41	PRRC2A	SNV het	6	31605016	T	C	F2083S	0,013 115	1 en 76	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3137
PML41	PRRC2A	SNV het	6	31605278	C	T	P2130L	0,220 930	1 en 5	0,0007 24	1 en 1,381	3138
PML41	TRAF3IP2	SNV het	6	111913058	G	A	R78W	0,014 991	1 en 67	0,0009 15	1 en 1,093	3144
PML41	TRAF3IP2	SNV het	6	111913262	C	T	D10N	0,244 114	1 en 4	0,0009 15	1 en 1,093	3145
PML43	PRRC2A	SNV het	6	31601735	G	A	R1563Q	0,087 118	1 en 11	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3131
PML43	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0,439 204	1 en 2	0,0095 66	1 en 105	3132
PML43	PRRC2A	SNV het	6	31604591	C	T	P2006S	0,282 199	1 en 4	0,0061 46	1 en 163	3134
PML43	LRRK2	SNV het	12	40657700	C	G	N299K	0,139 067	1 en 7	0,0048 47	1 en 206	3192
PML43	LRRK2	SNV het	12	40702911	G	A	R1398H	0,139 408	1 en 7	0,0048 47	1 en 206	3197
PML44	C8A	SNV het	1	57333311	C	A	A36E	0,015 385	1 en 65	0,0003 27	1 en 3,060	3010
PML44	C8A	SNV het	1	57378149	G	T	R485L	0,084 963	1 en 12	0,0003 27	1 en 3,060	3013
PML44	PLD1	SNV het	3	171379953	C	T	R708H	3,00E -05	1 en 33,309	véase otra SNV het	véase otra SNV het	3067
PML44	PLD1	SNV het	3	171431726	C	G	E290Q	0	infinita	0	infinita	3068
PML44	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0,490 241	1 en 2	0,0051 71	1 en 193	3086
PML44	FAT4	SNV het	4	126412154	G	A	R2967K	0,042 189	1 en 24	0,0051 71	1 en 193	3105
PML46	SAMD9	SNV het	7	92732769	T	C	D881G	0,037 350	1 en 27	0,0011 01	1 en 908	3151
PML46	SAMD9	SNV het	7	92733766	C	A	V549L	0,117 932	1 en 8	0,0011 01	1 en 908	3152
PML46	CFTR	SNV het	7	117230454	G	C	G515A	0,008 531	1 en 117	2,00E- 05	1 en 49,970	3155
PML46	CFTR	SNV het	7	117232223	C	T	R607C	0,009 383	1 en 107	2,00E- 05	1 en 49,970	3157
PML49	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0,490 241	1 en 2	0,0108 40	1 en 92	3086
PML49	FAT4	SNV het	4	126373570	C	T	S2098F	0,088 450	1 en 11	0,0108 40	1 en 92	3099
PML50	PRRC2A	SNV het	6	31601735	G	A	R1563Q	0,010 692	1 en 94	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3131
PML50	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0,508 843	1 en 2	0,0013 60	1 en 735	3132

ES 2 989 209 T3

PML50	PRRC2A	SNV het	6	31604591	C	T	P2006S	0.324 640	1 en 3	0.0008 68	1 en 1,152	3134
PML51	PRRC2A	SNV het	6	31600696	G	A	G1416S	0.024 081	1 en 42	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3129
PML51	PRRC2A	SNV het	6	31602967	G	A	R1740H	0.439 204	1 en 2	0.0026 44	1 en 378	3132
PML51	PRRC2A	SNV het	6	31604591	C	T	P2006S	0.282 199	1 en 4	0.0016 99	1 en 589	3134
PML55	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.490 241	1 en 2	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3086
PML55	FAT4	SNV het	4	126412106	C	G	S2951C	0.037 914	1 en 26	0.0046 47	1 en 215	3104
PML55	FAT4	SNV het	4	126412154	G	A	R2967K	0.042 189	1 en 24	0.0051 71	1 en 193	3105
PML55	SAMD9	SNV het	7	92732769	T	C	D881G	0.046 152	1 en 22	0.0021 09	1 en 474	3151
PML55	SAMD9	SNV het	7	92733766	C	A	V549L	0.182 832	1 en 5	0.0021 09	1 en 474	3152
PML56	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.490 241	1 en 2	0.0051 71	1 en 193	3086
PML56	FAT4	SNV het	4	126412154	G	A	R2967K	0.042 189	1 en 24	0.0051 71	1 en 193	3105
PML56	SAMD9	SNV het	7	92732769	T	C	D881G	0.046 152	1 en 22	0.0021 09	1 en 474	3151
PML56	SAMD9	SNV het	7	92733766	C	A	V549L	0.182 832	1 en 5	0.0021 09	1 en 474	3152
PML57	ITSN1	SNV het	21	35122475	C	T	P125L	3.04E -05	1 en 32,871	1.01E- 06	1 en 987,921	3256
PML57	ITSN1	SNV het	21	35239562	A	G	K102R	0.133 092	1 en 8	1.01E- 06	1 en 987,921	3257
PML58	MASP2	SNV het	1	11090916	C	A	D371Y	0.359 923	1 en 3	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3002
PML58	MASP2	SNV het	1	11106648	G	A	P126L	0.216 611	1 en 5	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3004
PML58	MASP2	SNV het	1	11106673	G	A	R118C	0	infinita	0	infinita	3006
PML58	SMARCA L1	SNV het	2	217285104	C	G	S179R	0.148 576	1 en 7	0.0048 48	1 en 206	3051
PML58	SMARCA L1	SNV het	2	217288388	G	C	E241Q	0.130 527	1 en 8	0.0048 48	1 en 206	3052
PML58	FAT4	SNV het	4	126238090	G	T	R175L	0.001 241	1 en 806	0.0001 52	1 en 6,565	3080
PML58	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.491 020	1 en 2	0.0001 52	1 en 6,565	3086
PML59	MOGS	SNV het	2	74688563	C	T	G679S	0.091 076	1 en 11	0.0087 18	1 en 115	3040
PML59	MOGS	SNV het	2	74690378	C	T	D120N	0.382 905	1 en 3	0.0087 18	1 en 115	3045
PML59	PEPD	SNV het	19	33968991	T	A	E106V	0.096 099	1 en 10	0.0017 47	1 en 572	3246
PML59	PEPD	SNV het	19	33980963	G	A	R148C	0.072 732	1 en 14	0.0017 47	1 en 572	3247
PML60	FAT4	SNV het	4	126239241	G	A	V559I	0	infinita	0	infinita	3082
PML60	FAT4	SNV het	4	126411493	C	T	P2747S	0	infinita	0	infinita	3103
PML61	C8A	SNV het	1	57372463	C	T	T407I	0.087 199	1 en 11	0.0075 27	1 en 133	3011
PML61	C8A	SNV het	1	57378149	G	T	R485L	0.345 286	1 en 3	0.0075 27	1 en 133	3013

PML63	C8A	SNV het	1	57372463	C	T	T407I	0.087 199	1 en 11	0.0075 27	1 en 133	3011
PML63	C8A	SNV het	1	57378149	G	T	R485L	0.345 286	1 en 3	0.0075 27	1 en 133	3013
PML63	PLD1	SNV het	3	171321023	C	T	V1024I	0.036 230	1 en 28	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3066
PML63	PLD1	SNV het	3	171455697	G	C	P49A	0.033 699	1 en 30	0.0003 05	1 en 3,276	3069
PML63	PLD1	SNV het	3	171455739	A	G	F35L	0.011 729	1 en 85	0.0001 06	1 en 9,413	3070
PML63	PEPD	SNV het	19	33892731	A	G	I118T	0.042 743	1 en 23	véanse otras SNV het	véanse otras SNV het	3245
PML63	PEPD	SNV het	19	33968991	T	A	E106V	0.096 099	1 en 10	0.0010 27	1 en 974	3246
PML63	PEPD	SNV het	19	33980963	G	A	R148C	0.072 732	1 en 14	0.0007 77	1 en 1,287	3247
PML64	FAT4	SNV het	4	126239986	C	T	A807V	0.491 020	1 en 2	0.0017 00	1 en 588	3086
PML64	FAT4	SNV het	4	126373570	C	T	S2098F	0.013 846	1 en 72	0.0017 00	1 en 588	3099
PML72	EGF	SNV het	4	110866260	G	C	D257H	0.042 672	1 en 23	0.0004 80	1 en 2,084	3075
PML72	EGF	SNV het	4	110897252	C	G	S596R	0.044 974	1 en 22	0.0004 80	1 en 2,084	3076

La Tabla 36 enumera la o las posibles causas de PML en el estudio, las SNV het comp posibles no escalonadas para genes en la Tabla 31 con frecuencia $\leq 1/100$.

Tabla 37: Genes de carga génica (mismos criterios que en la Tabla 13)

Símbolo del gen de RefSeq	Casos de PML promedio	Casos de ExAC promedio	Muestras de ExAC promedio	FET promedio	FET promedio corr (270)	OR promedio	Etnia	Superposición de etnias
ORC4	8	247	33171	1.51E-09	4.08E-07	29.62	EUR	
PRRC2A	17	729	30571	1.54E-08	4.17E-06	27.58	EUR	EUR + AFR
PINK1	7	315	24054	1.79E-06	4.82E-04	14.26	EUR	
FAT4	23	6454	32974	2.16E-05	5.84E-03	4.64	EUR	EUR + AFR
LRRK2	9	1431	32539	7.96E-05	2.15E-02	6.41	EUR	
PLD1	12	257	5158	5.87E-11	1.58E-08	25.43	AFR	
PRRC2A	8	52	4536	3.27E-08	8.83E-06	57.80	AFR	EUR + AFR
FAT4	16	1259	4867	5.64E-06	1.52E-03	9.14	AFR	EUR + AFR
CTC1	6	159	4730	5.64E-05	1.52E-02	11.50	AFR	

La Tabla 37 enumera los genes en la Tabla 31 por lo que se encontró que la carga total de variantes dañinas (heterocigotas) era estadísticamente mayor en los casos de PML que en los controles de ExAC. Como se observó en el análisis de la carga génica realizado en el conjunto original de 435 genes, solo la categoría de variantes dañinas heterocigotas produjo genes significativos para el nuevo conjunto de 270 genes de desregulación inmunitaria.

5

Tabla 38: Las SNV de nivel 1 de carga variante (mismos criterios que en la Tabla 14)

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	EUR de ExAC	AFR de ExAC	LAT de ExAC	OR de PML EUR	FET de PML EUR	OR de PML AFR	FET de PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
CFHR3	crm1:196759282, C>T	hom	3	3	0	57/28,802	41/2,986	16/4,514	36.90	0.000107	11.97	0.003235	29.76	1.250E-07
FAT4	crm4:126412634, C>G	het	0	4	0	76/33,339	176/5,194	19/5,784	NA	NA	6.71	0.005182	9.85	0.000959
PLAU	crm10:75673748, A>C	hom	0	3	0	0/33,321	141/5,198	0/5,780	NA	NA	5.98	0.019009	14.02	0.001563
MDC1	crm6:30675830, T>A	het	1	4	1	711/31,685	118/4,585	148/5,730	1.01	1.000000	8.91	0.001977	3.94	0.005909
MDC1	crm6:30680721, G>A	hct	1	4	1	712/31,652	125/4,581	148/5,730	1.01	1.000000	8.39	0.002435	3.90	0.006166
RAB5B	crm2:56385915, GGA>G	het	0	3	0	189/33,331	26/5,198	35/5,779	NA	NA	33.15	0.000192	7.89	0.007567
CCBE1	crm8:57103126, G>A	het	2	3	0	768/33,368	21/5,201	83/5,789	2.02	0.269436	41.11	0.000107	3.84	0.012489
PLD1	crm3:171321023, C>T	het	0	3	0	101/33,301	188/5,189	20/5,742	NA	NA	4.43	0.039674	6.36	0.013380
MYSM1	crm1:59131311, G>T	het	16	7	0	7,209/33,225	1,248/4,889	645/5,765	2.06	0.026498	1.46	0.451989	1.87	0.017528
TCN2	crm22:31008867, T>C	het	6	0	0	1,216/33,109	41/5,144	69/5,776	4.14	0.005279	NA	NA	3.02	0.019108
MOGS	crm2:74690378, C>T	het	17	10	1	7,884/33,364	1,877/4,902	2,161/5,783	2.03	0.031024	1.47	0.378471	1.80	0.021224
WRAP53	crm17:7592168, C>G	het	15	8	2	6,828/33,192	1,712/5,136	1,880/5,783	2.00	0.037960	1.23	0.647415	1.80	0.023425
MOGS	crm2:74690039, G>A	het	17	9	1	8,286/33,133	1,610/4,889	2,178/5,776	1.89	0.053205	1.53	0.356038	1.65	0.044663
OAS2	crm12:11344828, A>G	het	26	8	1	14,781/33,329	560/5,190	1,544/5,784	1.81	0.067220	5.09	0.001060	1.62	0.048285
TMC8	crm17:76130947, G>T	het	7	9	0	5,032/33,022	848/5,148	492/5,758	1.05	0.834739	3.80	0.004015	1.75	0.059738
NBAS	crm2:15674686, T>C	hom	25	8	2	15,155/33,366	406/5,202	1,556/5,786	1.58	0.132924	7.27	0.000118	1.59	0.064503
NBAS	crm2:15607842, T>C	hom	25	7	2	15,009/32,894	221/5,133	1,491/5,637	1.57	0.172287	11.11	2.070E-05	1.52	0.085087
SERPINA1	crm14:94847262, T>A	het	6	1	0	1,942/33,369	81/5,203	253/5,789	2.56	0.041248	3.16	0.283151	2.05	0.092465
FAT4	crm4:126412154, G>A	het	5	0	0	1,407/33,350	99/5,192	112/5,785	2.91	0.037262	NA	NA	2.03	0.112929
NCF4	crm22:37271882, T>C	het	17	5	0	9,101/33,366	522/5,202	1,402/5,788	1.68	0.092908	2.80	0.053500	1.39	0.213191
MMP9	crm20:44640959, G>A	hom	18	5	0	10,856/32,887	329/4,800	410/5,748	1.40	0.265273	4.25	0.012513	1.34	0.278668
CTC1	crm17:8138569, C>G	het	0	4	0	1,235/32,722	42/4,721	92/5,747	NA	NA	26.21	4.110E-05	1.85	0.286669
OAS1	crm12:11335723, G>C	het	22	6	3	14,796/33,345	648/5,201	1,548/5,784	1.25	0.452928	2.81	0.039148	1.28	0.325931
OAS1	crm12:11335720, G>A	het	22	6	3	14,788/33,270	648/5,201	1,548/5,780	1.25	0.544210	2.81	0.039148	1.28	0.326337
CD5	crm1:60893235, C>T	hom	15	10	0	9,028/33,233	1,386/5,189	3,098/5,770	1.39	0.310432	2.49	0.044954	1.26	0.364341
OAS1	crm12:11335744, G>A	het	22	6	3	13,136/28,065	594/4,740	1,355/4,892	1.14	0.762822	2.79	0.040180	1.19	0.466504
C7	crm5:40964852, A>C	het	16	9	0	12,068/33,346	552/4,899	1,966/5,755	1.01	1.000000	5.91	0.000253	1.12	0.703241
SRP54	crm14:35497285, T>C	het	14	5	0	9,945/33,265	391/5,189	887/5,776	1.09	0.744651	3.83	0.018196	1.10	0.783330
NLRP2	crm19:55494157, G>A	het	9	0	0	2,739/33,004	1,241/5,094	1,774/5,706	2.84	0.009214	NA	NA	0.98	1.000000

ES 2 989 209 T3

La Tabla 38 enumera el nivel superior de variantes que se encontraron significativas sobre la base del análisis de carga de variantes para los genes en la Tabla 31.

Tabla 39: Las SNV de nivel 2 de carga variante (mismos criterios que en la Tabla 15)

Símbolo del gen de RefSeq	Variante (hg19)	Genotipo	PML EUR 44	PML AFR 21	PML LAT 5	EUR de EXAC	AFR de EXAC	LAT de EXAC	OR de PML EUR	FET de PML EUR	OR de PML AFR	FET de PML AFR	OR TODA PML	FET TODA PML
CLPB	crm11: 72145307, C>G	het	0	2	1	5/32,307	27/4,744	1/5,748	NA	NA	18.39	0.006992	58.03	2.860E-05
NOD1	crm7: 30491421, G>T	het	0	2	0	3/33,152	1/5,131	1/5,782	NA	NA	540.00	4.740E-05	259.18	5.180E-05
MDC1	crm6: 30673403, A>G	hct	2	1	0	32/32,318	7/4,973	7/5,692	48.04	0.000986	35.47	0.033172	41.79	7.190E-05
PLAUR	crm19: 44153248, T>C	het	4	0	0	295/33,361	8/5,200	41/5,787	11.21	0.000644	NA	NA	7.75	0.002261
PLEKHM1	crm17: 43555253, A>G	hom	4	1	1	735/30,909	8/4,484	52/5,406	4.11	0.020571	27.98	0.041216	4.72	0.002518
TFPI	crm2: 188349523, A>G	het	0	2	0	2/32,880	63/5,103	2/5,620	NA	NA	8.42	0.028496	19.11	0.005543
C8B	crm1: 57409459, C>A	hct	2	2	0	408/33,367	18/5,203	31/5,788	3.85	0.101548	30.32	0.002800	5.82	0.006119
FAT4	crm4: 126241248, C>G	het	2	0	0	74/33,236	3/4,867	7/5,779	21.34	0.004576	NA	NA	15.34	0.008383
C9	crm5: 39311336, A>T	het	2	0	0	85/33,334	4/5,201	5/5,770	18.63	0.005917	NA	NA	13.83	0.010166
TMC8	crm17: 76129619, C>T	het	2	0	0	115/33,116	2/5,174	3/5,778	13.67	0.010601	NA	NA	10.77	0.016190
EGF	crm4: 110929301, T>C	het	2	0	0	109/33,340	2/5,201	10/5,739	14.52	0.009462	NA	NA	10.73	0.016294
ATG7	crm3: 11402163, G>A	het	0	2	0	48/33,370	47/5,203	27/5,789	NA	NA	11.55	0.016157	10.67	0.016487
ACD	crm16: 67694044, C>T	het	2	0	0	111/31,250	10/4,297	7/5,689	13.36	0.011075	NA	NA	9.45	0.020647
ICAM1	crm19: 10395141, G>A	het	2	0	0	146/32,810	0/4,915	14/5,732	10.65	0.016849	NA	NA	7.96	0.028184
ATG5	crm6: 106740989, T>C	het	3	0	0	404/33,200	6/5,111	22/5,751	5.94	0.016651	NA	NA	4.52	0.032035
NCF2	crm1: 183532364, T>A	het	3	0	0	390/33,366	13/5,203	48/5,787	6.19	0.014980	NA	NA	4.36	0.035082
MCM5	crm22: 35806756, G>A	het	3	0	0	405/33,370	14/5,203	64/5,789	5.96	0.016535	NA	NA	4.07	0.041554
EGF	crm4: 110865044, G>C	het	2	0	1	20/33,364	506/5,202	25/5,787	79.39	0.000385	NA	NA	3.56	0.057209
EGF	crm4: 110864533,	het	2	0	1	22/33,276	549/5,149	29/5,777	71.98	0.000462	NA	NA	3.25	0.070527

	C>T													
FAT4	crm4: 126238090, G>T	het	0	2	0	266/ 33,051	6/ 4,835	19/ 5,744	NA	NA	84.72	0.000491	4.38	0.08039 9
EGF	crm4: 110932508, C>A	het	2	0	0	13/ 33,325	261/ 5,185	22/ 5,767	122.02	0.000176	NA	NA	4.37	0.08070 7
PRRC2A	crm6: 31605016, T>C	het	1	2	0	610/ 31,648	60/ 4,575	102/ 5,730	1.18	0.580000	7.92	0.031896	2.39	0.13914 3
SAMD9	crm7: 92733766, C>A	hom	0	2	0	371/ 33,364	87/ 5,111	30/ 5,783	NA	NA	6.08	0.050453	2.64	0.18129 2
RNF125	crm18: 29645930, A>T	het	2	0	0	152/ 33,368	324/ 5,203	44/ 5,789	10.41	0.017592	NA	NA	2.48	0.19884 8

La Tabla 39 enumera el segundo nivel de variantes consideradas significativas sobre la base del análisis de carga de variantes para los genes en la Tabla 31.

5 Tabla 40: Resumen del subconjunto de genes que albergan variantes de interés en los 70 casos de PML (de las Tablas 34 - 39)

Símbolo del gen de RefSeq	Soluciones a nivel de caso total de las Tablas 34 - 36	Frecuencia de SNV de la Tabla 34 (het, hom, het comp) <= 1/1,000	Frecuencia de SNV de la Tabla 35 (het, hom, het comp) <= 1/100 a > 1/1,000	Frecuencia de SNV no escalonada de la Tabla 36 (het comp) <= 1/100	Carga de genes Tabla 37	Carga de variantes de la Tabla 38, casos de PML >= 5 EUR y/o 3 AFR	Carga de variantes de la Tabla 39, casos de PML 2-4 EUR y/o 2 AFR
ACD	1		1 AFR				EUR
ADGRL2	4	2 AFR	1 AFR, 1 EUR				
AIRE	3	1 EUR	2 AFR				
ATG5	0						EUR
ATG7	3	3 EUR					AFR
BLK	6	1 EUR	5 EUR				
BRD4	1	1 EUR					
C3	1		1 EUR				
C7	1	1 EUR				EUR, AFR	
C8A	7		1 EUR	3 AFR, 1EUR, 2 LAT			
C8B	1		1 AFR				EUR, AFR
C9	0						EUR
CAMLG	1	1 AFR					
CCBE1	0					EUR, AFR	
CCZ1	1		1 AFR				
CD22	1		1 AFR				
CD36	1		1 AFR				
CD37	1	1 AFR					
CD5	1	1 EUR					
CD72	1		1LAT				
CFH	1		1 AFR				

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Soluciones a nivel de caso total de las Tablas 34 - 36	Frecuencia de SNV de la Tabla 34 (het, hom, het comp) <= 1/1,000	Frecuencia de SNV de la Tabla 35 (het, hom, het comp) <= 1/100 a > 1/1,000	Frecuencia de SNV no escalonada de la Tabla 36 (het comp) <= 1/100	Carga de genes Tabla 37	Carga de variantes de la Tabla 38, casos de PML >= 5 EUR y/o 3 AFR	Carga de variantes de la Tabla 39, casos de PML 2-4 EUR y/o 2 AFR
CFHR1	1	1LAT					
CFHR2	2		1 AFR, 1 LAT				
CFHR3	0					EUR, AFR	
CFHR4	1		1 AFR				
CFHR5	1	1 AFR					
CFTR	3			1 EUR, 2 LAT			
CHD2	1		1 AFR				
CLEC16A	2	1 EUR	1 AFR				
CLPB	0						EUR, AFR
COPA	1	1LAT					
CTC1	0				AFR	AFR	
DNAJC21	1			1 EUR			
EGF	1			1 AFR			EUR, LAT
ERCC6L2	1			1LAT			
FAT4	23	3 AFR, 4 EUR	4 AFR, 2 EUR	5 AFR, 9 EUR	EUR, AFR	EUR, AFR	EUR, AFR
FCER2	1		1 AFR				
HERC5	1		1 AFR				
HERC6	1		1 AFR				
ICAM1	1		1 AFR				EUR
IFI3 5	1		1 AFR				
IFIT1	1	1 EUR					
IFIT3	1	1 AFR					
IL4	1	1 EUR					
ITSN1	1	1 EUR		1 EUR			
KMT2D	6	1 AFR, 4 EUR	1 EUR				
KRAS	2	2 EUR					
LRRK2	8	1 AFR, 1 EUR	1 AFR, 3 EUR	3 EUR	EUR		
MASP2	7	2 AFR	1 AFR, 2 EUR	2 AFR, 1 EUR			
MBL2	2	1LAT	1 EUR				
MCM5	0						EUR
MDC1	0					AFR, EUR, LAT	EUR, AFR
NMF2	3	2 AFR	1 EUR				
MLH1	3	1 AFR, 1 EUR	1LAT				

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Soluciones a nivel de caso total de las Tablas 34 - 36	Frecuencia de SNV de la Tabla 34 (het, hom, het comp) <= 1/1,000	Frecuencia de SNV de la Tabla 35 (het, hom, het comp) <= 1/100 a > 1/1,000	Frecuencia de SNV no escalonada de la Tabla 36 (het comp) <= 1/100	Carga de genes Tabla 37	Carga de variantes de la Tabla 38, casos de PML >= 5 EUR y/o 3 AFR	Carga de variantes de la Tabla 39, casos de PML 2-4 EUR y/o 2 AFR
MMP9	2		1 AFR, 1 EUR			EUR, AFR	
MOGS	5		1 AFR	2 AFR, 1 EUR, 1 LAT		AFR, EUR, LAT	
MON1A	1	1 EUR					
MON1B	1		1LAT				
MSH2	2	1 EUR, 1 LAT					
MSH5	9		1 EUR	1 AFR, 6 EUR, 1 LAT			
MX1	8	2 AFR, 4 EUR	1 EUR, 1 LAT				
MX2	1		1LAT				
MYSM1	0					EUR, AFR	
NBAS	2	1 EUR		1 EUR		AFR, EUR, LAT	
NCF1	1	1 EUR					
NCF2	0						EUR
NCF4	0					EUR, AFR	
NFAT5	1		1 EUR				
NLRP2	0					EUR	
NLRX1	4	1 EUR	1 AFR, 2 LAT				
NOD1	2		2 LAT				AFR
OAS1	0					AFR, EUR, LAT	
OAS2	0					AFR, EUR, LAT	
OAS3	2	2 EUR					
ORC4	0				EUR		
PARN	1	1 EUR					
PEPD	2			2 AFR			
PINK 1	0				EUR		
PLAU	2		2 AFR			AFR	
PLAUR	0						EUR
PLCG1	1	1 AFR					
PLD1	3	1 AFR		2 AFR, 1 EUR	AFR	AFR	
PLEKHM1	0						AFR, EUR, LAT
PLK1	2		1 AFR, 1 EUR				
PLXNB1	3	1 AFR, 2 EUR					

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Soluciones a nivel de caso total de las Tablas 34 - 36	Frecuencia de SNV de la Tabla 34 (het, hom, het comp) <= 1/1,000	Frecuencia de SNV de la Tabla 35 (het, hom, het comp) <= 1/100 a > 1/1,000	Frecuencia de SNV no escalonada de la Tabla 36 (het comp) <= 1/100	Carga de genes Tabla 37	Carga de variantes de la Tabla 38, casos de PML >= 5 EUR y/o 3 AFR	Carga de variantes de la Tabla 39, casos de PML 2-4 EUR y/o 2 AFR
PRRC2A	22	2 AFR, 6 EUR, 1 LAT	2 AFR, 4 EUR, 1 LAT	5 AFR, 10 EUR	EUR, AFR		EUR, AFR
RAB5A	1	1 EUR					
RAB5B	1		1 AFR			AFR	
RAD50	1		1 EUR				
RANBP2	4	1 EUR	1 AFR, 2 EUR				
RELA	1	1 EUR					
RLTPR	1			1 EUR			
RNF125	3	1 AFR	2 EUR				EUR
RPSA	1	1 EUR					
RSAD2	1	1 EUR					
SAMD9	3			2 EUR, 1 LAT			AFR
SAMD9L	2	1 AFR	1 AFR				
SERPINA1	0					EUR, AFR	
SERPINB2	1		1 EUR				
SMARCAL1	2			1 AFR, 1 LAT			
SMURF 2	1	1 AFR					
SRP54	0					EUR, AFR	
TBC1D17	1	1 LAT					
TCN2	1			1LAT		EUR	
TEK	3	1 EUR	1 EUR, 1 LAT				
TFPI	0						AFR
TMC8	0					EUR, AFR	EUR
TP53AIP1	1	1 EUR					
TRAF3IP2	1			1 AFR			
USB1	1		1 EUR				
USP3	1	1 EUR					
VEGFA	1	1 EUR					
WASHC5	2	1 EUR	1 EUR				
WRAP53	0					AFR, EUR, LAT	
XAF1	1	1 AFR					

La Tabla 40 enumera un resumen del subconjunto de 270 genes que albergan variantes de interés en los 70 casos de PML.

Ejemplo 23 - Análisis de la interacción proteína-proteína

Este ejemplo contiene el análisis de las interacciones proteína-proteína (p. ej., análisis de vía) para los dos conjuntos de genes candidatos de PML: PML-435 (Tablas 6, 25A y 25B) y PML-270 (Tabla 31).

Se generó una lista integrada de los principales genes de PML candidatos a partir de los tres métodos de análisis utilizados en este documento: 1) enfoque de resolución de casos (p. ej., Tablas 7-9 y 34-36); 2) análisis de carga genética (p. ej., tablas 13 y 37); y 3) análisis de carga variante para los principales hallazgos (p. ej., nivel 1, Tablas 14 y 38) y hallazgos de segundo nivel (por ejemplo, nivel 2, Tablas 15 y 39). Se aplicó una métrica de puntuación de genes (véase Tabla 42 para los resultados) de la siguiente manera: 1) resolución de casos, se sumó para cada gen el número total de casos únicos de PML potencialmente resueltos, 2) carga genética, se informa el número de etnias que se encontró que eran significativas para un gen determinado (p. ej., si los casos de AFR y EUR fueron significativos en sus respectivos análisis, entonces el número informado es 2), 3) carga de variantes (nivel 1 o nivel 2), se informa el número de etnias que resultaron ser significativas para una variante dada, y 4) puntuación total del gen, la suma de las etapas 1-3 (resolución de casos, carga de genes y carga de variantes) se sumaron para obtener la puntuación total de un gen determinado en el que un número más alto es un gen candidato más fuerte (por ejemplo, FAT4 fue el gen de mayor puntuación con una puntuación total de genes de 29). Se encontró que un total de 255 genes (derivados de las Tablas 6, 25A, 25B y 31) tenían variantes de interés en el conjunto de 70 casos de PML para los que se obtuvieron datos de WES y de CGH matriz. Se estableció una puntuación de genes de >3 como punto de corte para el análisis de vías, lo que arrojó los 74 genes que se informan en la Tabla 42.

El análisis de vía se realizó en el conjunto de 74 genes informados en la Tabla 42 usando el recurso de la base de datos de String (Szklarczyk D et al., 2017, PMID 27924014). Se utilizaron configuraciones predeterminadas excepto para la "puntuación de interacción mínima requerida", que se estableció en "confianza alta" (la configuración predeterminada es "confianza media").

El análisis de la base de datos de String arrojó tres redes de interacción principales:

- 1) Red de 24 genes (el resultado se representa en la Figura 14 y se anota en Tabla 42): BLK, CARD11, CFTR, EGF, IFIH1, ITSN2, MAVS, MMP9, MX1, NFKB1, NLRX1, NOD1, NOD2, OAS1, OAS2, PIK3CD, PLAU, PLCG2, RNF125, SAMD9, TEK, TICAM1, TLR4, ZAP70;
- 2) red de 13 genes: ATM, ATR, BLM, DCLRE1C, LRRK2, MDC1, MLH1, MSH5, POLE, PRKDC, RANBP2, RNF168, RTEL1; y
- 3) red de 3 genes: C7, C8A, C8B.

Tabla 42 Análisis de las interacciones proteína-proteína

Símbolo del gen de RefSeq	Fuente del gen (Tabla)	Resolución de casos	Carga genética	Nivel 1 de carga variante	Nivel 2 de carga variante	Puntuación total de genes	Red de 24 genes	GO:0002250	GO:0045087	GO:0006955	GO:0002252	GO:0002253	GO:0042113	GO:0032479	GO:0030217	GO:0006958	
ADGRL2	31	4				4											
AIRE	31	3				3											
AP3B1	6	5	1			6											
ATG7	31	3			1	4					X						
ATM	6	8			2	10							X				
ATR	6	3			1	4											
BLK	31	6				6	X		X	X		X				X	
BLM	6	2			1	3										X	

30

ES 2 989 209 T3

C7	31	1	2		3		X	X	X	X	X					X
C8A	31	7			7		X	X	X	X	X					X
C8B	31	1		2	3		X	X	X	X	X					X
CARD11	6	3			3	X		X	X		X					X
CFTR	31	3			3	X										
CHD7	6	4	1	1	6											X
DCLRE1 C	6	10			10								X			
DOCK8	25A, 25B	11		2	13											
EGF	31	1		2	3	X		X	X							
LPG5	6	12	1		13											
FAT4	31	23	2	2	2	29										
GFI1	6	4		2	6											
HIVEP1	6	6	1		7											
HIVEP2	6	2		2	4											
HIVEP3	6		3		3											
IDO2	6	5			5											
IFIH1	6	3	3		6	X		X	X	X	X			X		
IGLL1	6		3	2	5				X							
ITSN2	6	2		2	4	X										
KMT2D	31	6			6											
LRBA	6	1	1	2	4											
LRRK2	31	8	1		9											
LYST	6	4	1	1	6		X	X								
MASP2	31	7			7		X	X	X	X	X					X
MAVS	6		2	2	4	X		X	X	X	X			X		
MDC1	31		3	2	5											
MFN2	31	3			3											
MLH1	31	3			3		X		X	X			X			
MMP9	31	2	2		4	X										
MOGS	31	5	3		8											
MSH5	31	9			9											
MX1	31	8			8	X		X	X	X						
NBAS	31	2	3		5											
NFKB1	6	3			3	X		X	X		X			X		
NLRX1	31	4			4	X		X	X							
NOD1	31	2		1	3	X		X	X		X					
NOD2	6	6		1	7	X	X		X	X	X					
OAS1	31		3		3	X		X	X	X						
OAS2	31		3		3	X		X	X	X						
PIK3CD	6	4	1		5	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PKHD1	6	11			11											
PLAU	31	2	1		3	X										
PLCG2	6	5	2	2	9	X		X				X		X		
PLD1	31	3	1	1	5											
PLEKHM I	31			3	3											
PLXNB1	31	3			3											
POLE	6	7	2		9											
PRKDC	6	4			4			X	X				X	X	X	
PRRC2A	31	22	2	2	26											
RAG1	25A, 25B	4			4		X						X			X
RANBP2	31	4			4											
RBFOX1	6	2		1	3											
RNF125	31	3		1	4	X		X	X					X		
RNF168	6	5			5		X		X	X			X			
RTEL1	6	2		1	3											
SAMD9	31	3		1	4	X										

SHARPI N	6	2	1	2	1	6									
SKIV2L	6	3				3									
STXBP2	6	3			1	4			X	X					
TEK	31	3				3	X								
TICAM1	6	2			1	3	X	X	X	X	X	X	X		
TLR4	6	9				9	X	X	X	X	X	X	X		
TNFRSF 11A	6	10				10		X		X					
TRPM2	6	5				5									
WRAP53	31			3		3									
ZAP70	6	3				3	X	X	X	X		X	X		

5 La Tabla 42 contiene los resultados de puntuación de genes, los genes que se encuentran en la red de 24 genes, además de las 5 principales vías de ontología génica (GO) "Proceso biológico" (basadas en los valores de "tasa de descubrimiento falso" informadas en la salida de la base de datos de String) y las vías GO adicionales representativas de interés. Los encabezados de columna y los resultados de GO se informan a continuación:

- 10 Símbolo del gen de RefSeq, informa los genes de las Tablas 6, 25A, 25B y 31 que tenían una "Puntuación total de genes" ≥ 3 .
- La fuente de genes, informa la o las tablas fuente originales de genes de desregulación inmunitaria.
- 15 La resolución de casos, informa el número total de casos únicos de PML que se resuelven potencialmente mediante el enfoque de resolución de casos (descrito en este documento para las Tablas 7-9 y 34-36).
- La carga génica, informa el número de etnias (AFR, EUR y/o LAT) que se encontraron con el método de carga génica (descrita en el presente documento para Tablas 13 y 37).
- El nivel 1 de carga variante, informa el número de etnias (AFR, EUR y/o LAT) que se encontraron con el método de carga variante (descrito en el presente documento para las Tablas 14 y 38).
- 15 El nivel 2 de carga variante, informa la cantidad de etnias (AFR, EUR y/o LAT) que se encontraron con el método de carga variante (descrito en el presente documento para las Tablas 15 y 39).
- La puntuación génica total, informa la suma de las entradas de resolución de casos, carga genica, nivel 1 de carga variante y nivel 2 de carga variante (descritas en este documento), en las que solo se incluyeron genes con una puntuación ≥ 3 .
- 20 La red de 24 genes, identifica los genes (etiquetados con una X) que se encuentran en la red más grande del análisis de la base de datos de String (descrito en este documento), véase la Figura 14 para ver una representación gráfica.
- 25 Los siguientes 9 encabezados de columna enumeran los números de identificación GO de "ID de la vía" e identifican los genes (marcados con una X) que se encontraron en cada vía del conjunto total de 74 genes en la Tabla 42. También se incluye a continuación la "descripción de la vía" GO, el "recuento en el conjunto de genes" (número de genes de la Tabla 42), y la "tasa de descubrimiento falso" (valor de asociación):

- 30 GO:0002250, respuesta inmune adaptativa, 13 genes, $1.12e-10$
- GO:0045087, respuesta inmune innata, 23 genes, $1.35e-10$
- GO:0006955, respuesta inmune, 26 genes, $1.54e-10$
- GO:0002252, proceso efector inmune, 16 genes, $2.70e-09$
- GO:0002253, activación de la respuesta inmune, 16 genes, $2.70e-09$
- GO:0042113, activación de células B, 9 genes, $5.24e-07$
- 35 GO:0032479, regulación de la producción de interferón tipo I, 8 genes, $3.70e-06$
- GO:0030217, diferenciación de células T, 7 genes, $6.65e-05$
- GO:0006958, activación del complemento, vía clásica, 4 genes, $6.10e-04$

Ejemplo 24 - Análisis de variantes nocivas/protectoras

40 Los datos de WES sobre los 70 casos de PML también se analizaron en busca de variantes que ocurren a una tasa estadísticamente significativa entre los 705 genes totales (435 del análisis original y 270 del segundo análisis) que se han identificado en el presente documento como desempeñando un papel en la desregulación inmunitaria. En este análisis, "estadísticamente significativo" puede tener un valor P de FET, después de la corrección de Bonferroni, de $P < 4.95E^{-6}$. Los criterios de inclusión incluyeron cualquier SNV que mostrara significancia estadística en uno o más grupos étnicos (europeo, africano o latino) o en todos los grupos.

45 de estas variantes pueden ocurrir con alta frecuencia entre los 70 casos de PML. Algunas de estas variantes pueden ocurrir en pacientes con HIV, MS u otras enfermedades como las descritas en este documento, o cualquier combinación de las mismas. La observación de estas variantes en los 70 casos de PML sugiere que puede haber un vínculo entre estas variantes y la PML. La Tabla 43 enumera variantes perjudiciales estadísticamente significativas (como la variante 18-60052034-AC, SEQ ID NO. 1287), observadas en los 70 casos de PML con datos de WES. La Tabla 44 enumera variantes protectoras estadísticamente significativas observadas en los 70 casos de PML con datos de WES. Encabezados de columna: Variante; Gen; PML total;

50

Etnias; Enfermedades; Valores P de FET: EUR; Valores P de FET: AFR; Valores P de FET: LAT; Valores P de FET: TODOS; Relaciones de probabilidades: EUR; Relaciones de probabilidades: AFR; Relaciones de probabilidades: LAT; Relaciones de probabilidades: TODAS.

Tabla 43: Resumen de variantes perjudiciales estadísticamente significativas que se han observado en los 70 casos de PML con datos de WES

Variante	Gen	PML Total	Elinias	Enfermedad	Valores P de FET				Relaciones de probabilidades			
					EUR	AFR	LAT	Todo	EUR	AFR	LAT	Todo
1-154600405-T-C	ADAR	69	3	3	1.2E-28	2.3E-34	7.0E-09	1.4E-53	165.6	Inf	Inf	359.5
1-154600394-T-C	ADAR	4	2	1	2.4E-02	1.2E-07	1.0E+00	1.4E-09	45.1	Inf	0.0	352.0
1-154600411-A-C	ADAR	65	3	3	1.7E-29	1.0E-35	9.7E-08	4.7E-53	72.3	1510.3	344.0	93.3
1-33476387-C-T	AK2	70	3	3	1.6E-16	3.5E-07	8.4E-03	7.4E-26	Inf	Inf	Inf	Inf
1-33476385-C-G	AK2	70	3	3	6.4E-16	9.5E-07	1.1E-02	7.3E-25	Inf	Inf	Inf	Inf
1-33476353-C-T	AK2	70	3	3	6.7E-07	2.1E-03	1.7E-01	8.0E-11	Inf	Inf	Inf	Inf
1-33476435-C-A	AK2	40	3	2	2.7E-82	2.0E-25	3.6E-10	6.9E-118	Inf	Inf	Inf	Inf
1-33475721-G-C	AK2	67	3	3	2.1E-11	1.5E-06	5.2E-02	7.0E-18	22.9	29.8	Inf	25.0
1-33476404-T-G	AK2	64	3	3	2.9E-14	1.6E-07	4.0E-02	2.4E-22	18.1	29.9	8.5	19.2
1-33476396-G-A	AK2	64	3	3	7.9E-14	2.5E-07	4.3E-02	1.2E-21	17.4	28.8	8.2	18.5
1-33475687-C-G	AK2	49	3	3	9.8E-15	2.2E-04	2.0E-02	6.9E-18	12.7	6.5	12.3	9.0
1-33476143-G-A	AK2	24	3	3	9.9E-08	6.9E-02	6.0E-02	2.3E-08	6.6	3.5	10.7	5.2
19-2129067-A-G	AP3D1	21	3	3	2.0E-25	8.2E-13	3.5E-02	2.7E-39	Inf	Inf	Inf	Inf
22-39357634-A-G	APOBEC3A	16	3	2	9.2E-09	4.5E-06	2.7E-02	5.9E-18	31.9	12.0	46.4	31.9
22-39358241-C-T	APOBEC3A	17	3	2	1.0E-07	1.2E-02	8.2E-06	7.1E-12	10.2	7.0	162.2	11.3
11-108114883-T-C	ATM	9	2	1	1.0E+00	2.4E-01	4.0E-06	1.8E-05	0.0	1.9	208.8	6.8
6-31997129-G-C	C4B	26	2	3	3.1E-08	4.1E-04	6.0E-01	4.4E-08	6.2	7.8	0.0	4.4
11-60891305-A-C	CD5	31	3	3	3.7E-51	3.0E-20	1.1E-05	2.1E-76	4176.5	Inf	1278.4	4457.8
1-160519815-C-CT	CD84	31	3	3	4.8E-06	1.6E-02	1.3E-03	1.2E-10	4.6	3.0	27.4	5.3
2-174229756-A-G	CDCA7	3	1	2	3.6E-06	1.6E-01	1.0E+00	8.5E-02	124.7	0.0	0.0	3.0
14-23588326-G-C	CEBPE	17	3	2	1.4E-25	3.8E-09	5.2E-03	1.8E-37	Inf	Inf	Inf	Inf
14-23588316-T-C	CEBPE	9	2	2	2.9E-15	1.5E-05	1.0E+00	7.1E-20	Inf	199.6	0.0	1010.1
1-196642969-CT-C	CFH	2	1	1	1.0E+00	1.0E+00	3.8E-06	3.3E-02	0.0	0.0	1726.0	7.2
1-196797357-A-G	CFHR1	37	3	3	3.4E-10	3.0E-02	1.0E+00	7.2E-12	7.2	2.6	1.2	5.5
16-88710039-T-C	CYBA	5	2	1	3.2E-02	4.0E-04	1.0E+00	1.5E-07	Inf	Inf	0.0	Inf

Variante	Gen	PML Total	Etnias	Enfermedad	Valores P de FET				Relaciones de probabilidades			
					EUR	AFR	LAT	Todo	EUR	AFR	LAT	Todo
1-161518336-C-T	FCGR3A	30	3	3	1.6E-06	2.8E-03	6.5E-01	2.2E-06	4.7	4.1	0.4	3.4
4-89400457-C-A	HERC5	6	2	1	3.4E-08	4.1E-05	1.0E+00	6.0E-12	167.2	Inf	0.0	195.2
4-89400460-T-A	HERC5	6	2	1	1.8E-06	3.3E-04	1.0E+00	6.8E-09	55.9	197.4	0.0	52.3
1-42049542-G-A	HIVEP3	6	2	1	1.0E+00	1.0E+00	3.0E-06	2.3E-03	0.0	0.9	228.1	4.8
1-42050364-G-T	HIVEP3	6	2	1	1.0E+00	1.0E+00	2.9E-06	2.5E-03	0.0	0.9	234.9	4.7
21-45650009-T-TG	ICOSLG	19	3	3	2.8E-17	3.8E-14	1.4E-03	1.2E-34	Inf	Inf	Inf	Inf
21-45649595-T-C	ICOSLG	9	2	2	2.6E-06	2.5E-03	1.0E+00	1.1E-08	23.1	Inf	0.0	24.2
21-45649580-A-G	ICOSLG	9	2	2	2.2E-06	1.9E-02	1.0E+00	2.7E-07	16.7	Inf	0.0	14.6
10-1061646-T-C	IDJ2	39	3	3	2.5E-67	1.1E-21	3.1E-03	4.0E-93	Inf	Inf	Inf	Inf
10-1061650-C-G	IDJ2	40	3	3	6.5E-67	2.6E-20	8.1E-06	1.0E-94	Inf	Inf	Inf	Inf
8-42128955-A-G	IKBKB	5	2	3	2.5E-06	3.6E-01	1.0E+00	3.1E-06	Inf	4.2	0.0	87.4
5-78610478-A-C	JMY	10	3	1	8.4E-14	2.2E-07	2.4E-03	1.5E-22	468.4	Inf	910.6	581.7
5-78610472-T-C	JMY	12	3	3	5.4E-11	2.2E-09	1.6E-06	6.5E-23	127.6	Inf	Inf	225.3
19-48613788-T-G	LIG1	35	3	3	1.5E-31	1.9E-21	6.6E-05	8.3E-59	Inf	261.6	169.8	590.8
21-42775180-C-CT	MX2	9	2	2	3.7E-18	5.9E-08	1.0E+00	3.7E-26	Inf	Inf	0.0	Inf
11-119050352-T-C	NLRX1	3	2	2	1.8E-06	4.2E-03	1.0E+00	4.2E-09	Inf	Inf	0	Inf
11-119044844-C-T	NLRX1	4	2	1	2.0E-06	1.5E-01	1.0E+00	6.0E-02	154.9	0.2	0.0	2.8
11-119044158-C-T	NLRX1	4	2	1	1.6E-06	2.4E-01	1.0E+00	6.5E-02	166.3	0.2	0.0	2.8
11-119045300-T-G	NLRX1	5	2	1	4.2E-06	2.0E-01	1.0E+00	4.8E-02	115.8	0.3	0.0	2.6
11-119045431-T-C	NLRX1	4	2	1	1.4E-06	1.5E-01	1.0E+00	7.8E-02	173.4	0.2	0.0	2.6
6-51503623-T-A	PKHD1	21	3	3	2.9E-03	5.7E-08	1.6E-01	5.2E-06	2.8	28.4	7.2	3.7
17-43552812-A-G	PLEKHM1	21	3	3	2.5E-09	2.5E-06	9.1E-02	5.3E-14	10.4	20.5	13.0	11.3
22-37622880-G-GT	RAC2	22	3	3	5.0E-24	6.6E-01	4.4E-05	4.3E-12	283.4	0.7	90.6	8.4
8-145154824-A-C	SHARPIN	3	1	1	2.7E-08	1.0E+00	1.0E+00	4.9E-08	1082.8	0.0	0.0	892.3
11-62655878-C-T	SLC3A2	7	2	1	1.0E+00	5.4E-01	1.0E-06	3.4E-04	0.0	1.3	336.4	5.8
19-50394219-G-C	TBC1D17	20	3	3	1.7E-14	1.3E-05	4.1E-02	1.2E-20	36.4	19.2	41.4	33.0

Variante	Gen	PML Total	Étnias	Enfermedad	Valores P de FET				Relaciones de probabilidades			
					EUR	AFR	LAT	Todo	EUR	AFR	LAT	Todo
18-60052034-A-C	TNFRSF11A	9	2	1	1.4E-20	2.4E-05	1.0E+00	1.7E-25	Inf	Inf	0.0	Inf

Tabla 44: Resumen de las variantes protectoras estadísticamente significativas que se han observado en los 70 casos de PML con los datos de WES

Variante	Gen	PML total	Etnias	Enfermedades	Valores p de FEI	Relaciones de probabilidad
----------	-----	-----------	--------	--------------	------------------	----------------------------

ES 2 989 209 T3

					EUR	AFR	LAT	Todo	EUR	AFR	LAT	Todo
1-154562624-CG-C	ADAR	7	2	3	1.2E-37	3.8E-13	5.9E-08	2.6E-60	0.0	0.0	0.0	0.0
1-154562625-G-C	ADAR	4	1	1	2.5E-120	1.3E-34	3.7E-14	3.1E-168	0.0	0.0	0.0	0.0
1-33476223-TAC-T	AK2	58	3	3	1.0E-04	3.7E-04	2.1E-01	1.8E-08	0.1	0.1	0.2	0.1
1-33475967-G-A	AK2	41	3	3	9.6E-20	3.1E-05	2.3E-02	2.2E-28	0.0	0.1	0.0	0.0
1-33478931-G-C	AK2	1	1	1	8.9E-24	1.0E-08	1.5E-03	5.9E-35	0.0	0.0	0.0	0.0
1-33475982-C-A	AK2	4	2	1	8.6E-46	3.8E-10	8.9E-06	1.1E-63	0.0	0.0	0.0	0.0
1-33478959-C-G	AK2	1	1	1	8.6E-37	3.8E-13	1.2E-05	1.9E-55	0.0	0.0	0.0	0.0
9-100756891-C-CT	ANP32B	12	3	3	6.0E-18	2.0E-07	1.7E-01	7.7E-23	0.1	0.1	0.2	0.1
19-2129473-T-C	AP3D1	3	2	1	3.1E-18	4.0E-03	3.8E-01	3.9E-23	0.0	0.0	0.3	0.0
19-2129474-C-G	AP3D1	3	1	2	8.2E-17	4.0E-03	6.3E-02	3.6E-23	0.0	0.0	0.0	0.0
22-39387655-G-T	APOBEC3B	20	3	3	1.2E-10	6.5E-03	2.1E-02	5.4E-16	0.1	0.3	0.1	0.1
9-119491277-C-T	ASTN2	2	2	1	1.0E-09	1.0E+00	1.0E+00	1.3E-09	0.0	0.7	0.0	0.1
5-115167595-CT-C	ATG12	17	2	3	9.2E-15	3.8E-11	1.7E-06	5.6E-22	0.1	0.0	0.0	0.1
3-142231081-G-A	ATR	8	3	2	9.9E-20	5.5E-15	5.9E-07	7.6E-34	0.0	0.0	0.0	0.0
6-31994974-G-A	C4B	8	2	2	8.3E-02	1.1E-06	3.4E-01	3.5E-04	0.5	0.1	0.0	0.3
6-31994782-C-T	C4B	7	3	3	4.5E-06	5.0E-01	5.3E-01	1.9E-06	0.2	0.4	1.5	0.2
6-31997401-G-A	C4B	8	2	3	1.2E-06	7.1E-01	4.3E-03	2.0E-11	0.2	0.5	0.0	0.1
6-31997321-C-T	C4B	19	3	3	8.4E-21	1.2E-03	5.9E-02	1.9E-25	0.0	0.2	0.1	0.1
6-31994750-T-C	C4B	3	2	1	2.3E-05	6.0E-07	5.2E-03	3.4E-11	0.1	0.1	0.0	0.1
6-31994742-A-G	C4B	3	2	1	2.3E-05	6.8E-07	4.7E-03	3.1E-11	0.1	0.1	0.0	0.1
6-31997600-C-G	C4B	27	3	3	4.8E-16	2.6E-06	2.7E-05	9.4E-27	0.1	0.1	0.0	0.1
6-31994723-G-A	C4B	3	1	2	5.3E-09	1.6E-01	1.4E-03	7.1E-15	0.1	0.0	0.0	0.1
9-123762321-G-A	C5	12	2	3	5.7E-11	7.1E-02	7.9E-03	6.2E-17	0.1	0.2	0.0	0.1
2-87012399-TA-T	CD8A	1	1	1	1.6E-11	1.4E-04	1.4E-01	4.9E-18	0.0	0.0	0.0	0.0
2-174230974-G-T	CDCA7	15	3	2	8.5E-37	3.7E-01	2.9E-05	9.0E-34	0.0	0.6	0.0	0.0
20-48808011-C-T	CEBPB	41	3	3	2.4E-07	2.4E-01	5.1E-02	2.6E-10	0.2	0.6	0.1	0.2
22-42343091-G-A	CENPM	36	3	3	7.6E-01	1.9E-06	5.6E-01	1.0E+00	1.1	0.1	0.7	1.0
16-1493491-T-G	CLCN7	33	3	3	1.3E-07	1.0E+00	3.8E-03	4.2E-06	0.2	1.1	0.0	0.3
13-40252190-C-T	COG6	25	3	3	4.7E-06	3.5E-01	1.6E-01	1.8E-07	0.2	0.6	0.3	0.3
13-40326284-CA-C	COG6	22	3	3	7.9E-11	7.7E-05	3.0E-02	1.8E-18	0.1	0.1	0.1	0.1
9-399275-A-AC	DOCK8	20	3	3	1.0E+00	2.3E-06	3.8E-01	2.1E-02	1.0	0.1	0.3	0.5
12-93247775-G-GATA	EEA1	47	3	3	5.8E-02	4.5E-01	4.2E-06	1.6E-04	0.5	0.7	0.0	0.4
5-137847084-CACACACAT-C	ETF1	3	3	1	2.8E-09	8.0E-05	6.5E-01	1.7E-12	0.0	0.1	0.4	0.1
5-137847090-CAT-C	ETF1	2	2	1	5.3E-12	3.8E-03	1.8E-01	4.3E-16	0.0	0.1	0.0	0.0
12-11903753-C-T	ETV6	2	2	1	1.0E+00	4.2E-12	4.3E-02	2.0E-03	0.0	0.0	0.1	0.2
12-11903752-G-T	ETV6	2	2	1	1.0E+00	2.6E-15	3.0E-02	5.7E-04	0.0	0.0	0.1	0.1
12-11903751-TGC-T	ETV6	1	1	1	8.9E-14	7.6E-15	4.9E-04	1.0E-26	0.0	0.0	0.0	0.0
8-39842443-C-CTTAT	IDO2	12	2	2	3.2E-10	3.3E-02	9.6E-03	1.4E-14	0.1	0.3	0.0	0.1
22-17590180-G-A	IL17RA	19	3	2	1.3E-11	6.9E-04	4.0E-01	2.2E-11	0.1	0.2	3.0	0.2
1-82402364-TAATC-T	LPHN2	10	3	3	5.3E-10	2.4E-02	1.0E+00	1.7E-11	0.1	0.3	0.6	0.1
6-74161762-G-T	MB21D1	3	2	2	7.3E-07	1.4E-01	5.9E-01	8.8E-07	0.0	3.6	0.0	0.1
21-42775180-C-T	MX2	30	3	3	4.2E-38	7.8E-18	1.1E-10	1.5E-62	0.0	0.0	0.0	0.0
1-59150941-G-A	MYSM1	54	3	3	9.6E-13	1.5E-05	1.0E+00	2.5E-16	0.0	0.0	Inf	0.0
7-74197598-T-A	NCF1	5	2	2	3.0E-26	2.1E-01	4.8E-04	2.3E-27	0.0	0.4	0.0	0.0
22-37268257-C-T	NCF4	52	3	3	5.7E-07	1.0E+00	1.5E-01	5.2E-07	0.1	0.9	0.1	0.2
11-119050352-T-TGAACAGGCA CATGGAAGGCC	NLRX1	2	2	1	2.5E-02	6.6E-07	1.0E+00	2.4E-04	0.2	0.0	0.0	0.1
12-113376543-C-CCAAAGGG	OAS3	29	3	3	2.2E-09	1.7E-18	5.3E-03	2.7E-17	0.2	0.0	0.1	0.1
1-9714543-A-ACCCC	PIK3CD	18	3	3	2.3E-09	1.2E-09	5.7E-03	5.2E-12	0.1	0.0	0.1	0.2
1-9714544-A-AG	PIK3CD	18	3	3	1.7E-09	1.8E-12	4.8E-03	2.7E-12	0.1	0.0	0.1	0.2
1-9714541-C-CCA	PIK3CD	18	3	3	1.7E-09	3.6E-12	4.5E-03	2.3E-12	0.1	0.0	0.1	0.2
12-133195625-G-A	POLE	56	3	3	6.2E-12	2.7E-03	1.7E-02	1.2E-15	0.0	0.1	0.0	0.0
3-53223286-	PRKCD	12	2	2	4.6E-21	1.2E-08	1.7E-01	1.1E-27	0.0	0.1	0.0	0.1

ES 2 989 209 T3

GCTGGT-G												
3-53223291-T-G	PRKCD	57	3	3	1.0E-20	1.7E-03	1.0E+00	6.3E-18	0.0	0.1	Inf	0.0
2-128181234-GC-G	PROC	10	3	2	1.1E-09	1.7E-02	1.0E+00	1.7E-11	0.0	0.0	0.0	0.0
12-56380689-T-C	RAB5B	6	3	2	8.7E-18	1.5E-06	8.7E-03	2.5E-24	0.0	0.1	0.1	0.0
11-62638333-T-A	SLC3A2	12	3	3	3.1E-06	1.5E-01	1.0E+00	3.9E-09	0.2	0.2	1.0	0.2
11-62638330-T-A	SLC3A2	15	3	3	1.1E-09	3.3E-02	1.0E+00	7.2E-14	0.1	0.1	0.7	0.1
11-62638200-T-A	SLC3A2	3	2	1	6.9E-08	4.9E-03	1.7E-01	3.0E-11	0.0	0.0	0.0	0.0
5-147504315-A-T	SPINK5	41	3	3	1.9E-18	5.1E-07	4.3E-02	1.0E-24	0.0	0.0	0.0	0.0
4-26862782-C-G	STIM2	19	3	3	9.1E-10	6.1E-03	3.4E-03	4.5E-17	0.1	0.2	0.0	0.1
4-26862754-C-T	STIM2	18	3	3	1.2E-18	2.8E-07	2.8E-04	1.9E-32	0.1	0.1	0.0	0.0
19-7705236-C-CTG	STXBP2	34	3	3	5.4E-01	7.7E-08	3.6E-01	8.1E-02	0.8	0.1	3.6	0.6
19-50394205-T-C	TBC1D17	1	1	1	2.1E-08	4.4E-05	1.0E+00	3.9E-13	0.0	0.0	0.0	0.0
22-19754091-A-C	TBX1	16	2	2	1.7E-07	7.6E-01	6.5E-05	7.9E-13	0.2	1.2	0.0	0.2
2-47277208-A-G	TTC7A	2	2	1	1.4E-17	1.3E-23	2.7E-04	8.6E-32	0.0	0.0	0.0	0.0
9-132640726-T-G	USP20	24	3	3	5.0E-06	1.0E+00	6.8E-01	2.2E-07	0.2	1.0	0.6	0.3
9-132632162-G-GC	USP20	53	3	3	3.3E-12	3.0E-02	1.0E-04	1.3E-15	0.0	0.3	0.0	0.1
11-9595768-C-T	WEE1	13	3	3	1.7E-07	9.0E-05	5.8E-01	5.9E-11	0.1	0.1	0.5	0.1

Ejemplo 25 - Descripción de datos de secuencias adicionales

El archivo de secuencia 56969-701.601 ST25.txt contiene información genómica para:

1. La información de la secuencia genética a la que se hace referencia en el Ejemplo 4 (las SEQ ID 1-2177);
2. SEQ ID 2200-2203 son las distintas secuencias de CNV para las CNV en la Tabla 28A;
3. SEQ ID 2204-2215 son la extensión genómica completa de las secuencias de transcripción para las transcripciones en la Tabla 30;
4. SEQ ID 2300-2893 son la extensión genómica completa de las secuencias de transcripción para las transcripciones en la Tabla 32;
5. SEQ ID 3000-3274 son las variantes de secuencia enumeradas en la Tabla 33;
6. SEQ ID 3275-3281 son la extensión genómica completa de las secuencias de transcripción para las transcripciones en la Tabla 49;
7. SEQ ID 3300-3351 son las variantes de secuencia enumeradas en la Tabla 45A;
8. SEQ ID 3400-3467 son las variantes de secuencia enumeradas en la Tabla 45B;
9. SEQ ID 3500-3526 son las variantes de secuencia enumeradas en la Tabla 45C.

Tabla 45A: SEQ ID 3300-3351, lista de SNV (Tabla 43) con números de SEQ ID

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	33475687	C	G	3310
1	33475721	G	C	3307
1	33476143	G	A	3311
1	33476353	C	T	3305
1	33476385	C	G	3304
1	33476387	C	T	3303
1	33476396	G	A	3309
1	33476404	T	G	3308
1	33476435	C	A	3306
1	42049542	G	A	3328
1	42050364	G	T	3329
1	154600394	T	C	3301
1	154600405	T	C	3300
1	154600411	A	C	3302
1	160519815	C	CT	3318
1	161518336	C	T	3325
1	196642969	CT	C	3322

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	196797357	A	G	3323
2	174229756	A	G	3319
4	89400457	C	A	3326
4	89400460	T	A	3327
5	78610472	T	C	3337
5	78610478	A	C	3336
6	31997129	G	C	3316
6	51503623	T	A	3345
8	42128955	A	G	3335
8	145154824	A	C	3348
10	1061646	T	C	3333
10	1061650	C	G	3334
11	60891305	A	C	3317
11	62655878	C	T	3349
11	108114883	T	C	3315
11	119044158	C	T	3342
11	119044844	C	T	3341
11	119045300	T	G	3343
11	119045431	T	C	3344
11	119050352	T	C	3340
14	23588316	T	C	3321
14	23588326	G	C	3320
16	88710039	T	C	3324
17	43552812	A	G	3346
18	60052034	A	C	3351
19	2129067	A	G	3312
19	48613788	T	G	3338
19	50394219	G	C	3350
21	42775180	C	CT	3339
21	45649580	A	G	3332
21	45649595	T	C	3331
21	45650009	T	TG	3330
22	37622880	G	GT	3347
22	39357634	A	G	3313
22	39358241	C	T	3314

Tabla 45B: SEQ ID 3400-3467, lista de SNV (Cuadro 44) con números de SEQ ID

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	9714541	C	CCA	3449
1	9714543	A	ACCCC	3447
1	9714544	A	AG	3448

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	33475967	G	A	3403
1	33475982	C	A	3405
1	33476223	TAC	T	3402
1	33478931	G	C	3404
1	33478959	C	G	3406
1	59150941	G	A	3442
1	82402364	TAATC	T	3439
1	154562624	CG	C	3400
1	154562625	G	C	3401
2	47277208	A	G	3464
2	87012399	TA	T	3423
2	128181234	GC	G	3453
2	174230974	G	T	3424
3	53223286	GCTGGT	G	3451
3	53223291	T	G	3452
3	142231081	G	A	3413
4	26862754	C	T	3460
4	26862782	C	G	3459
5	115167595	CT	C	3412
5	137847084	CACACACAT	C	3432
5	137847090	CAT	C	3433
5	147504315	A	T	3458
6	31994723	G	A	3421
6	31994742	A	G	3419
6	31994750	T	C	3418
6	31994782	C	T	3415
6	31994974	G	A	3414
6	31997321	C	T	3417
6	31997401	G	A	3416
6	31997600	C	G	3420
6	74161762	G	T	3440
7	74197598	T	A	3443
8	39842443	C	CTTAT	3437
9	399275	A	AC	3430
9	100756891	C	CT	3407
9	119491277	C	T	3411
9	123762321	G	A	3422
9	132632162	G	GC	3466
9	132640726	T	G	3465
11	9595768	C	T	3467

ES 2 989 209 T3

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
11	62638200	T	A	3457
11	62638330	T	A	3456
11	62638333	T	A	3455
11	119050352	T	TGAACAGGCACATG GAAGGCC	3445
12	11903751	TGC	T	3436
12	11903752	G	T	3435
12	11903753	C	T	3434
12	56380689	T	C	3454
12	93247775	G	GATA	3431
12	113376543	C	CCAAAGGG	3446
12	133195625	G	A	3450
13	40252190	C	T	3428
13	40326284	CA	C	3429
16	1493491	T	G	3427
19	2129473	T	C	3408
19	2129474	C	G	3409
19	7705236	C	CTG	3461
19	50394205	T	C	3462
20	48808011	C	T	3425
21	42775180	C	T	3441
22	17590180	G	A	3438
22	19754091	A	C	3463
22	37268257	C	T	3444
22	39387655	G	T	3410
22	42343091	G	A	3426

Tabla 45C: SEQ ID 3500-3526, listado de SNV (Tabla 50A) con números de SEQ ID

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
1	27699670	AG	A	3500
1	42047208	C	G	3501
1	57409459	C	A	3502
1	92946625	G	C	3503
1	160769595	AG	A	3504
1	196918605	A	G	3505
2	163136505	C	G	3506
2	230579019	G	A	3507
3	58191230	G	T	3508
4	151793903	T	C	3509
6	3015818	G	A	3510
6	30673359	T	G	3511
6	32814942	C	T	3512

Cromosoma	Posición (hg19)	Alelo de Ref	Alelo de Alt	SEQ ID
6	32816772	C	A	3513
6	51798908	C	T	3514
9	137779251	G	A	3515
11	67818269	G	A	3516
11	108106443	T	A	3517
14	94847262	T	A	3518
16	81942175	A	G	3519
19	7712287	G	C	3520
19	8564523	T	G	3521
19	48643270	C	T	3522
21	45708278	G	A	3523
22	23915583	T	C	3524
22	23915745	G	A	3525
22	35806756	G	A	3526

Tabla 48: GN 763-765, ID del gen de NCBI, descripciones, resumen de RefSeq para 3 genes de análisis de carga de variantes de todos los genes (Tabla 50A)

Símbolo del gen de RefSeq	ID del gen de NCBI	Descripción del gen	Resumen de RefSeq	Gen NO. (GN)
FCN2	2220	precursor de la isoforma a de ficolina-2	El producto de este gen pertenece a la familia de proteínas ficolina. Esta familia se caracteriza por la presencia de un péptido líder, un segmento terminal N corto, seguido de una región similar a colágeno y un dominio similar a fibrinógeno del terminal C. Este gen se expresa predominantemente en el hígado y se ha demostrado que tiene actividades opsónicas y de unión a carbohidratos. Alternativamente, se han identificado variantes de transcripciones empalmadas que codifican diferentes isoformas. [proporcionado por RefSeq, julio de 2008].	763
LY9	4063	precursor de la isoforma a del antígeno de superficie Ly-9 de linfocitos T	LY9 pertenece a la familia SLAM de receptores inmunomoduladores (véase SLAMF1; MIM 603492) e interactúa con la molécula adaptadora SAP (SH2D1A; MIM 300490) (Graham et al., 2006 [PubMed 16365421]). [suministrado por OMIM, marzo de 2008].	764
PRAM1	84106	Molécula 1 adaptadora regulada por PML-RARA	La proteína codificada por este gen es similar a la proteína de unión a FYN (FYB/SLAP-130), una proteína adaptadora involucrada en la señalización mediada por el receptor de células T. Este gen se expresa y regula durante la mielopoyesis normal. La expresión de este gen es inducida por el ácido retinoico y es inhibida por la expresión de PML-RARalfa, una proteína de fusión de la leucemia promielocítica (PML) y el receptor alfa del ácido retinoico (RARalfa). [proporcionado por RefSeq, julio de 2008].	765

5 Tabla 49: SEQ ID 3275-3281, lista no redundante de variantes de transcripción que corresponden a los genes en la Tabla 48

Símbolo del gen RefSeq	Número de acceso de RefSeq	Descripción de ARNm	SEQ ID
LY9	NM 001033667	ARNm del antígeno 9 de linfocitos (LY9), variante de transcripción 2, de Homo sapiens.	3275
LY9	NM 001261456	ARNm del antígeno 9 de linfocitos (LY9), variante de transcripción 3, de Homo sapiens.	3276
LY9	NM 001261457	ARNm del antígeno 9 de linfocitos (LY9), variante de transcripción 4, de Homo sapiens.	3277
LY9	NM 002348	ARNm del antígeno 9 de linfocitos (LY9), variante de transcripción 1, de Homo sapiens.	3278
FCN2	NM 004108	ARNm de ficolina (lectina que contiene el dominio de colágeno/fibrinógeno) 2 (hucolina) (FCN2), variante de transcripción SV0, de Homo sapiens.	3279
FCN2	NM 015837	ARNm de ficolina (lectina que contiene el dominio de colágeno/fibrinógeno) 2 (hucolina) (FCN2), variante de transcripción SV1, de Homo sapiens.	3280
PRAM1	NM 032152	ARNm de la molécula 1 adaptadora regulada por RARA de PML (PRAM1), de Homo sapiens.	3281

Ejemplo 26 - Cohortes de replicación y descubrimiento de PML

La cohorte de 70 casos de PML cuyo análisis se describió anteriormente (p. ej., los resultados genéticos informados en la Tabla 7) puede considerarse una cohorte de 'Descubrimiento' (Dis). Se realizó un estudio adicional en una cohorte de "Replicación" (Rep) que comprendía 115 casos adicionales de PML. Estos 115 casos se obtuvieron de 4 fuentes diferentes, de las cuales solo una era la misma que una de las fuentes de la cohorte de Dis. La Tabla 46 enumera la información de los 185 casos de PML (cohorte de Dis = 70 casos, cohorte de Rep = 115 casos). Como se hizo para la cohorte de Dis de PML (Ejemplo 3), se obtuvieron datos de WES en los 115 casos de Rep de PML. A diferencia de la cohorte de Dis, no se realizó aCGH en la cohorte de Rep. Sin embargo, los expertos en la materia saben que las CNV (p. ej., las informadas en las Tablas 1 y 28A) se pueden detectar por otros métodos además de aCGH. Por ejemplo, las CNV recurrentes informadas en la Tabla 1 y/o Tabla 28A pueden, en algún momento, detectarse fácilmente en la cohorte de Rep utilizando métodos basados en PCR (p. ej., ensayos de PCR de fragmentos de unión).

Para confirmar la ascendencia de cada caso de PML, que fue informado por el médico, se generaron datos de WGS (Gencove, NY, EE.UU.) en el ADN genómico de los 185 casos. La plataforma Gencove utiliza secuenciación de paso bajo a una profundidad de lectura de 0.1x que produce datos suficientes (sobre la base de los SNP) para determinar el origen étnico y la "exclusividad" de una muestra. Estos datos permitieron determinar:

- Origen étnico real, en lugar de confiar en el origen étnico informado por el médico;
- Si alguna de las 185 muestras de PML eran duplicados. Debido a que la PML es un trastorno raro, es posible que los individuos afectados hayan sido vistos varias veces por diferentes centros médicos. Ninguna de las 185 muestras resultó estar duplicada.

Gencove informa las siguientes categorías de ascendencias/etnias (el nombre completo sigue a la abreviatura entre paréntesis): Américas (AMÉRICAS), judío asquenazí (ASHKENAZI), Bengala (BENGALÍ), África central (CAFRICA), Asia central (CASIA), África del Este (EAFRICA), Asia del Oeste (EASIA), Mediterráneo oriental (EMED), Finlandia (FINLANDIA), subcontinente indio central (INDPAK), norte de África (NAFRICA), norte y centro de Asia (NCASIA), Oriente Medio (NEAREAST), noreste de Asia (NEASIA), noreste de Europa (NEEUROPE), norte y centro de Europa (NEUROPE), norte de Italia (NITALY), Islas Británicas del Norte (NNEUROPE), Oceanía (OCEANÍA), África Meridional (SAFRICA), Escandinavia (SCANDINAVIA), Sudeste Asiático (SEASIA), Subcontinente Indio Meridional (SSASIA), Europa Sudoccidental (SWEUROPE), Anatolia, Cáucaso, Meseta iraní (TURK-IRAN-CAUCASUS), y África Occidental (WAFRICA). Para simplificar la interpretación de las variantes de pacientes con PML utilizando bases de datos públicas, tales como gnomAD y el proyecto 1000 genomas (TGP), las etnias de Gencove se combinaron para determinar el porcentaje más alto de ascendencia europea (correspondiente a NFE en gnomAD y EUR en TGP) o ascendencia africana (correspondiente a AFR en gnomAD y en TGP). Se combinaron las siguientes etnias de Gencove: NFE/EUR = (MSED+ NEEUROPE+ NEUROPE +NITALY+ NNEUROPE +SCANDINAVIA +SWEUROPE) y AFR = (CAFRICA +EAFRICA+NAFRICA+ SAFRICA+ WAFRICA). La mayoría de los pacientes con PML se podían asignar fácilmente como etnia NFE/EUR o AFR, pero algunos individuos se agruparon de acuerdo con su etnia

más cercana (p. ej., los pacientes con ascendencia predominantemente ASHKENAZI y TURK-IRAN-CAUCASUS se asignaron como NFE/EUR).

Tabla 46: Lista completa de 185 casos de PML en las cohortes de Descubrimiento (n = 70) y Replicación (n = 115)

Cohorte	ID de la muestra	Género	ID Expt. aCGH	Enfermedad primaria	Etnia primaria
Dis	MVGS1116-8a	F	3006	MS	NFE
Dis	MVGS1359	F	3117	MS	NFE
Dis	MVGS1368	F	3118	MS	NFE
Dis	MVGS540-374b	M	3005	MS	NFE
Dis	MVGS540-393b	F	3004	MS	NFE
Dis	MVGS694-6a	F	3007	Otro	NFE
Dis	MVGS811-13a	M	3009	HIV	AFR
Dis	MVGS995-4a	M	3010	MS	NFE
Dis	PML1	F	3127	HIV	NFE
Dis	PML10	F	3157	HIV	NFE
Dis	PML12	F	3159	HIV	NFE
Dis	PML13	M	3160	HIV	NFE
Dis	PML14	M	3161	HIV	NFE
Dis	PML15	M	3194	HIV	AFR
Dis	PML16	F	3163	HIV	AFR
Dis	PML17	M	3140	HIV	NFE
Dis	PML18	M	3141	HIV	NFE
Dis	PML19	M	3164	HIV	AFR
Dis	PML2	M	3126	Cánceres sanguíneos	NFE
Dis	PML20	M	3143	HIV	AFR
Dis	PML21	M	3144	HIV	NFE
Dis	PML22	M	3145	HIV	NFE
Dis	PML23	F	3165	HIV	NFE
Dis	PML25	F	3166	HIV	NFE
Dis	PML26	M	3167	HIV	NFE
Dis	PML27	M	3168	HIV	NFE
Dis	PML28	F	3151	MS	NFE
Dis	PML29	M	3152	HIV	AFR
Dis	PML3	F	3155	MS	NFE
Dis	PML30	M	3153	HIV	NFE
Dis	PML31	F	3154	HIV	AFR
Dis	PML32	M	3169	HIV	NFE
Dis	PML33	M	3170	HIV	NFE
Dis	PML35	F	3171	HIV	NFE
Dis	PML36	F	3172	HIV	NFE
Dis	PML37	M	3173	HIV	AFR
Dis	PML38	M	3174	HIV	NFE

ES 2 989 209 T3

Cohorte	ID de la muestra	Género	ID Expt. aCGH	Enfermedad primaria	Etnia primaria
Dis	PML39	M	3175	HIV	AFR
Dis	PML4	M	3156	HIV	NFE
Dis	PML40	F	3273	HIV	AFR
Dis	PML41	M	3177	HIV	NFE
Dis	PML43	M	3178	HIV	NFE
Dis	PML44	M	3179	HIV	NFE
Dis	PML45	F	3180	Cánceres sanguíneos	NFE
Dis	PML46	M	3196	HIV	NFE
Dis	PML48	M	3197	Otra	NFE
Dis	PML49	M	3183	HIV	NFE
Dis	PML5	M	3125	HIV	AFR
Dis	PML50	M	3198	HIV	AFR
Dis	PML51	M	3185	HIV	NFE
Dis	PML52	F	3186	Cánceres sanguíneos	NFE
Dis	PML53	M	3187	Otra	NFE
Dis	PML54	F	3188	HIV	NFE
Dis	PML55	F	3189	HIV	NFE
Dis	PML56	M	3190	HIV	NFE
Dis	PML57	F	3191	Cánceres sanguíneos	NFE
Dis	PML58	M	3192	HIV	AFR
Dis	PML59	M	3193	HIV	AFR
Dis	PML6	M	3124	HIV	NFE
Dis	PML60	M	3199	HIV	NFE
Dis	PML61	F	3200	HIV	AFR
Dis	PML62	F	3201	HIV	AFR
Dis	PML63	M	3202	HIV	AFR
Dis	PML64	M	3203	HIV	AFR
Dis	PML65	M	3204	HIV	AFR
Dis	PML66	M	3205	HIV	AFR
Dis	PML68	F	3278	MS	NFE
Dis	PML69	M	3279	Otra	NFE
Dis	PML72	F	3282	HIV	AFR
Dis	PML9	M	3132	HIV	NFE
Rep	PBPML 100	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML101	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML 102	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML103	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML 104	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML105	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML 106	M	n/a	Otra	NFE

ES 2 989 209 T3

Cohorte	ID de la muestra	Género	ID Expt. aCGH	Enfermedad primaria	Etnia primaria
Rep	PBPML 107	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML108	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML 109	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML110	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML111	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML112	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML113	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML114	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML115	F	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML116	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML117	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML118	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML119	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML120	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML121	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML122	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML123	F	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML124	M	n/a	Otro	NFE
Rep	PBPML125	M	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML126	M	n/a	Otro	NFE
Rep	PBPML127	F	n/a	Otro	NFE
Rep	PBPML128	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML129	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML130	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML131	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML132	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML133	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML134	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML135	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML136	F	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML137	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML138	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML139	F	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML 140	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML141	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML142	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML143	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 144	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML145	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 146	M	n/a	Otra	NFE

ES 2 989 209 T3

Cohorte	ID de la muestra	Género	ID Expt. aCGH	Enfermedad primaria	Etnia primaria
Rep	PBPML147	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML148	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML149	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML150	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML151	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML152	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML153	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML154	F	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML155	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML156	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML157	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML158	F	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML159	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 160	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML161	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML162	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML163	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML 164	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 165	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML 166	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML167	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML168	F	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML169	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML170	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML171	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 172	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML 173	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML174	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML175	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML176	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML 177	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML178	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML179	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML180	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML181	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML182	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML183	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML 184	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML185	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML186	F	n/a	HIV	AFR

Cohorte	ID de la muestra	Género	ID Expt. aCGH	Enfermedad primaria	Etnia primaria
Rep	PBPML187	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML188	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML189	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 190	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML191	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML 77	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 78	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML 79	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML80	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML81	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML82	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML83	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML84	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML85	F	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML86	M	n/a	Otra	AFR
Rep	PBPML87	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML88	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML89	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML90	M	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML91	F	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML92	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML93	M	n/a	HIV	AFR
Rep	PBPML94	M	n/a	Cánceres sanguíneos	NFE
Rep	PBPML95	F	n/a	MS	NFE
Rep	PBPML96	F	n/a	HIV	NFE
Rep	PBPML97	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML98	M	n/a	Otra	NFE
Rep	PBPML99	F	n/a	Otra	NFE

La Tabla 46 representa el conjunto completo de pacientes con PML en las cohortes de Descubrimiento (Dis) o Replicación (Rep). La cohorte de Dis es equivalente a los pacientes enumerados en la Tabla 7 excepto para PML67, para el cual no se disponía de suficiente ADN para generar datos de WES. La Tabla 46 también enumera la ID de la muestra, el género, la ID Expt aCGH (también informada en la Tabla 11), enfermedad primaria y etnia primaria (basado en el análisis de ascendencia de Gencove). Además de la MS y el HIV, las categorías de enfermedades primarias incluían cánceres sanguíneos (principalmente leucemias y linfomas) y otras (afecciones diversas como anemia, linfopenia, sarcoidosis y pacientes trasplantados).

Ejemplo 27 – Fuente de información de análisis de secuencia actualizado

Los métodos de secuenciación y análisis de secuencias de alto rendimiento se desarrollan continuamente para mejorar la calidad de los datos y los resultados. Se utilizó un nuevo enfoque, que complementa el enfoque anterior, para el análisis de los datos de WES de la cohorte de Dis y Rep. La llamada DeepVariant (DV) de Google (github.com/google/deepvariant) se usó para llamadas de variantes (véase Poplin et al., (2018) Nat Biotechnol. nov; 36 (10): 983-987). Usando GRCh37 como genoma de referencia, los archivos BAM alineados con BWA para cada muestra de PML (cohorte de Dis o Rep) se ejecutaron a través de la llamada de DV. Los criterios de inclusión de variantes fueron: DP \geq 10 (las profundidades del sitio se calcularon nuevamente directamente a partir de los archivos BAM, con restricciones para Calidad de la Base > 10 y Calidad de mapeo > 20, y DP < 10 se trataron como "NA"), VAF > 0.2 para llamadas heterocigotas (VAF < 0.2 fueron tratadas

como "NA"), y VAF > 0.8 para llamadas homocigotas (VAF < 0.8 fueron tratadas como llamadas heterocigotas). La anotación de las variantes de llamadas de DV se realizó utilizando dbNSFP (véase Liu et al. (2016) Hum Mutat. 2016 Mar; 37(3): 235-41).

- 5 Los análisis de carga de variantes se realizaron usando criterios similares a los que se usaron para las variantes informadas en las Tablas 14, 15, 38 y 39, excepto que las variantes de llamadas de DV para los casos de PML se usaron como entrada. Las cohortes de Dis y Rep se analizaron por separado, y se generaron archivos de salida separados para variantes heterocigotas (het) y homocigotas (hom). Para simplificar, los genes enumerados en las Tablas 6, 25A, 25B, 26 y 31 se combinaron en una lista no redundante de 705 genes. La lista de 705 genes se comparó con todos los genes que se encontraron en los informes de anotación para las dos cohortes (Dis y Rep), lo que arrojó una lista de genes no redundantes de 663 genes que se usaron para los análisis de carga de variantes de fuente de información de DV. Además de los análisis de 663 genes, se generó un conjunto paralelo de análisis de todos los genes (todos los ~ 20,000 genes del genoma humano). Para resumir, para cada variante observada, se hizo un recuento total de la cantidad de individuos en las cohortes de PML que poseían la variante, y esto se hizo de manera similar para comparar en tres cohortes de población diferentes no seleccionadas: exoma de gnomAD (datos de WES), genoma de gnomAD (datos de WGS) y exoma de TGP (datos de WES). Se calcularon la prueba exacta de Fisher (FET) y la relación de probabilidades (OR) para identificar variantes estadísticamente significativas con los valores de OR más altos.

Tabla 47: 663 genes analizados para los 185 casos de PML (fuente de información de DV)

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
ACADM	no	desconocido	Tabla 6	157
ACD	no	AD AR	Tabla 31	493
ACKR1	no	AD AR	Tabla 6	158
ACP5	sí	AR	Tabla 6	159
ACTB	sí	AD	Tabla 31	494
ACTN4	no	desconocido	Tabla 31	495
ADA	sí	AR	Tabla 25B; Tabla 26	1
ADA2	sí	AR	Tabla 31	496
ADAM17	sí	AR	Tabla 31	497
ADAR	sí	AD AR	Tabla 6	160
ADARB1	no	desconocido	Tabla 6	2
ADGRL2	no	desconocido	Tabla 31	498
ADK	no	desconocido	Tabla 6	161
AGBL4	no	desconocido	Tabla 6	3
AICDA	sí	AD AR	Tabla 6	162
AIRE	sí	AD AR	Tabla 31	499
AK2	sí	AR	Tabla 6	163
ALG12	no	AR	Tabla 6	164
ALPL	no	desconocido	Tabla 6	165
ANP32B	no	desconocido	Tabla 31	500
AP1S3	sí	AR	Tabla 31	501
AP3B1	sí	AR	Tabla 6	166
AP3B2	no	desconocido	Tabla 6	167
AP3D1	sí	AR	Tabla 6	168
APOBEC3A	no	desconocido	Tabla 6	4
APOBEC3B	no	desconocido	Tabla 6	6
APOL1	sí	desconocido	Tabla 6	169

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
ARHGEF7	no	desconocido	Tabla 6	8
ARPC1B	sí	AR	Tabla 31	502
CENIZA1L	no	desconocido	Tabla 6	170
ASTN2	no	desconocido	Tabla 6	9
ATG12	no	desconocido	Tabla 31	503
ATG16L1	no	desconocido	Tabla 31	504
ATG5	no	desconocido	Tabla 31	505
ATG7	no	desconocido	Tabla 31	506
ATG9A	no	desconocido	Tabla 31	507
ATL2	no	desconocido	Tabla 6	171
ATM	sí	AR	Tabla 6	172
ATP6AP1	sí	XLR	Tabla 31	508
ATR	no	desconocido	Tabla 6	173
AUH	no	desconocido	Tabla 6	10
B2M	sí	AR	Tabla 31	509
BACH1	no	desconocido	Tabla 6	11
BACH2	sí	desconocido	Tabla 6	174
BOLSA3	no	AR	Tabla 25A; Tabla 25B	175
BCL10	sí	AR	Tabla 6	176
BCL11B	sí	AD	Tabla 31	510
BCL2	no	desconocido	Tabla 31	511
BDKRB2	no	desconocido	Tabla 6	12
NEGRO	no	AD	Tabla 31	512
BLM	sí	AR	Tabla 6	177
en blanco	sí	AR	Tabla 6	178
BLOQUE1S6	no	AR	Tabla 6	179
BMPR2	no	desconocido	Tabla 6	13
BRD4	no	desconocido	Tabla 31	513
BTK	sí	XLR	Tabla 25A; Tabla 25B	180
BTLA	no	desconocido	Tabla 31	514
C11orf65	no	desconocido	Tabla 6	181
C1QA	sí	AR	Tabla 6	182
C1QB	sí	AR	Tabla 6	183
C1QC	sí	AR	Tabla 6	184
C1R	sí	AR	Tabla 31	515
C1S	sí	AR	Tabla 31	516
C2	sí	AR	Tabla 31	517
C3	sí	AD AR	Tabla 31	518
C4A	sí	AR	Tabla 31	519
C4B	sí	AR	Tabla 31	520

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
C5	sí	AR	Tabla 31	521
C5AR1	no	desconocido	Tabla 6	185
C6	sí	AR	Tabla 31	522
C7	sí	AR	Tabla 31	523
C8A	sí	AR	Tabla 31	524
C8B	sí	AR	Tabla 31	525
C8G	sí	AR	Tabla 31	526
C9	sí	AR	Tabla 31	527
CAD	no	AR	Tabla 31	528
CAMLG	no	desconocido	Tabla 31	529
CAPZB	no	desconocido	Tabla 6	186
CARD 11	sí	AD AR	Tabla 6	187
CARD 14	sí	AD	Tabla 31	530
CARD9	sí	AR	Tabla 6	188
CASP10	sí	AD	Tabla 31	531
CASP8	sí	AR	Tabla 6	189
CAV1	no	desconocido	Tabla 31	532
CCBE1	sí	AR	Tabla 31	533
CCDC22	no	XLR	Tabla 31	534
CCL11	no	desconocido	Tabla 6	190
CCL2	no	desconocido	Tabla 6	191
CCL5	no	desconocido	Tabla 6	192
CCR2	no	desconocido	Tabla 6	193
CCR5	no	desconocido	Tabla 6	194
CCZ1	no	desconocido	Tabla 31	535
CD180	no	desconocido	Tabla 6	195
CD19	sí	AR	Tabla 6	196
CD209	no	desconocido	Tabla 6	197
CD22	no	desconocido	Tabla 31	536
CD247	sí	AR	Tabla 6	198
CD27	sí	AR	Tabla 6	199
CD274	no	desconocido	Tabla 31	537
CD276	no	desconocido	Tabla 31	538
CD300LF	no	desconocido	Tabla 6	23
CD34	no	desconocido	Tabla 6	201
CD36	no	AR	Tabla 31	539
CD37	no	desconocido	Tabla 31	540
CD38	no	desconocido	Tabla 31	541
CD3D	sí	AR	Tabla 6	202
CD3E	sí	AR	Tabla 6	203

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
CD3G	sí	AR	Tabla 6	204
CD40	sí	AR	Tabla 6	205
CD40LG	sí	XLR	Tabla 25A; Tabla 25B	206
CD46	sí	AD	Tabla 31	542
CD5	no	desconocido	Tabla 31	543
CD55	sí	desconocido	Tabla 6	207
CD59	sí	AR	Tabla 6	208
CD70	sí	AR	Tabla 31	544
CD72	no	desconocido	Tabla 31	545
CD74	no	desconocido	Tabla 31	546
CD79A	sí	AR	Tabla 6	209
CD79B	sí	AR	Tabla 6	210
CD81	sí	AR	Tabla 6	211
CD84	no	desconocido	Tabla 31	547
CD8A	sí	AR	Tabla 6	212
CD93	no	desconocido	Tabla 31	548
CDCA7	sí	AR	Tabla 6	213
CDKN1B	no	desconocido	Tabla 6	24
CEBPB	no	desconocido	Tabla 6	214
CEBPE	sí	AR	Tabla 31	549
CENPM	no	desconocido	Tabla 6	25
CFB	sí	AD AR	Tabla 31	550
CFDs	sí	AR	Tabla 31	551
CFH	sí	AD AR	Tabla 31	552
CFHR1	sí	AD AR	Tabla 31	553
CFHR2	sí	AD AR	Tabla 31	554
CFHR3	sí	AD AR	Tabla 31	555
CFHR4	sí	AD AR	Tabla 31	556
CFHR5	sí	AD AR	Tabla 31	557
CFI	sí	AD AR	Tabla 31	558
CFP	sí	XLR	Tabla 31	559
CFTR	sí	AR	Tabla 31	560
CHD2	no	desconocido	Tabla 31	561
CHD7	sí	AD	Tabla 6	215
CHEK1	no	desconocido	Tabla 6	216
CITADO	sí	AR	Tabla 6	217
CLCN7	sí	AD	Tabla 6	218
CLEC16A	no	desconocido	Tabla 31	562
CLPB	sí	AR	Tabla 31	563
COG4	no	desconocido	Tabla 6	26

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
COG6	no	AR	Tabla 6	219
COMMD6	no	desconocido	Tabla 6	27
COPA	sí	AD	Tabla 31	564
CORO1A	sí	AR	Tabla 6	220
CR2	sí	AR	Tabla 6	221
CRADD	no	desconocido	Tabla 6	28
CRTC3	no	desconocido	Tabla 6	222
CSF2RA	sí	XLR	Tabla 31	565
CSF2RB	sí	AR	Tabla 31	566
CSF3R	sí	AR	Tabla 6	223
CTC1	sí	AR	Tabla 31	567
CTLA4	sí	AD	Tabla 6	224
CTPS1	sí	AR	Tabla 6	225
CTSC	sí	AR	Tabla 6	226
CX3CR1	no	desconocido	Tabla 6	227
CXCL1	no	desconocido	Tabla 31	568
CXCL10	no	desconocido	Tabla 31	569
CXCL12	no	desconocido	Tabla 6	228
CXCL5	no	desconocido	Tabla 31	570
CXCL8	no	desconocido	Tabla 31	571
CXCL9	no	desconocido	Tabla 6	229
CXCR1	no	desconocido	Tabla 6	230
CXCR3	no	desconocido	Tabla 31	572
CXCR4	sí	AD	Tabla 6	231
CXorf40A	no	desconocido	Tabla 6	232
CYBA	sí	AR	Tabla 31	573
CYBB	sí	XLR	Tabla 6	233
CYP2S 1	no	desconocido	Tabla 6	234
DCLRE1B	sí	AR	Tabla 31	574
DCLRE1C	sí	AR	Tabla 6	235
DDX1	no	desconocido	Tabla 6	236
DDX58	sí	AD	Tabla 6	237
DHX58	no	desconocido	Tabla 6	238
DKC1	sí	XLR	Tabla 6	239
DNAJC21	sí	AR	Tabla 31	575
DNASA1L3	sí	AR	Tabla 31	576
DNASA2	sí	AR	Tabla 31	577
DNER	no	desconocido	Tabla 6	31
DNMT3B	sí	AR	Tabla 25B	240
DOCK2	sí	AR	Tabla 6	241

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
DOCK8	sí	AR	Tabla 25A; Tabla 25B	242
DSC1	no	desconocido	Tabla 6	243
DUSP16	no	desconocido	Tabla 6	32
EBF1	no	desconocido	Tabla 31	578
EDIL3	no	desconocido	Tabla 6	34
EEA1	no	desconocido	Tabla 6	35
EGF	no	desconocido	Tabla 31	579
EGR1	no	desconocido	Tabla 6	244
EHF	no	desconocido	Tabla 6	36
ELANE	sí	AD	Tabla 6	245
EMB	no	desconocido	Tabla 6	37
EPG5	sí	AR	Tabla 6	246
ERCC6L2	sí	AR	Tabla 31	580
ETF1	no	desconocido	Tabla 6	247
ETV6	no	AD	Tabla 6	38
EXTL3	sí	AR	Tabla 31	581
F9	no	desconocido	Tabla 6	248
FAAP24	sí	AR	Tabla 31	582
FADD	sí	AR	Tabla 31	583
FAS	sí	AD	Tabla 6	249
FASLG	sí	AD	Tabla 6	250
FAT4	sí	AR	Tabla 31	584
FCER2	no	desconocido	Tabla 31	585
FCGR2A	no	AD AR	Tabla 6	251
FCGR3A	sí	AR	Tabla 6	252
FCN3	sí	AR	Tabla 6	253
FERM3	sí	AR	Tabla 31	586
FEZ1	no	desconocido	Tabla 6	254
FHL2	no	desconocido	Tabla 6	39
FIS1	no	desconocido	Tabla 31	587
FOS	no	desconocido	Tabla 6	255
FOXH1	no	desconocido	Tabla 6	256
FOXN1	sí	AR	Tabla 6	257
FOXP3	sí	XLR	Tabla 6	258
FPR1	sí	desconocido	Tabla 6	259
FPR2	no	desconocido	Tabla 6	41
FPR3	no	desconocido	Tabla 6	42
FUK	no	desconocido	Tabla 6	43
G6PC3	sí	AR	Tabla 6	260
G6PD	sí	XLD	Tabla 31	588

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
GATA2	sí	AD	Tabla 6	261
GDA	no	desconocido	Tabla 6	44
PIBD4	no	desconocido	Tabla 6	45
GFI1	sí	AD	Tabla 6	262
GINS 1	sí	AR	Tabla 31	589
GOLGB1	no	desconocido	Tabla 6	263
GPATCH2	no	desconocido	Tabla 6	46
GPC5	no	desconocido	Tabla 6	47
GPRC5A	no	desconocido	Tabla 6	264
GRAP2	no	desconocido	Tabla 6	265
GRIA3	no	desconocido	Tabla 6	51
GTPBP4	no	desconocido	Tabla 6	52
HAX1	sí	AR	Tabla 6	266
HCN1	no	desconocido	Tabla 6	53
HELLS	sí	AR	Tabla 6	267
HERC5	no	desconocido	Tabla 31	590
HERC6	no	desconocido	Tabla 31	591
HEXA	no	desconocido	Tabla 6	54
HIVEP1	no	desconocido	Tabla 6	268
HIVEP2	no	AD	Tabla 6	269
HIVEP3	no	desconocido	Tabla 6	270
HK2	no	desconocido	Tabla 6	55
HMGB1	no	desconocido	Tabla 31	592
HMOX1	sí	AR	Tabla 31	593
HNRNPLL	no	desconocido	Tabla 6	271
HP	no	desconocido	Tabla 6	272
HPCAL1	no	desconocido	Tabla 6	273
HPR	no	desconocido	Tabla 6	57
HTR2A	no	desconocido	Tabla 6	274
HYOU1	sí	AR	Tabla 31	594
ICAM1	no	desconocido	Tabla 31	595
ICOS	sí	AR	Tabla 6	275
ICOSLG	no	desconocido	Tabla 31	596
IDI1	no	desconocido	Tabla 6	276
IDI2	no	desconocido	Tabla 6	59
IDO2	no	desconocido	Tabla 6	61
IFI35	no	desconocido	Tabla 31	597
IFH1	sí	AD	Tabla 6	277
IFIT1	no	desconocido	Tabla 31	598
IFIT2	no	desconocido	Tabla 31	599

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
IFIT3	no	desconocido	Tabla 31	600
IFNAR1	no	desconocido	Tabla 6	278
IFNAR2	sí	AR	Tabla 6	279
IFNG	no	desconocido	Tabla 6	280
IFNGR1	sí	AD AR	Tabla 6	281
IFNGR2	sí	AD AR	Tabla 6	282
IFNLR1	no	desconocido	Tabla 6	62
IGHM	sí	AR	Tabla 31	601
IGHMBP2	no	desconocido	Tabla 31	602
IGKC	sí	AR	Tabla 31	603
IGLL1	sí	AR	Tabla 6	283
IKBKB	sí	AD AR	Tabla 6	284
IKBKG	sí	XLD XLR	Tabla 6	285
IKZF1	sí	AD	Tabla 6	286
IL10	sí	AR	Tabla 6	287
IL10RA	sí	AR	Tabla 6	288
IL10RB	sí	AR	Tabla 6	289
IL12B	sí	AR	Tabla 6	290
IL12RB1	sí	AR	Tabla 6	291
IL17F	sí	AD	Tabla 6	292
IL17RA	sí	AR	Tabla 6	293
IL17RC	sí	AR	Tabla 31	604
IL1B	no	desconocido	Tabla 6	294
IL1RN	sí	AR	Tabla 31	605
IL21	sí	AR	Tabla 6	295
IL21R	sí	AD AR	Tabla 6	296
IL2RA	sí	AR	Tabla 6	297
IL2RG	sí	XLR	Tabla 6	298
IL3	no	desconocido	Tabla 31	606
IL36RN	sí	AR	Tabla 31	607
IL4	no	desconocido	Tabla 31	608
IL4R	no	desconocido	Tabla 6	299
IL7	no	desconocido	Tabla 6	300
IL7R	sí	AR	Tabla 6	301
INO80	sí	AR	Tabla 31	609
INPP5D	no	desconocido	Tabla 31	610
IRAK1	sí	XLR	Tabla 31	611
IRAK4	sí	AD AR	Tabla 6	302
IRF2BP2	sí	AD	Tabla 31	612
IRF3	sí	AD	Tabla 6	303

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
IRF7	sí	AR	Tabla 6	304
IRF8	sí	AD AR	Tabla 6	305
IRGM	no	desconocido	Tabla 6	306
ISG15	sí	AR	Tabla 6	307
ITCH	sí	AR	Tabla 31	613
ITGAM	no	desconocido	Tabla 31	614
ITGB2	sí	AR	Tabla 31	615
ITK	sí	AR	Tabla 25B	308
ITPKB	no	desconocido	Tabla 31	616
ITSN1	no	desconocido	Tabla 31	617
ITSN2	no	desconocido	Tabla 6	309
JAGN1	sí	AR	Tabla 6	310
JAK1	sí	AD AR	Tabla 31	618
JAK3	sí	AR	Tabla 6	311
JMY	no	desconocido	Tabla 6	312
JUN	no	desconocido	Tabla 6	313
KANK1	no	desconocido	Tabla 6	65
KAT6B	no	desconocido	Tabla 6	66
KCTD7	no	desconocido	Tabla 6	67
KDM6A	sí	XLD XLR	Tabla 31	619
KITLG	no	desconocido	Tabla 6	314
KMT2D	sí	AD	Tabla 31	620
KRAS	no	AD	Tabla 31	621
LAMTOR2	sí	AR	Tabla 6	315
LARP4B	no	desconocido	Tabla 6	69
LAT	sí	AR	Tabla 31	622
LCK	sí	AR	Tabla 25B	316
LCP2	no	desconocido	Tabla 6	317
LIG1	sí	AR	Tabla 6	318
LIG4	sí	AR	Tabla 6	319
LPIN2	sí	AR	Tabla 31	623
LRBA	sí	AR	Tabla 6	322
LRRK2	no	desconocido	Tabla 31	624
LYST	sí	AR	Tabla 6	323
MAGEA9B	no	desconocido	Tabla 6	325
MAGT1	sí	XLR	Tabla 6; Tabla 25A	326
MALL	no	desconocido	Tabla 6	72
MALT1	sí	AR	Tabla 6	327
MAP3K14	sí	AR	Tabla 31	625
MAP3K2	no	desconocido	Tabla 6	328

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
MAPK1	no	desconocido	Tabla 6	329
MAPK3	no	desconocido	Tabla 6	330
MAPK9	no	desconocido	Tabla 6	73
MASP2	sí	AR	Tabla 31	626
MAVS	no	desconocido	Tabla 6	331
MB21D1	no	desconocido	Tabla 31	627
MBL2	no	AD	Tabla 31	628
MCEE	no	desconocido	Tabla 6	74
MCM4	sí	AR	Tabla 31	629
MCM5	no	AR	Tabla 31	630
MDC1	no	desconocido	Tabla 31	631
MECP2	no	XLD XLR	Tabla 6	332
MEF2C	no	AD	Tabla 31	632
MEFV	sí	AD AR	Tabla 31	633
MEX3C	no	desconocido	Tabla 6	333
MFN1	no	desconocido	Tabla 31	634
NMF2	no	desconocido	Tabla 31	635
MGAT5	no	desconocido	Tabla 6	75
MKL1	sí	AR	Tabla 6	89
MLH1	no	AD AR	Tabla 31	636
MMP9	no	desconocido	Tabla 31	637
MOGS	sí	AR	Tabla 31	638
MON1A	no	desconocido	Tabla 31	639
MON1B	no	desconocido	Tabla 31	640
MRE11A	no	AR	Tabla 6	334
MS4A1	sí	AR	Tabla 6	335
MSH2	no	AD AR	Tabla 31	641
MSH5	no	AR	Tabla 31	642
MSH6	sí	AR	Tabla 31	643
MSN	sí	desconocido	Tabla 6	336
MTHFD1	sí	AR	Tabla 6	337
MVK	sí	AD AR	Tabla 31	644
MX1	no	desconocido	Tabla 31	645
MX2	no	desconocido	Tabla 31	646
MYD88	sí	AD AR	Tabla 6	338
MYSM1	sí	AR	Tabla 31	647
NBAS	sí	AR	Tabla 31	648
NBN	sí	AD AR	Tabla 6	339
NCF1	sí	AR	Tabla 31	649
NCF2	sí	AR	Tabla 31	650

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
NCF4	sí	AR	Tabla 31	651
NCSTN	sí	AD	Tabla 31	652
NFAT5	sí	AD	Tabla 31	653
NFIC	no	desconocido	Tabla 6	340
NFIL3	no	desconocido	Tabla 6	92
NFKB1	sí	AD	Tabla 6	341
NFKB2	sí	AD	Tabla 6	342
NFKBIA	sí	AD	Tabla 6	343
NHEJ1	sí	AR	Tabla 6	344
NHP2	sí	AR	Tabla 31	654
NLRC4	sí	AD	Tabla 31	655
NLRP1	sí	AR	Tabla 31	656
NLRP12	sí	AD	Tabla 6	93
NLRP2	no	desconocido	Tabla 31	657
NLRP3	sí	AD	Tabla 6	345
NLRX1	no	desconocido	Tabla 31	658
NOD1	no	desconocido	Tabla 31	659
NOD2	sí	AD	Tabla 6	346
NOP10	sí	AR	Tabla 31	660
NQO2	no	desconocido	Tabla 6	94
NRIP1	no	desconocido	Tabla 6	95
NSMCE3	sí	AR	Tabla 31	661
OAS1	no	AD	Tabla 31	662
OAS2	no	desconocido	Tabla 31	663
OAS3	no	desconocido	Tabla 31	664
OASL	no	desconocido	Tabla 31	665
ORAI1	sí	AD AR	Tabla 6	347
ORC4	no	AR	Tabla 31	666
OSTM1	sí	AR	Tabla 6	348
OTULIN	sí	AR	Tabla 31	667
OVOL2	no	desconocido	Tabla 6	98
PARN	sí	AD AR	Tabla 31	668
PCCA	no	AR	Tabla 31	669
PCCB	no	AR	Tabla 31	670
PDCD1	no	desconocido	Tabla 31	671
PDCD1LG2	no	desconocido	Tabla 31	672
PDE3B	no	desconocido	Tabla 6	99
PDGFRA	no	desconocido	Tabla 6	100
PDSS2	no	desconocido	Tabla 6	101
PEPD	sí	AR	Tabla 31	673

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
PGM3	sí	AR	Tabla 6	349
PHACTR4	no	desconocido	Tabla 6	102
PIAS1	no	desconocido	Tabla 6	103
PIAS2	no	desconocido	Tabla 6	350
PIK3CD	sí	AD	Tabla 6	104
PIK3R1	sí	AD AR	Tabla 6	351
PINK1	no	desconocido	Tabla 31	674
PKHD1	no	desconocido	Tabla 6	105
PLAU	no	desconocido	Tabla 31	675
PLAUR	no	desconocido	Tabla 31	676
PLCG1	no	desconocido	Tabla 31	677
PLCG2	sí	AD	Tabla 6	352
PLD1	no	AR	Tabla 31	678
PLEKHM1	sí	AR	Tabla 31	679
PLK1	no	desconocido	Tabla 31	680
PLXNB1	no	desconocido	Tabla 31	681
PMM2	no	AR	Tabla 31	682
PMS2	sí	AR	Tabla 6	353
PNP	sí	desconocido	Tabla 25B	354
PNPLA4	no	desconocido	Tabla 6	107
PNPT1	no	desconocido	Tabla 6	108
POLA1	sí	XLR	Tabla 6	355
POLE	sí	AR	Tabla 6	356
POLE2	sí	AR	Tabla 31	683
PPM1A	no	desconocido	Tabla 31	684
PPP2R3B	no	desconocido	Tabla 6	109
PRF1	sí	AD AR	Tabla 6	357
PRKCB	no	desconocido	Tabla 6	110
PRKCD	sí	AR	Tabla 6	358
PRKCH	no	desconocido	Tabla 6	111
PRKDC	sí	AD AR	Tabla 6	359
PRKN	no	desconocido	Tabla 31	685
PROC	no	desconocido	Tabla 6	360
PRRC2A	no	desconocido	Tabla 31	686
PSEN1	sí	AD	Tabla 31	687
PSENE1	sí	AD	Tabla 31	688
PSMA7	no	desconocido	Tabla 31	689
PSMB8	sí	AR	Tabla 6	361
PSTPIP1	sí	AD	Tabla 6	112
PTEN	sí	AD	Tabla 6	362

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
PTPN2	no	desconocido	Tabla 6	113
PTPRC	sí	AR	Tabla 6	363
PTPRN2	no	desconocido	Tabla 6	114
PURA	no	desconocido	Tabla 6	364
RAB27A	sí	AR	Tabla 6	365
RAB37	no	desconocido	Tabla 6	115
RAB5A	no	desconocido	Tabla 31	690
RAB5B	no	desconocido	Tabla 31	691
RAB5C	no	desconocido	Tabla 31	692
RAB7A	no	desconocido	Tabla 6	366
RABGEF1	no	desconocido	Tabla 6	367
RAC2	sí	AD	Tabla 6	368
RAD50	no	desconocido	Tabla 31	693
RAD51	no	desconocido	Tabla 6	369
RAG1	sí	AD AR	Tabla 25A; Tabla 25B	370
RAG 2	sí	AR	Tabla 6	371
RANBP2	sí	AD	Tabla 31	694
RASGRP1	sí	AR	Tabla 31	695
RBCK1	sí	AR	Tabla 6	372
RBFOX1	no	desconocido	Tabla 6	116
RCC1	no	desconocido	Tabla 6	117
RELA	no	desconocido	Tabla 31	696
RELB	sí	AR	Tabla 31	697
RFX5	sí	AR	Tabla 6	373
RFXANK	sí	AR	Tabla 6	374
RFXAP	sí	AR	Tabla 6	375
RGCC	no	desconocido	Tabla 6	118
RHOH	sí	AR	Tabla 31	698
RHOQ	no	desconocido	Tabla 6	119
RIPK1	no	desconocido	Tabla 6	376
RIPK3	no	desconocido	Tabla 6	377
RLTPR	sí	AR	Tabla 31	699
RNASE3	no	desconocido	Tabla 6	120
RNASEH2A	sí	AR	Tabla 6	379
RNASEH2B	sí	AR	Tabla 6	380
RNASEH2C	sí	AR	Tabla 6	381
RNASEL	no	desconocido	Tabla 6	382
RNF125	no	desconocido	Tabla 31	700
RNF168	sí	AR	Tabla 6	383
RNF31	sí	AR	Tabla 6	384

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
RORC	sí	AR	Tabla 31	701
RPSA	sí	AD	Tabla 31	702
RPTOR	no	desconocido	Tabla 6	123
RSAD2	no	desconocido	Tabla 31	703
RTEL1	sí	AR	Tabla 6	386
SALL2	no	desconocido	Tabla 6	388
SAMD9	sí	AD	Tabla 31	704
SAMD9L	sí	AD	Tabla 31	705
SAMHD1	sí	AR	Tabla 6	389
SBDS	sí	AR	Tabla 6	390
SEMA3E	sí	AD	Tabla 31	706
SERPINA1	no	AR	Tabla 31	707
SERPINB2	no	desconocido	Tabla 31	708
SERPINB4	no	desconocido	Tabla 6	124
SERPINB6	no	desconocido	Tabla 6	125
SERPING1	sí	AD	Tabla 31	709
SH2D1A	sí	XLR	Tabla 6	391
SH3BP2	sí	AD	Tabla 31	710
SHARPI N	no	desconocido	Tabla 6	392
SKIV2L	no	AR	Tabla 6	393
SLC17A5	no	desconocido	Tabla 6	127
SLC29A3	sí	AR	Tabla 31	711
SLC35C1	sí	AR	Tabla 31	712
SLC37A4	sí	AR	Tabla 6	394
SLC3A2	no	desconocido	Tabla 6	126
SLC46A1	sí	AR	Tabla 6	395
SLC7A7	no	AR	Tabla 31	713
SLC8A1	no	desconocido	Tabla 6	396
SLC9A1	no	desconocido	Tabla 31	714
SMAD2	no	desconocido	Tabla 6	397
SMAD3	no	desconocido	Tabla 6	398
SMAD4	no	desconocido	Tabla 6	399
SMARCAL1	sí	AR	Tabla 31	715
SMARCD2	sí	AR	Tabla 31	716
SMC3	no	AD	Tabla 31	717
SMURF2	no	desconocido	Tabla 31	718
SNAP29	no	desconocido	Tabla 6	400
SNCA	no	desconocido	Tabla 6	429
SNHG3	no	desconocido	Tabla 6	128
SNX10	sí	AR	Tabla 6	430

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
SNX5	no	desconocido	Tabla 6	130
SOCS2	no	desconocido	Tabla 6	131
SP110	sí	AR	Tabla 6	431
SP140	no	desconocido	Tabla 6	432
SPINK5	sí	AR	Tabla 6	433
SQSTM1	no	desconocido	Tabla 6	434
SRP54	sí	AD	Tabla 31	719
ST8SIA5	no	desconocido	Tabla 6	133
STAT1	sí	AD AR	Tabla 25A; Tabla 25B	436
STAT2	sí	AR	Tabla 6	437
STAT3	sí	AD	Tabla 25B	438
STAT5B	sí	AR	Tabla 6	439
STIM1	sí	AD AR	Tabla 6	440
STIM2	no	desconocido	Tabla 6	134
STK3	no	desconocido	Tabla 25B; Tabla 26	135
STK4	sí	AR	Tabla 6	441
STN1	sí	AR	Tabla 31	720
STX11	sí	AR	Tabla 6	442
STXBP2	sí	AD AR	Tabla 6	443
SYNCRIP	no	desconocido	Tabla 6	444
TAP1	sí	AR	Tabla 6	446
TAP2	sí	AR	Tabla 6	447
TAPBP	sí	desconocido	Tabla 6	448
TAZ	sí	XLR	Tabla 6	449
TBC1D15	no	desconocido	Tabla 31	721
TBC1D16	no	desconocido	Tabla 6	136
TBC1D17	no	desconocido	Tabla 31	722
TBK1	sí	AD	Tabla 6	450
TBX1	sí	AD	Tabla 6	451
TBX	no	desconocido	Tabla 6	445
TCF3	sí	AD	Tabla 31	723
TCIRG1	sí	AD AR	Tabla 6	452
TCN2	sí	AR	Tabla 31	724
TEK	no	AD	Tabla 31	725
TERT	sí	AD AR	Tabla 31	727
TFPI	no	desconocido	Tabla 31	728
TFRC	sí	AR	Tabla 31	729
THBD	sí	AD	Tabla 31	730
THBS1	no	desconocido	Tabla 31	731
TICAM1	sí	AD AR	Tabla 6	453

ES 2 989 209 T3

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IIUS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
TINF2	sí	AD	Tabla 31	732
TIRAP	sí	AR	Tabla 31	733
TLR3	sí	AD	Tabla 6	454
TLR4	no	desconocido	Tabla 6	455
TMC6	sí	AR	Tabla 31	734
TMC8	sí	AR	Tabla 31	735
TMEM173	sí	AD	Tabla 6	456
TNF	no	desconocido	Tabla 6	457
TNFAIP3	sí	AD	Tabla 6	458
TNFRSF10A	no	desconocido	Tabla 6	138
TNFRSF11A	sí	AD AR	Tabla 6	459
TNFRSF11B	no	AR	Tabla 6	460
TNFRSF13B	sí	AD AR	Tabla 6	461
TNFRSF13C	sí	AR	Tabla 6	139
TNFRSF17	no	desconocido	Tabla 31	736
TNFRSF18	no	desconocido	Tabla 6	140
TNFRSF1A	sí	AD	Tabla 31	737
TNFRSF4	sí	AR	Tabla 6	462
TNFRSF8	no	desconocido	Tabla 6	463
TNFSF10	no	desconocido	Tabla 31	738
TNFSF11	sí	AR	Tabla 6	464
TNFSF12-TNFSF13	sí	AD	Tabla 6	465
TNFSF13B	no	desconocido	Tabla 31	740
TNIP1	no	desconocido	Tabla 31	741
TP53	no	AD AR	Tabla 6	466
TP53AIP1	no	desconocido	Tabla 31	742
TPP1	sí	AD AR	Tabla 31	743
TPP2	sí	AR	Tabla 31	744
TRAC	sí	AR	Tabla 31	745
TRAF3	sí	AD	Tabla 6	467
TRAF3IP2	sí	AR	Tabla 31	746
TRAF6	no	desconocido	Tabla 6	468
TRAFD1	no	desconocido	Tabla 6	141
TREX1	sí	AD AR	Tabla 6	469
TRIM25	no	desconocido	Tabla 31	747
TRIM37	no	AR	Tabla 31	748
TRNT1	sí	AR	Tabla 6	470
TRPM2	no	desconocido	Tabla 6	142
TTC37	sí	AR	Tabla 31	749

Símbolo del gen de RefSeq	Gen IUIS-334	Modelo de enfermedad	Tablas de referencias cruzadas	Número de gen (GN)
TTC7A	sí	AR	Tabla 6	471
TYK2	sí	AR	Tabla 25B	144
UBD	no	desconocido	Tabla 31	750
UBE2N	no	desconocido	Tabla 6	145
UNC119	no	AD	Tabla 6	472
UNC13D	sí	AR	Tabla 6	473
UNC93B1	sí	desconocido	Tabla 6	474
UNG	sí	AR	Tabla 6	475
USB1	sí	AR	Tabla 31	751
USP15	no	desconocido	Tabla 31	752
USP18	sí	AR	Tabla 6	476
USP20	no	desconocido	Tabla 6	477
USP21	no	desconocido	Tabla 31	753
USP25	no	desconocido	Tabla 31	754
USP3	no	desconocido	Tabla 31	755
VAPA	no	desconocido	Tabla 6	478
VAV1	no	desconocido	Tabla 31	756
VCP	no	AD	Tabla 6	479
VDAC1	no	desconocido	Tabla 6	480
VDR	no	AD AR	Tabla 31	757
VEGFA	no	desconocido	Tabla 31	758
VPS13B	sí	AR	Tabla 6	481
VPS45	sí	AR	Tabla 6	482
VSTM1	no	desconocido	Tabla 6	147
VWA2	no	desconocido	Tabla 6	148
WAS	sí	XLR	Tabla 25A; Tabla 25B	483
WASHC5	no	AD AR	Tabla 31	759
WDR1	sí	AR	Tabla 31	760
WEE1	no	desconocido	Tabla 6	484
WIPF1	sí	AR	Tabla 6; Tabla 25B	485
WRAP53	sí	AR	Tabla 31	761
XAF1	no	desconocido	Tabla 31	762
XIAP	sí	XLD XLR	Tabla 6	486
YBX1	no	desconocido	Tabla 6	487
YWHAZ	no	desconocido	Tabla 6	488
ZAP70	sí	AD AR	Tabla 6	489
ZBTB24	sí	AR	Tabla 6	490

Para la lista de 663 genes en la Tabla 47, se proporcionan los siguientes: Símbolo del gen de RefSeq, si el gen está incluido en la lista IUIS-334 (Picardo et al., (2018) J Clin Immunol. 38(1):96-128; Bousfiha et al., (2018) J Clin Immunol. 38(1): 129-143), el modelo de enfermedad, las tablas con referencias cruzadas que también enumeran un subconjunto de los 663 genes y el número de gen.

Se pueden utilizar criterios más estrictos para la designación del modelo de enfermedad. Por ejemplo, la Tabla 6 utiliza modelos de enfermedad AR, AD, XLR y XLD basados en las entradas OMIM independientemente de si la enfermedad genética es un trastorno de inmunodeficiencia clásico. Mientras, la Tabla 47 enumera las entradas AR, AD, XLR y XLD solo para aquellos genes que están en la lista de genes IUIS-334. Por ejemplo, el gen PKHD1 causa la enfermedad renal poliquística AR y figura como una enfermedad AR en la Tabla 6 pero con un modelo de enfermedad "desconocido" en la Tabla 47. Sin embargo, los expertos en la técnica entienden que, a menudo, se agregan fenotipos de enfermedades adicionales al cuadro clínico una vez que se identifican más pacientes. En Burgmaier et al., 2019 (Sci Rep. 9(1): 7919), se informa que los pacientes tienen los fenotipos inmunitarios de trombocitopenia, anemia y leucopenia.

10 Ejemplo 28 - Datos de resumen de carga de variantes de la fuente de información de DV

Las principales variantes de los análisis de carga de variantes se identificaron sobre la base de los criterios de filtrado que se aplicaron a las cohortes de PML de Dis y Rep (incluido un subconjunto de anotación funcional), seguido de la determinación del subconjunto de variantes filtradas que se encontraron en ambas cohortes. Los criterios de filtrado utilizados fueron:

- 15 A. 663 genes (archivos het y hom), IMPACTO = ALTO o MODERADO, ≥ 2 casos EUR o ≥ 1 caso AFR, FET ≤ 0.1 , OR > 1
 B. Todos los genes (archivos het y hom) utilizaron 3 conjuntos de filtros:
1. IMPACTO = ALTO, ≥ 3 casos EUR o ≥ 1 caso AFR, FET ≤ 0.05 , OR > 1
 - 20 2. IMPACTO = MODERADO, CLASE VARIANTE = eliminación o inserción, ≥ 3 casos EUR o ≥ 1 caso AFR, FET ≤ 0.05 , OR > 1
 3. IMPACTO = MODERADO, CLASE VARIANTE = SNV, PolyPhen = dañino y SIFT = D (nocivo), ≥ 3 casos EUR o ≥ 2 casos AFR, FET ≤ 0.05 , OR > 1

Después de encontrar el conjunto de variantes superpuestas para las cohortes de Dis y Rep de acuerdo con los filtros anteriores, se evaluó más la biología de los genes utilizando PubMed y se clasificaron de la siguiente manera: 1 = biología fuerte, 2 = biología media, 3 = biología desconocida. También se excluyeron variantes para: 1) recuentos de casos de PML muy altos (más probable que sean falsos positivos), 2) alta frecuencia en una etnia pero no en la otra (mayor probabilidad de que la variante sea benigna en comparación con una variante que es rara tanto en la etnia EUR como en la AFR), y 3) presencia en un gen del cromosoma X (dichas variantes son difíciles de interpretar ya que se debe tener en cuenta el género). Las 27 variantes principales de este conjunto de análisis y criterios de filtrado se enumeran en las Tablas 50A y 50B.

Tabla 50A: Las 27 variantes principales de los análisis de carga de variantes de fuente de información de DV

Gen	Variante (hg19)	Fuente	IUIS-334	Consecuencia	Impacto	Poly Phen	SIFT	SEQ ID
AIRE	21-45708278-G-A	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	daño probable	tol.	3268, 3523
ATM	11-108106443-T-A	663 AFR hom	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3517
C8B	1-57409459-C-A	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	daño posible	del.	3015, 3502
CFHR2	1-196918605-A-G	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3505
DNASA1 L3	3-58191230-G-T	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3508
DNER	2-230579019-G-A	663 NFE het	no	sentido erróneo	moderado	benigno	del.	3507
FCN2	9-137779251-G-A	toda NFE het	no	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	3515
FCN3	1-27699670-AG-A	663 NFE het	sí	cambio de marco	alto	n/a; LOF	n/a; LOF	3500
GF11	1-92946625-G-C	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3503

ES 2 989 209 T3

Gen	Variante (hg19)	Fuente	IUIS-334	Consecuencia	Impacto	Poly Phen	SIFT	SEQ ID
HIVEP3	1-42047208-C-G	663 AFR het	no	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3501
IFH1	2-163136505-C-G	US 10240205; 663 NFE het; toda NFE het	sí	donante de empalme	alto	n/a; LOF	n/a; LOF	1041, 3506
IGLL1	22-23915583-T-C	663 NFE het	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3524
IGLL1	22-23915745-G-A	US 10240205	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	del.	1325, 3525
LIG1	19-48643270-C-T	663 AFR het	sí	sentido erróneo	moderado	daño posible	del.	3522
LRBA	4-151793903-T-C	663 NFE het	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3509
LY9	1-160769595-AG-A	todo AFR het	no	cambio de marco	alto	n/a; LOF	n/a; LOF	3504
MCM5	22-35806756-G-A	663 NFE het	no	sentido erróneo	moderado	daño posible	tol.	3273, 3526
MDC1	6-30673359-T-G	663 NFE het	no	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3511
NQO2	6-3015818-G-A	663 AFR het	no	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	3510
PKHD1	6-51798908-C-T	663 AFR het	no	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	3514
PLCG2	16-81942175-A-G	US 10240205	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	del.	1263, 3519
PRAM1	19-8564523-T-G	toda ENF het; toda AFR het	no	sentido erróneo	moderado	daño posible	del.	3521
SERPIN A1	14-94847262-TA	663 NFE het	no	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	3214, 3518
STXBP2	19-7712287-G-C	US 10240205; 663 NFE het	sí	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	1291, 3520
TAP1	6-32814942-C-T	663 NFE het; 663 AFR hom	sí	sentido erróneo	moderado	daño probable	del.	3512
TAP1	6-32816772-C-A	663 NFE het; 663 AFR hom	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	3513
TCIRG1	11-67818269-G-A	US 10240205	sí	sentido erróneo	moderado	benigno	tol.	1185, 3516

La Tabla 50A enumera el gen, la posición de la Variante (hg19), la fuente de la variante (663 genes o los archivos de carga de variantes, het u hom de todos los genes y/o de US 10,240,205), predicción funcional (Consecuencia, Impacto, PolyPhen, SIFT) y SEQ ID. Las variantes de pérdida de función (LOF) se indican en las columnas PolyPhen y SIFT como n/a/LOF (por ejemplo, no había información disponible de predicción de aminoácidos de estos algoritmos, pero la anotación de gnomAD indica "LOF: alta confianza").

Tabla 50B: Las 27 variantes principales de los análisis de carga de variantes de la fuente de información de DV, distribución de casos de PML por cohorte (Dis y Rep) y etnia (EUR y AFR)

Gen	Variante (hg19)	EUR Dis (n = 49)		EUR Rep (n=87)		AFR Dis (n = 21)		AFR Rep (n = 28)	
		Het	Hom	Het	Hom	Het	Hom	Het	Hom
AIRE	21-45708278-G-A	0	0	0	0	1	0	1	0
ATM	11-108106443-T-A	2	0	0	0	7	3	8	3

Gen	Variante (hg19)	EUR Dis (n = 49)		EUR Rep (n=87)		AFR Dis (n = 21)		AFR Rep (n = 28)	
		Het	Hom	Het	Hom	Het	Hom	Het	Hom
C8B	1-57409459-C-A	3	0	0	0	1	0	1	0
CFHR2	1-196918605-A-G	0	0	0	0	1	0	2	0
DNASA1L 3	3-58191230-G-T	0	0	0	0	1	0	1	0
DNER	2-230579019-G-A	4	0	4	0	0	0	0	0
FCN2	9-137779251-G-A	3	0	3	0	0	0	1	0
FCN3	1-27699670-AG-A	5	0	7	0	0	0	2	0
GFI1	1-92946625-G-C	2	0	0	0	1	0	1	0
HIVEP3	1-42047208-C-G	8	0	8	0	2	0	3	0
IFH1	2-163136505-C-G	6	0	5	0	1	0	0	0
IGLL1	22-23915583-T-C	2	0	3	0	0	0	0	0
IGLL1	22-23915745-G-A	2	0	1	0	1	0	0	0
LIG1	19-48643270-C-T	1	0	0	0	1	0	1	0
LRBA	4-151793903-T-C	6	0	9	0	0	0	1	0
LY9	1-160769595-AG-A	0	0	0	0	1	0	1	0
MCM5	22-35806756-G-A	3	0	4	0	0	0	0	0
MDC1	6-30673359-T-G	2	0	5	0	0	0	0	0
NQO2	6-3015818-G-A	0	0	0	0	1	0	2	0
PKHD1	6-51798908-C-T	0	0	0	0	2	0	1	0
PLCG2	16-81942175-A-G	3	0	3	0	4	0	1	0
PRAM1	19-8564523-T-G	27	1	14	4	6	0	4	1
SERPINA1	14-94847262-T-A	7	0	12	0	0	0	1	0
STXBP2	19-7712287-G-C	2	0	2	0	0	0	0	0
TAP1	6-32814942-C-T	6	0	9	1	6	2	5	2
TAP1	6-32816772-C-A	6	0	9	1	6	2	5	2
TCIRG1	11-67818269-G-A	0	0	0	0	4	0	3	0

La Tabla 50B muestra las mismas 27 variantes principales enumeradas en la Tabla 50A, pero con la distribución del número de casos de PML que tenían un genotipo het u hom y un desglose por cohorte (Dis o Rep) y etnia (EUR o AFR).

Ejemplo 29 - Análisis estadístico de carga de variante de la fuente de información de DV

El conjunto de 27 variantes de los análisis de carga de variantes de la fuente de información de DV (véase las Tablas 50A y 50B) se clasificó en función de los valores de FET y OR para cuatro tipos de análisis: solo EUR, solo AFR, EUR+AFR normalizado (norm.) donde los tamaños de la cohorte de gnomAD se ajustaron para que coincidan con la proporción relativa de casos de PML EUR (NFE en gnomAD) y AFR en la cohorte total (n = 185), y EUR+ AFR sumados (sum.) donde los datos del sujeto para las cohortes de NFE y AFR de gnomAD simplemente se sumaron. Se realizaron tres conjuntos de análisis estadísticos utilizando tres recursos disponibles públicamente (exoma de gnomAD, genoma de gnomAD y exoma de TGP), pero solo los análisis del exoma de gnomAD se presentan en las tablas 51 a 62, ya que los resultados fueron comparables para casi todas las variantes. Para cada conjunto de 3 tablas (nivel 1, nivel 2 y niveles 1 y 2 combinados), se calcularon FET y OR para las 27 variantes, las variantes se clasificaron en OR (descendente) y se excluyeron las variantes con FET > 0.05. Para las variantes de Nivel 1 (Tablas 51, 54, 57 y 60), se dio preferencia a las variantes con OR > 3 y solo una frecuencia moderada en los casos de PML (p. ej., PRAM1 19-8564523-T-G se consideró demasiado frecuente). Las "lecturas" enumeradas en las tablas corresponden a los recuentos de lectura en los datos de secuenciación (p. ej., el número de individuos muestreados para la variante). Las Tablas 51 y 54 también tienen un intervalo de Panel en el que a las 7 principales variantes EUR y las 10 principales variantes AFR se les asigna un intervalo que se usa en las Tablas 63A-64B.

Tabla 51: 7 variantes EUR (nivel 1) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Toda EUR			NFE de gnomAD			Modelo dominante		Intervalo del panel
		Het	Hom	lecturas	Het	Hom	lecturas	FET	OR	
IGLL1	22-23915745-G-A	3	0	136	42	0	5670 3	1.77E-04	30.4 2	1
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	136	302	0	5460 8	1.34E-05	9.76	2
STXBP 2	19-7712287-G-C	4	0	136	267	0	5579 8	4.46E-03	6.30	3
FCN2	9-137779251-G-A	6	0	136	461	1	5645 7	9.85E-04	5.59	4
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	136	446	0	5681 1	4.70E-03	4.82	5
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	136	665	7	5687 5	1.28E-03	4.54	6
IFH1	2-163136505-C-G	11	0	136	1225	6	5643 8	2.19E-04	3.95	7

Tabla 52: 9 variantes EUR (nivel 2) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Toda EUR			NFE de gnomAD			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
PRAM1	19-8564523-T-G	41	5	136	2076	250	30728	1.65E-18	6.24
ATM	11-108106443-T-A	2	0	136	143	0	56802	4.74E-02	5.91
TAP1	6-32816772-C-A	15	1	135	2250	26	55054	1.61E-04	3.12
TAP1	6-32814942-C-T	15	1	136	2258	28	55157	1.80E-04	3.08
PLCG2	16-81942175-A-G	6	0	136	831	2	56290	1.64E-02	3.07
FCN3	1-27699670-AG-A	12	0	136	1826	24	56778	1.77E-03	2.87
DNER	2-230579019-G-A	8	0	136	55	3	2670	1.32E-02	2.81
SERPINA1	14-94847262-T-A	19	0	136	3946	105	56878	4.25E-03	2.12
LRBA	4-151793903-T-C	15	0	136	3046	62	55340	1.32E-02	2.08

5

Tabla 53: 16 variantes EUR (niveles 1 y 2) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Todos EUR			NFE de gnomAD			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
IGLL1	22-23915745-G-A	3	0	136	42	0	56703	1.77E-04	30.42
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	136	302	0	54608	1.34E-05	9.76
STXBP2	19-7712287-G-C	4	0	136	267	0	55798	4.46E-03	6.30
PRAM1	19-8564523-T-G	41	5	136	2076	250	30728	1.65E-18	6.24
ATM	11-108106443-T-A	2	0	136	143	0	56802	4.74E-02	5.91
FCN2	9-137779251-G-A	6	0	136	461	1	56457	9.85E-04	5.59
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	136	446	0	56811	4.70E-03	4.82
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	136	665	7	56875	1.28E-03	4.54
IFH1	2-163136505-C-G	11	0	136	1225	6	56438	2.19E-04	3.95
TAP1	6-32816772-C-A	15	1	135	2250	26	55054	1.61E-04	3.12
TAP1	6-32814942-C-T	15	1	136	2258	28	55157	1.80E-04	3.08
PLCG2	16-81942175-A-G	6	0	136	831	2	56290	1.64E-02	3.07
FCN3	1-27699670-AG-A	12	0	136	1826	24	56778	1.77E-03	2.87
DNER	2-230579019-G-A	8	0	136	55	3	2670	1.32E-02	2.81

Gen	Variante (hg19)	PML Todos EUR			NFE de gnomAD			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
SERPINA1	14-94847262-T-A	19	0	136	3946	105	56878	4.25E-03	2.12
LRBA	4-151793903-T-C	15	0	136	3046	62	55340	1.32E-02	2.08

Tabla 54: 10 variantes AFR (nivel 1) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Toda AFR			AFR de gnomAD			Modelo dominante		Intervalo del panel
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR	
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	49	0	0	8123	3.52E-05	855.11	1
LIG1	19-48643270-C-T	2	0	49	1	0	8126	1.05E-04	339.72	2
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	49	15	0	8127	1.55E-04	35.15	3
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	49	17	0	8079	5.70E-03	20.14	4
GFI1	1-92946625-G-C	2	0	49	19	0	7756	7.51E-03	17.29	5
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	49	37	0	8027	1.77E-03	14.07	6
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	49	39	0	8128	1.97E-03	13.51	7
C8B	1-57409459-C-A	2	0	49	28	0	8128	1.38E-02	12.29	8
DNASA1 L3	3-58191230-G-T	2	0	49	32	0	8126	1.75E-02	10.75	9
PLCG2	16-81942175-A-G	5	0	49	128	0	7719	1.42E-03	6.73	10

Tabla 55: 3 variantes AFR (nivel 2) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Toda AFR			AFR de gnomAD			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
PRAM1	19-8564523-T-G	10	1	49	136	4	6351	1.18E-08	12.82
HIVEP3	1-42047208-C-G	5	0	49	175	2	8041	4.67E-03	5.05
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	49	318	1	8113	3.08E-03	4.07

5

Tabla 56: 13 variantes AFR (niveles 1 y 2) con valores de FET y OR

Gen	Variante (hg19)	PML Toda AFR			gnomAD AFR			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	49	0	0	8123	3.52E-05	855.11
LIG1	19-48643270-C-T	2	0	49	1	0	8126	1.05E-04	339.72
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	49	15	0	8127	1.55E-04	35.15
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	49	17	0	8079	5.70E-03	20.14
GFI1	1-92946625-G-C	2	0	49	19	0	7756	7.51E-03	17.29
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	49	37	0	8027	1.77E-03	14.07
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	49	39	0	8128	1.97E-03	13.51
PRAM1	19-8564523-T-G	10	1	49	136	4	6351	1.18E-08	12.82
C8B	1-57409459-C-A	2	0	49	28	0	8128	1.38E-02	12.29
DNASA1L3	3-58191230-G-T	2	0	49	32	0	8126	1.75E-02	10.75
PLCG2	16-81942175-A-G	5	0	49	128	0	7719	1.42E-03	6.73
HIVEP3	1-42047208-C-G	5	0	49	175	2	8041	4.67E-03	5.05
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	49	318	1	8113	3.08E-03	4.07

ES 2 989 209 T3

Tabla 57: 13 variantes EUR+AFR (nivel 1) con valores FET y OR (normalizados)

Gen	Variante (hg19)	PML Toda EUR + AFR			NFE + AFR gnomAD (norm.)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	185	6	0	43916	5.99E-06	120.00
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	185	6	0	43924	4.82E-04	79.75
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	185	10	0	43752	2.04E-05	72.02
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	185	12	0	43941	3.18E-05	60.30
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	185	8	0	43685	7.78E-04	59.62
IGLL1	22-23915745-G-A	4	0	185	58	0	43836	1.39E-04	16.67
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	185	227	0	43910	6.39E-05	7.57
ATM	11-108106443-TA	17	6	185	797	88	43909	6.97E-12	6,90
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	185	251	0	42164	1.50E-04	6.57
PRAM1	19-8564523-T-G	51	6	185	1562	185	24271	2.94E-21	5.74
FCN2	9-137779251-G-A	7	0	185	342	1	43653	7.60E-04	4.96
STXBP2	19-7712287-G-C	4	0	185	198	0	43049	1.13E-02	4.78
PLCG2	16-81942175-A-G	11	0	185	645	1	43425	1.27E-04	4.19

Tabla 58: 8 variantes EUR+AFR (nivel 2) con valores de FET y OR (normalizados)

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR + AFR			NFE + AFR gnomAD (norm.)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
TAP1	6-32816772-C-A	26	5	184	2144	52	42515	7.80E-09	3.72
TAP1	6-32814942-C-T	26	5	185	2140	53	42544	8.50E-09	3.70
GFI1	1-92946625-G-C	4	0	185	256	1	40597	3.16E-02	3.47
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	185	352	0	43910	1.78E-02	3.44
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	185	494	5	43964	5.71E-03	3.43
IFH1	2-163136505-C-G	12	0	185	910	4	43635	6.16E-04	3.24
FCN3	1-27699670-AG-A	14	0	185	1448	18	43889	5.84E-03	2.37
SERPINA1	14-94847262-TA	20	0	185	2934	77	43966	4.05E-02	1,65

5

Tabla 59: 21 Variantes EUR+AFR (niveles 1 y 2) con valores de FET y OR (normalizados)

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR +AFR		gnomAD NFE AFR (norma.)			Modelo dominante		
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	185	6	0	43916	5.99E-06	120.00
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	185	6	0	43924	4.82E-04	79.75
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	185	10	0	43752	2.04E-05	72.02
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	185	12	0	43941	3.18E-05	60.30
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	185	8	0	43685	7.78E-04	59.62
IGLL1	22-23915745-G-A	4	0	185	58	0	43836	1.39E-04	16.67
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	185	227	0	43910	6.39E-05	7.57

ES 2 989 209 T3

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR +AFR		gnomAD NFE AFR (norma.)				Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
ATM	11-108106443-TA	17	6	185	797	88	43909	6.97E-12	6,90
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	185	251	0	42164	1.50E-04	6.57
PRAM1	19-8564523-T-G	51	6	185	1562	185	24271	2.94E-21	5.74
FCN2	9-137779251-G-A	7	0	185	342	1	43653	7.60E-04	4.96
STXBP2	19-7712287-G-C	4	0	185	198	0	43049	1.13E-02	4.78
PLCG2	16-81942175-A-G	11	0	185	645	1	43425	1.27E-04	4.19
TAP1	6-32816772-C-A	26	5	184	2144	52	42515	7.80E-09	3.72
TAP1	6-32814942-C-T	26	5	185	2140	53	42544	8.50E-09	3.70
GFI1	1-92946625-G-C	4	0	185	256	1	40597	3.16E-02	3.47
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	185	352	0	43910	1.78E-02	3.44
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	185	494	5	43964	5.71E-03	3.43
IFH1	2-163136505-C-G	12	0	185	910	4	43635	6.16E-04	3.24
FCN3	1-27699670-AG-A	14	0	185	1448	18	43889	5.84E-03	2.37
SERPINA1	14-94847262-T-A	20	0	185	2934	77	43966	4.05E-02	1,65

Tabla 60: 12 variantes EUR + AFR (nivel 1) con valores de FET y OR (sumados)

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR + AFR			gnomAD NFE + AFR (sumados)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	185	8	0	64946	3.56E-04	88.57
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	185	18	0	64937	2.89E-05	59.42
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	185	22	0	64592	2.15E-03	32.06
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	185	37	0	64650	2.09E-04	28.78
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	185	41	0	64972	2.74E-04	26.11
IGLL1	22-23915745-G-A	4	0	185	146	0	64826	9.30E-04	9.79
PRAM1	19-8564523-T-G	51	6	185	2212	254	37079	5.81E-23	6.25
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	185	411	0	62235	2.71E-04	5.91
FCN2	9-137779251-G-A	7	0	185	471	1	64574	4.92E-04	5.34
STXBP2	19-7712287-G-C	4	0	185	274	0	63462	9.08E-03	5.10
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	185	512	1	64920	7.71E-04	4.94
PLCG2	16-81942175-A-G	11	0	185	959	2	64009	1.34E-04	4.15

Tabla 61: 11 variantes EUR + AFR (nivel 2) con valores de FET y OR (sumados)

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR+AFR			NFE+AFR de gnomAD (sumados)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
LIG1	19-48643270-C-T	3	0	185	281	0	64971	4.77E-02	3.79

ES 2 989 209 T3

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR+AFR			NFE+AFR de gnomAD (sumados)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	185	683	7	65003	3.97E-03	3.67
GFI1	1-92946625-G-C	4	0	185	361	1	60185	2.67E-02	3.65
IFH1	2-163136505-C-G	12	0	185	1262	6	64538	3.48E-04	3.46
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	185	537	0	64915	1.98E-02	3.33
ATM	11-108106443-T-A	17	6	185	2755	333	64928	2.83E-05	2.84
TAP1	6-32814942-C-T	26	5	185	4070	149	62693	2.63E-06	2.79
TAP1	6-32816772-C-A	26	5	184	4101	149	62767	2.65E-06	2.79
FCN3	1-27699670-AG-A	14	0	185	2224	26	64892	6.97E-03	2.28
LRBA	4-151793903-T-C	16	0	185	3116	62	63322	4.01E-02	1.79
SERPINA1	14-94847262-T-A	20	0	185	4073	106	65006	2.30E-02	1.76

Tabla 62: 23 variantes EUR+AFR (niveles 1 y 2) con valores de FET y OR (sumados)

Gen	Variante (hg19)	PML Todo EUR+AFR			NFE+AFR de gnomAD (sumados)			Modelo dominante	
		Het	Hom	Lecturas	Het	Hom	Lecturas	FET	OR
LY9	1-160769595-AG-A	2	0	185	8	0	64946	3.56E-04	88.57
PKHD1	6-51798908-C-T	3	0	185	18	0	64937	2.89E-05	59.42
AIRE	21-45708278-G-A	2	0	185	22	0	64592	2.15E-03	32.06
CFHR2	1-196918605-A-G	3	0	185	37	0	64650	2.09E-04	28.78
NQO2	6-3015818-G-A	3	0	185	41	0	64972	2.74E-04	26.11
IGLL1	22-23915745-G-A	4	0	185	146	0	64826	9.30E-04	9.79
PRAM1	19-8564523-T-G	51	6	185	2212	254	37079	5.81E-23	6.25
MDC1	6-30673359-T-G	7	0	185	411	0	62235	2.71E-04	5.91
FCN2	9-137779251-G-A	7	0	185	471	1	64574	4.92E-04	5.34
STXBP2	19-7712287-G-C	4	0	185	274	0	63462	9.08E-03	5.10
TCIRG1	11-67818269-G-A	7	0	185	512	1	64920	7.71E-04	4.94
PLCG2	16-81942175-A-G	11	0	185	959	2	64009	1.34E-04	4.15
LIG1	19-48643270-C-T	3	0	185	281	0	64971	4.77E-02	3.79
MCM5	22-35806756-G-A	7	0	185	683	7	65003	3.97E-03	3.67
GFI1	1-92946625-G-C	4	0	185	361	1	60185	2.67E-02	3.65
IFH1	2-163136505-C-G	12	0	185	1262	6	64538	3.48E-04	3.46
IGLL1	22-23915583-T-C	5	0	185	537	0	64915	1.98E-02	3.33
ATM	11-108106443-T-A	17	6	185	2755	333	64928	2.83E-05	2.84
TAP1	6-32814942-C-T	26	5	185	4070	149	62693	2.63E-06	2.79
TAP1	6-32816772-C-A	26	5	184	4101	149	62767	2.65E-06	2.79
FCN3	1-27699670-AG-A	14	0	185	2224	26	64892	6.97E-03	2.28
LRBA	4-151793903-T-C	16	0	185	3116	62	63322	4.01E-02	1.79
SERPINA1	14-94847262-T-A	20	0	185	4073	106	65006	2.30E-02	1.76

Ejemplo 30 - Paneles de variantes con evaluación de rendimiento diagnóstico e impacto en la población

Los paneles de variantes que consisten en las 7 principales variantes EUR (Tabla 51) y las 10 variantes principales de AFR (Tabla 54) fueron evaluados por su rendimiento diagnóstico no redundante en los casos de PML (p. ej., un caso de PML con ≥ 2 variantes del panel se contó solo una vez). Estos paneles se evaluaron de manera similar en datos de exoma de TGP de 440 sujetos AFR y 436 EUR, cuyos archivos BAM con referencia GRCh37 se descargaron y volvieron a analizar utilizando la fuente de información de DV. Las Tablas 63A y 64A muestran los resultados para casos de PML EUR y AFR frente a controles de TGP, respectivamente, en los que la frecuencia del panel de PML corresponde al rendimiento del diagnóstico y el índice de frecuencia refleja el nivel de enriquecimiento de las variantes del panel en los casos de PML. Los valores de FET y OR corresponden al número de casos de PML y controles de TGP que tienen una o más de 3 variantes, 4 variantes, etc. para un panel determinado.

Las Tablas 63B y 64B contienen los resultados de la evaluación del impacto en la población como se describe en Tonk et al., (2016) Pharmacogenomics J.17(4): 386-392, para lo siguiente: Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (PPV), Valor predictivo negativo (NPV), Frecuencia atribuible a la población (PAF), Número necesario a tratar (NNT) y Número necesario para el genotipo (NNG).

15 Tabla 63A: Panel de 7 variantes de EUR, rendimiento diagnóstico y valores de FET y OR

Variantes probadas	Casos de PML EUR (n = 136)	Frecuencia del panel de PML	Sujetos TGP EUR (n = 436)	Frecuencia del panel de TGP	Relación de frecuencia (PML/TGP)	FET	OR
Los 3 mejores de EUR	14	0.103	5	0.011	8.98	4.02E-06	9.89
Los 4 mejores de EUR	19	0.140	7	0.016	8.70	6.90E-08	9.95
Los 5 mejores de EUR	24	0.176	11	0.025	6.99	7.45E-09	8.28
Los 6 mejores de EUR	31	0.228	16	0.037	6.21	1.32E-10	7.75
Los 7 mejores de EUR	40	0.294	30	0.069	4.27	1.06E-10	5.64

Tabla 63B: Panel de 7 variantes de EUR, evaluación del impacto en la población

Variantes probadas	Sensibilidad	especificidad	PPV	NPV	Riesgo Relativo (RR)	Diferencia de riesgo (RD)	PAF	NNT	NNG
Los 3 mejores EUR	9.1 %	99.0 %	10.7 %	98.8 %	8.94	0.09	0.08	11	953
Los 4 mejores EUR	15.1 %	98.2 %	10.2 %	98.9 %	9.04	0.09	0.13	11	574
Los 5 mejores EUR	17.6 %	97.5 %	8.4 %	98.9 %	7.66	0.07	0.15	14	503
Los 6 mejores EUR	22.7 %	96.4 %	7.6 %	99.0 %	7.24	0.07	0.20	15	394
Los 7 mejores EUR	25.8 %	94.2 %	5.5 %	99.0 %	5.38	0.04	0.21	22	366

Tabla 64A: Panel de 10 variantes de AFR, rendimiento diagnóstico y valores de FET y OR

Variantes probadas	Casos de PML AFR (n = 49)	Frecuencia del panel de PML	Sujetos de TGP AFR (n = 440)	Frecuencia del panel TGP	Relación de frecuencia (PML/TGP)	FET	OR
Los 6 mejores de AFR	14	0.286	5	0.011	25.14	1.29E-11	34.80
Los 7 mejores de AFR	17	0.347	6	0.014	25.44	3.97E-14	38.43
Los 8 mejores de AFR	19	0.388	6	0.014	28.44	3.18E-16	45.81
Los 9 mejores de AFR	20	0.408	6	0.014	29.93	2.66E-17	49.89

Variantes probadas	Casos de PML AFR (n = 49)	Frecuencia del panel de PML	Sujetos de TGP AFR (n = 440)	Frecuencia del panel TGP	Relación de frecuencia (PML/TGP)	FET	OR
Los 10 mejores de AFR	23	0.469	10	0.023	20.65	1.90E-18	38.04

Tabla 64B: Panel de 10 variantes AFR, evaluación del impacto en la población

Variantes probadas	Sensibilidad	especificidad	PPV	VAN	Riesgo Relativo (RR)	Diferencia de riesgo (RD)	PAF	NNT	NNG
Los 6 mejores de AFR	22.6 %	99.2 %	26.4 %	99.0 %	25.89	0.25	0.22	4	355
Los 7 mejores de AFR	31.7 %	98.8 %	25.9 %	99.1 %	28.73	0.25	0.31	4	251
Los 8 mejores de AFR	40.0 %	98.6 %	26.9 %	99.2 %	33.78	0.26	0.39	4	198
Top 9 AFR	47.0 %	98.3 %	26.2 %	99.3 %	37.09	0.25	0.46	4	168
Los 10 mejores de AFR	56.5 %	96.7 %	18.4 %	99.4 %	31.22	0.18	0.55	6	141

Ejemplo 31 - Paneles de variantes con información resumida

- 5 La Tabla 65 muestra el desglose de los casos de PML con una variante del conjunto de 17 variantes (7 EUR y 10 AFR, Tablas 51 y 54). En general, se distribuyen entre géneros, etnias y enfermedades primarias. Por ejemplo, las 7 variantes EUR se encuentran en dos o más enfermedades primarias (MS, HIV, cánceres sanguíneos, otros). Por el contrario, aproximadamente la mitad de las 10 variantes de AFR se encuentran solo en pacientes con PML por HIV, pero esto no es sorprendente dada la gran proporción de casos de PML por HIV AFR (48 de 49) en la cohorte de PML (véase la Tabla 46).
- 10 La Tabla 66 enumera los números de ID de dbSNP para el conjunto de 17 variantes (7 EUR y 10 AFR, Tablas 51 y 54), junto con los números PMID de PubMed para respaldar la biología en la bibliografía (véanse también la Tablas 6 y 31 para citas adicionales de PMID para un subconjunto de los genes).

Tabla 65: Paneles de 7 variantes EUR y 10 variantes AFR, distribución de casos de PML por cohorte, género, etnia y enfermedad primaria

Gen	Variante (hg19)	Intervalo de fuente de panel	Cohorte de Dis (n = 70)	Cohorte de Rep (n = 115)	PML TOTAL (n = 185)	Hombres (n = 118)	Mujeres (n = 67)	AFR (n = 49)	EUR (n = 136)	MS (n = 15)	HIV (n = 125)	Cánceres sanguíneos (n = 22)	Otro (n = 23)
IPLL1	22-23915745-G-A	EUR 1	3	1	4	2	2	1	3	1	3	0	0
MDC1	6-30673359-T-G	EUR 2	2	7	9	9	0	1	8	0	8	0	1
STXBP2	19-7712287-G-C	EUR 3	2	2	4	1	3	0	4	2	1	0	1
FCN2	9-137779251-G-A	EUR 4	3	4	7	4	3	1	6	2	4	1	0
IPLL1	22-23915583-T-C	EUR 5	2	3	5	1	4	0	5	0	1	4	0
MCM5	22-35806756-G-A	EUR 6	3	4	7	4	3	0	7	1	5	0	1
IFIH1	2-163136505-C-G	EUR7	7	5	12	9	3	1	11	1	8	1	2
LY9	1-160769595-AG-A	AFR 1	1	1	2	1	1	2	0	0	1	0	1
LIG1	19-48643270-C-T	AFR 2	2	1	3	3	0	2	1	0	3	0	0
PKHD1	6-51798908-C-T	AFR 3	2	1	3	1	2	3	0	0	3	0	0
AIRE	21-45708278-G-A	AFR 4	1	1	2	0	2	2	0	0	2	0	0
GFI1	1-92946625-G-C	AFR 5	3	1	4	2	2	2	2	0	3	1	0
CFHR2	1-196918605-A-G	AFR 6	1	2	3	2	1	3	0	0	3	0	0
NQO2	6-3015818-G-A	AFR 7	1	2	3	2	1	3	0	0	3	0	0
C8B	1-57409459-C-A	AFR 8	4	1	5	2	3	2	3	1	3	1	0
DNASE	3-58191230-G	AFR 9	1	1	2	2	0	2	0	0	2	0	0
IL3	T												
PLCG2	16-81942175-A-G	AFR 10	7	4	11	9	2	5	6	1	8	0	2

Tabla 66: Paneles de 7 variantes EUR y 10 variantes AFR, ID de dbSNP y biología de apoyo

Gen	Variante (hg19)	ID de dbSNP	Intervalo de origen del panel	Biología de apoyo - PubMed (PMID)
IPLL1	22-23915745-G-A	rs143780139	EUR 1	31291582
MDC1	6-30673359-T-G	rs143258964	EUR 2	30453211,30541848
STXBP2	19-7712287-G-C	rs35490401	EUR 3	28983403,29599780

Gen	Variante (hg19)	ID de dbSNP	Intervalo de origen del panel	Biología de apoyo - PubMed (PMID)
FCN2	9-137779251-G-A	rs76267164	EUR 4	20375618, 25251245, 28894916, 30747617, 30868077
IGLL1	22-23915583-T-C	rs1064421	EUR 5	31291582
MCM5	22-35806756-G-A	rs2230933	EUR 6	27414250
IFH1	2-163136505-C-G	rs35337543	EUR 7	22648297, 28716935, 28475461, 28553952, 30201512
LY9	1-160769595-AG-A	rs763811636	AFR 1	15905546, 26667173, 27054584, 27482100, 30791129
LIG1	19-48643270-C-T	rs3730947	AFR 2	30395541
PKHD1	6-51798908-C-T	rs199589074	AFR 3	31138820
AIRE	21-45708278-G-A	rs148012328	AFR 4	31167928
GFI1	1-92946625-G-C	rs149914857	AFR 5	26447191, 31004086
CFHR2	1-196918605-A-G	rs148175483	AFR 6	29686068
NQO2	6-3015818-G-A	rs148024596	AFR 7	27692612
C8B	1-57409459-C-A	rs139498867	AFR 8	31270218
DNASA1 L3	3-58191230-G-T	rs12491947	AFR 9	28533778, 30593563, 30026744
PLCG2	16-81942175-A-G	rs75472618	AFR 10	28714976

Ejemplo 32 - Información actualizada de medicamentos

- 5 Los medicamentos inmunosupresores son una clase amplia y en expansión de compuestos terapéuticos, que incluye versiones genéricas de productos biológicos (denominados biosimilares). Los medicamentos, como los que están en el mercado que pueden estar relacionados con el riesgo de PML, ahora o en el futuro, incluyen pero no se limitan a: fumarato de diroximel (p. ej., VUMERITY), siponimod (p. ej., MAYZENT), golimumab (p. ej., SIMPONI), elotuzumab (p. ej., EMPLICITI), idebenona, ravulizimab-cwvz (p. ej., ULTOMIRIS), letrozol (p. ej., FEMARA), voriconazol (p. ej., VFEND), dalfampridina (p. ej., AMPYRA), ambrisentán (p. ej., LETAIRIS), pegfilgrastim (p. ej., NEULASTA), simvastatina, hormona adrenocorticotrópica, ácido lipoico y oxcarbazepina.
- 10 Los medicamentos inmunosupresores que se encuentran en ensayos clínicos que pueden vincularse con el riesgo de PML antes o después de la aprobación del fármaco incluyen, pero no se limitan a: elezanumab, nerispirdina, daprolizumab pegol, etrolizumab, abrilumab, evobrutinib, amiselimod, ceralifimod, clemastina, sunfenon epigalocatequina-galato y andrografólidos (una hierba medicinal botánica también conocida como IB-MS).
- 15 Además, otras moléculas de interés incluyen, pero no se limitan a, BNZ-1, IMU-838, SAR442168/PRN2246, BIIB033, BIIB059, BIIB061, AJM300, EK-12 (una combinación de neuropéptidos de metencefalina y tridecactida) y CHS-131.
- 20 Algunos medicamentos de interés como medicamentos inmunosupresores tienen nombres alternativos informados en las bases de datos de la FDA, tales como fingolimod frente a clorhidrato de fingolimod, mofetil micofenolato frente a clorhidrato de mofetil micofenolato, tacrolimus frente a tacrolimus anhidro, bendamustina frente a clorhidrato de bendamustina, doxorubicina frente a clorhidrato de doxorubicina y certolizumab frente a certolizumab pegol.
- Algunos tratamientos contra el HIV también se han relacionado con casos de PML en la base de datos de la FDA, tales como ritonavir (p. ej., NORVIR), enfuvirtida (p. ej., FUZEON) y maraviroc (p. ej., SELZENTRY).
- 25 Los medicamentos y/o moléculas de interés aprobados que tienen el mismo mecanismo de acción que el natalizumab y, por lo tanto, pueden vincularse con la PML incluyen, pero no se limitan a, levocabastina, TR-14035 y R-411.

Tabla 67: Ejemplos de biosimilares

Nombre original de marca	Nombre genérico	Nombre del biosimilar	Nombre de marca/código del biosimilar
Rituxan	rituximab	rituximab-abbs	Truxima

ES 2 989 209 T3

Nombre original de marca	Nombre genérico	Nombre del biosimilar	Nombre de marca/código del biosimilar
Rituxan	rituximab	rituximab-pvvr	Ruxience
Rituxan	rituximab		Rimimyo
Rituxan	rituximab		Rixathon
Rituxan	rituximab		ABP 798
Rituxan	rituximab		RTXM83
Remicade	infliximab	infliximab-dyyb	Inflectra
Remicade	infliximab	infliximab-abda	Renflexis
Remicade	infliximab	infliximab-q btx	Ixifi/Zessly
Remicade	infliximab		ABP 710
Remicade	infliximab		Remsima
Humira	adalimumab	adalimumab-atto	Amjevita
Humira	adalimumab	adalimumab-adaz	Hyrimoz
Humira	adalimumab	adalimumab-bwwd	Hadalmia
Humira	adalimumab	adalimumab-adbm	Cyltezo
Humira	adalimumab		Hulio
Humira	adalimumab		Imraldi
Humira	adalimumab		PF-06410293
Humira	adalimumab		CT-P17
Humira	adalimumab		CHS-1420
Humira	adalimumab		M923/BAX923
Humira	adalimumab		MYL-1401A
Humira	adalimumab		LBAL
Humira	adalimumab		MSB 11022 (Idacio / Kromea)
Humira	adalimumab		GP2017
Humira	adalimumab		BCD-057
Humira	adalimumab		ONS-3010
Humira	adalimumab		AVT02
Enbrel	etanercept	etanercept-szss	Erelzi
Enbrel	etanercept	etanercept-ykro	Eticovo
Enbrel	etanercept		CT-P05
Enbrel	etanercept		Benepali
Enbrel	etanercept		Altebrel
Avastin	bevacizumab	bevacizumab-awwb	Mvasi
Avastin	bevacizumab	bevacizumab-bvzr	Zirabev
Avastin	bevacizumab		AB8
Avastin	bevacizumab		CT-P16
Solaris	eculizumab		SB12
Solaris	eculizumab		ABP 959
Neulasta	pegfilgrastim	pegfilgrastim-jmdb	Fulphila
Neulasta	pegfilgrastim	pegfilgrastim-cbqv	Udenyca

Nombre original de marca	Nombre genérico	Nombre del biosimilar	Nombre de marca/código del biosimilar
Neulasta	pegfilgrastim		Pelmeg
Neulasta	pegfilgrastim		PF-06881894

Si bien en el presente documento se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Las siguientes reivindicaciones definen el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento inmunosupresor para usar en el tratamiento de una afección en un sujeto que necesita terapia con medicamentos inmunosupresores,

5 en el que el sujeto tiene un riesgo reducido de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) debido a una infección del cerebro por el virus de John Cunningham (JCV),
 en el que la disminución del riesgo del sujeto se debe a la ausencia de una variación genómica seleccionada del grupo que consta de: crm1: chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A,
 en el que la posición del cromosoma de la variación genómica se define con respecto a UCSC hg19.

10 2. Un medicamento inmunosupresor para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la condición es un cáncer, un trasplante de órgano o una enfermedad autoinmune, opcionalmente en la que:

(i) la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Addison, encefalitis anti-receptor de NMDA, síndrome de antisintetasa, anemia aplásica, anemias autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune, pancreatitis autoinmune, enfermedad de Behcet, trastornos de la piel ampollosa, enfermedad celíaca - esprúe (enteropatía sensible al gluten), síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, enfermedad de Devic, eritroblastopenia, síndrome de Evans, glomeruloesclerosis segmentaria focal, granulomatosis con poliangeitis, enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedades autoinmunes mediadas por IgA,
 15 enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple, miastenia grave, mieloma, linfoma no Hodgkin, síndrome de Opsoclonus myoclonus (OMS), penfigoide, pénfigo, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, psoriasis, aplasia pura de glóbulos rojos, artritis reactiva, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, diabetes tipo I, colitis ulcerosa,
 20 vasculitis, vitíligo y combinaciones de las mismas;

(ii) la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn; o

(iii) la enfermedad autoinmune es una forma recurrente de esclerosis múltiple.

3. Un medicamento inmunosupresor para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

(i) el medicamento inmunosupresor comprende abatacept, abrilumab, acalabrutinib, adalimumab, hormona adrenocorticotrópica, agatolimod de sodio, aldesleukina, alefacept, alemtuzumab, alisertib, clorhidrato de alvesopamicina, alvociclib, ambrisentan, aminocampotecina, amiselimod, anakinra, anedacalizumab, andrografólidos, anifrolumab, antitímocito Ig, apatinib, apelisib, asparaginasa, atacicept, atezolizumab, avelumab, azacitidina, azatioprina, bafetinib, baminercept, baricitinib, basiliximab, becatecarin, begelomab,
 35 belatacept, belimumab, bemcentinib, bendamustina, betalutin con lilotomab, bevacizumab, bimekizumab, binimetinib, bleomicina, blinatumomab, BNZ-1, bortezomib, brentuximab vedotina, briostatina 1, bucilamina, buparlisib, busulfano, canakinumab, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, maleato de cediranib, cemiplimab, cerlifimod, cerdulatinib, certolizumab, cetuximab, cidamida, clorambucilo, cilengtida, cirmtuzumab, cisplatino, cladribina, clazakizumab, clemastina, clioquinol, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina,
 40 citarabina, quimioterapia con citotóxicos, daclizumab, dalfampridina, daprolizumab pegol, daratumumab, dasatinib, defactinib, defibrotida, denosumab, dexametasona, diacereína, fumarato de dimetilo, dinaciclib, fumarato de diroximel, doxorubicina, durvalumab, duvelisib, duvortuzumab, eculizumab, efalizumab, efitlagimod alfa, una combinación de neuropéptidos de metencefalina y tridecactida, elezanumab, elotuzumab, encorafenib, entinostat, entospletinib, enzastaurina, epacadostat, epirubicina, epratuzumab, eritoran tetrasódico, etanercept, etopósido, etrolizumab, everolimus, evobrutinib, filgotinib, fingolimod, fitegrast,
 45 fludarabina, fluorouracilo, fontolizumab, clorhidrato de forodesina, fostamatinib, galunisertib, ganetespib, ganitumab, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, gerilimzumab, glasdegib, glassia, acetato de glatirámico, glembatumumab vedotina, glesatinib, golimumab, guadecitabina, hidrocortisona, sulfato de hidroxicloquina, hidroxíurea, ibritumomab tiuxetano, ibrutinib, ibudilast, idarrubicina, idebenona, idelalisib, ifosfamida, igruratimod, imatinib, imexon, infliximab, inotuzumab ozogamicina, interferón alfa-2, interferón beta-1a,
 50 interferón beta-1b, interferón gamma-1, ipilimumab, irofulveno, isatuximab, ispinesib, itacitinib, ixazomib, lapatinib, laquinimod, laromustina, Id-aminopterina, leflunomida, lenalidomida, lenvatinib, letrozol, levamisol, levocabastina, ácido lipoico, lirilumab, lonafamib, lumiliximab, masitinib, mavrilumab, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilprednisona, milatuzumab, mitoxantrona, mizoribina, mocetinostat, monalizumab, mosunetuzumab, difosfato de motesanib, moxetumomab pasudotox, muromonab-CD3, mofetil micofenolato, ácido micofenólico, namilumab, natalizumab, navitoclax, neihulizumab, nerispiridina, neurovax, niraparib, nivolumab, mesilato de obatoclax, obinutuzumab, oblimersen de sodio, ocrelizumab, ofatumumab, olokizumab, opicinumab, oprelvequina, osimertinib, otelixizumab, oxaliplatino, oxcarbazepina, ozanimod, paclitaxel, pacritinib, palifermina, panobinostat, pazopanib, peficitinib, pegfilgrastim, peginterferon
 55 beta-1a, pegsunercept (peg stnf-ri), pembrolizumab, pemetrexed, penclomedina, pentostatina, perifosina, pevonedistat, pexidartinib, picoplatino, pidilizumab, pivanex, pixantrona, pleneva, acetato de plovámero, polatuzumab vedotina, pomalidomida, ponatinib, ponesimod, prednisona/prednisolona, piroxamida,

- 5 ravulizumab-cwvz, il-12 recombinante, relatlimab, rhigf-1, rhigm22, rigosertib, riloncept, rituximab, ruxolitinib, sarilumab, secukinumab, selumetinib, simvastatina, sintilimab, sipilizumab, siponimod, sirolimus, sirukumab, sitravatinib, sonidegib, sorafenib, acetato de sotrastaurina, sunitinib, Galato de epigalocatequina sunphenon, tabalumab, tacrolimus, mesilato de talabostat, talacotuzumab, tanespimicina, tegafur/gimeracilo/oteracilo,
- 10 temozolomida, temsirolimus, tenalisib, terameprocol, teriflunomida, talidomida, tiarabina, tiotepa, tipifarnib, tirabrutinib, tislelizumab, tivozanib, tocilizumab, tofacitinib, tregalizumab, tremelimumab, treosulfano, ublituximab, umbralisib, upadacitinib, urelumab, ustekinumab, varlilumab, vatelizumab, vedolizumab, veliparib, veltuzumab, venetoclax, vinblastina, vincristina, ditartrato de vinorelbina, visilizumab, vismodegib, vistusertib, voriconazol, vorinostat, vosaroxina, ziv-aflibercept, o ácido 6,8-bis(benciltio)octanoico, o cualquier combinación de los mismos;
- 15 (ii) el medicamento inmunosupresor comprende natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, peginterferon beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab fumarato de diroximel o siponimod; o cualquier combinación de los mismos; o
- (iii) el medicamento inmunosupresor comprende adalimumab, alemtuzumab, alemtuzumab, azatioprina, belimumab, bevacizumab, bortezomib, eculizumab, leflunomida, vedotina de brentuximab, cetuximab, ciclofosfamida, fumarato de dimetilo, efalizumab, fingolimod, fludarabina, ácido fumárico, imatinib, infliximab, metotrexato, micofenolato de mofetilo, natalizumab, daclizumab, rituximab, vedolizumab, ruxolitinib u ocrelizumab.
- 20 4. Un medicamento inmunosupresor para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento inmunosupresor comprende natalizumab, opcionalmente en el que:
- (i) el natalizumab se administra mediante infusión intravenosa;
- (ii) se administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab;
- 25 (iii) se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab cada cuatro semanas;
- (iv) se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa cada cuatro semanas;
- (v) se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa cada seis semanas;
- 30 (vi) se administran aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de natalizumab mediante infusión intravenosa cada ocho semanas; o
- (vii) el natalizumab se administra por vía subcutánea.
5. Un medicamento inmunosupresor para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las secuencias genómicas del sujeto se determinan mediante una prueba genética que comprende detectar la variación genómica en una muestra de ácido polinucleico obtenida del sujeto, opcionalmente en el que:
- 35 (i) la prueba genética comprende analizar un genoma completo o el exoma completo del sujeto;
- (ii) la prueba genética comprende analizar información de ácido nucleico que ya se ha obtenido para un genoma completo o un exoma completo del sujeto;
- 40 (iii) la prueba genética comprende analizar la información de ácido nucleico que ya se ha obtenido para un genoma completo o un exoma completo del sujeto, en la que la información de ácido nucleico se obtiene de un análisis *in silico*;
- (iv) el sujeto es un sujeto humano; o
- (v) la muestra de ácido polinucleico comprende un ácido polinucleico de sangre, saliva, orina, suero, lágrimas,
- 45 piel, tejido o cabello del sujeto.
6. Un medicamento inmunosupresor para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la prueba genética comprende análisis de micromatrices, PCR, secuenciación, hibridación de ácido nucleico o cualquier combinación de los mismos, opcionalmente en el que:
- (i) el análisis de micromatrices se selecciona del grupo que consiste en un análisis de matriz de hibridación genómica comparativa (CGH) y un análisis de matriz SNP, o
- 50 (ii) la secuenciación se selecciona del grupo que consiste en secuenciación de firma masivamente paralela (MPSS), secuenciación de polony, pirosecuenciación 454, secuenciación de Illumina, secuenciación de Illumina (Solexa) utilizando la preparación de la biblioteca Genómica 10X, secuenciación SOLiD, secuenciación de semiconductores de iones, secuenciación de nanobolas de ADN, secuenciación helicóptica de una sola molécula, secuenciación en tiempo real de una sola molécula (SMRT), secuenciación RNAP, secuenciación de
- 55 ADN de nanoporos, secuenciación por hibridación y secuenciación de microfluidos de Sanger.
7. Un medicamento inmunosupresor para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la variación genómica es una SNV heterocigota o una SNV homocigota.

8. Un medicamento inmunosupresor para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- (a) el medicamento inmunosupresor para uso comprende además un agente que reduce la carga viral de JCV en el sujeto; o
- 5 (b) el medicamento inmunosupresor es para la administración antes de, o junto con un agente que reduce la carga viral en el sujeto,
- opcionalmente en el que:
- (i) el medicamento inmunosupresor se administra después de que se reduce la carga viral; o
- (ii) el agente que reduce la carga viral es un agente que se dirige al JCV.
- 10 9. Un método para reducir el riesgo de que un sujeto desarrolle leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) que comprende
- (a) probar en un sujeto la presencia de una variación genómica seleccionada del grupo que consiste en: chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A, en el que la posición en el cromosoma de la variación genómica se define con respecto a UCSC hg19;
- 15 (b) determinar que el sujeto tiene la variación genómica, y
- (c) desaconsejar la administración de un medicamento inmunosupresor al sujeto que se determinó que tenía la variación genómica, en el que el medicamento inmunosupresor comprende natalizumab, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, peginterferón beta-1a, teriflunomida, fingolimod, fumarato de dimetilo, alemtuzumab, mitoxantrona, rituximab, daclizumab, ocrelizumab, fumarato de diroximel o siponimod,
- 20 opcionalmente en el que:
- (i) el asesoramiento comprende advertir que está contraindicada la administración de medicamentos inmunosupresores;
- (ii) el asesoramiento comprende advertir que la administración de un medicamento inmunosupresor aumenta el riesgo de que el sujeto desarrolle leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML);
- 25 (iii) el asesoramiento comprende advertir que la administración de un medicamento inmunosupresor es un factor que aumenta el riesgo de que el sujeto desarrolle leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML); o
- (iv) en el que el medicamento inmunosupresor comprende natalizumab.
10. Un método para identificar a un sujeto que tiene riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) que comprende:
- 30 (a) analizar una muestra de ácido polinucleico del sujeto para una variación genómica seleccionada de un grupo que consiste en: chr9:137779251, G>A y chr1:160769595, AG>A en el que la posición del cromosoma de la variación genómica se define con respecto a UCSC hg19;
- (b) establecer la presencia de la variación genética en la muestra de ácido polinucleico; y
- (c) identificar al sujeto como de alto riesgo de desarrollar PML;
- 35 en el que el sujeto está inmunodeprimido,
- opcionalmente, en el que el sujeto tiene HIV, ha recibido un trasplante de órgano o padece una afección seleccionada de cáncer, una neoplasia maligna hematológica, una enfermedad autoinmune o linfocitopenia CD4+ idiopática (ICL).
11. El medicamento inmunosupresor para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o el método de la reivindicación 9 o 10, que comprende además analizar la presencia de JCV en una muestra biológica del sujeto, en el que el análisis de la presencia de JCV comprende una prueba de anticuerpos contra JCV o prueba de bandas oligoclonales de IgM del CSF,
- 40 opcionalmente en el que:
- el análisis de la presencia de JCV comprende analizar al sujeto con la prueba de anticuerpos contra JCV,
- 45 en la que la prueba de anticuerpos contra JCV detecta o no la presencia de JCV, o
- la prueba de anticuerpos contra JCV comprende poner en contacto un reactivo de detección de JCV con una muestra biológica del sujeto, en el que opcionalmente el reactivo de detección de JCV se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-JCV, un cebador específico de JCV y combinaciones de los mismos.

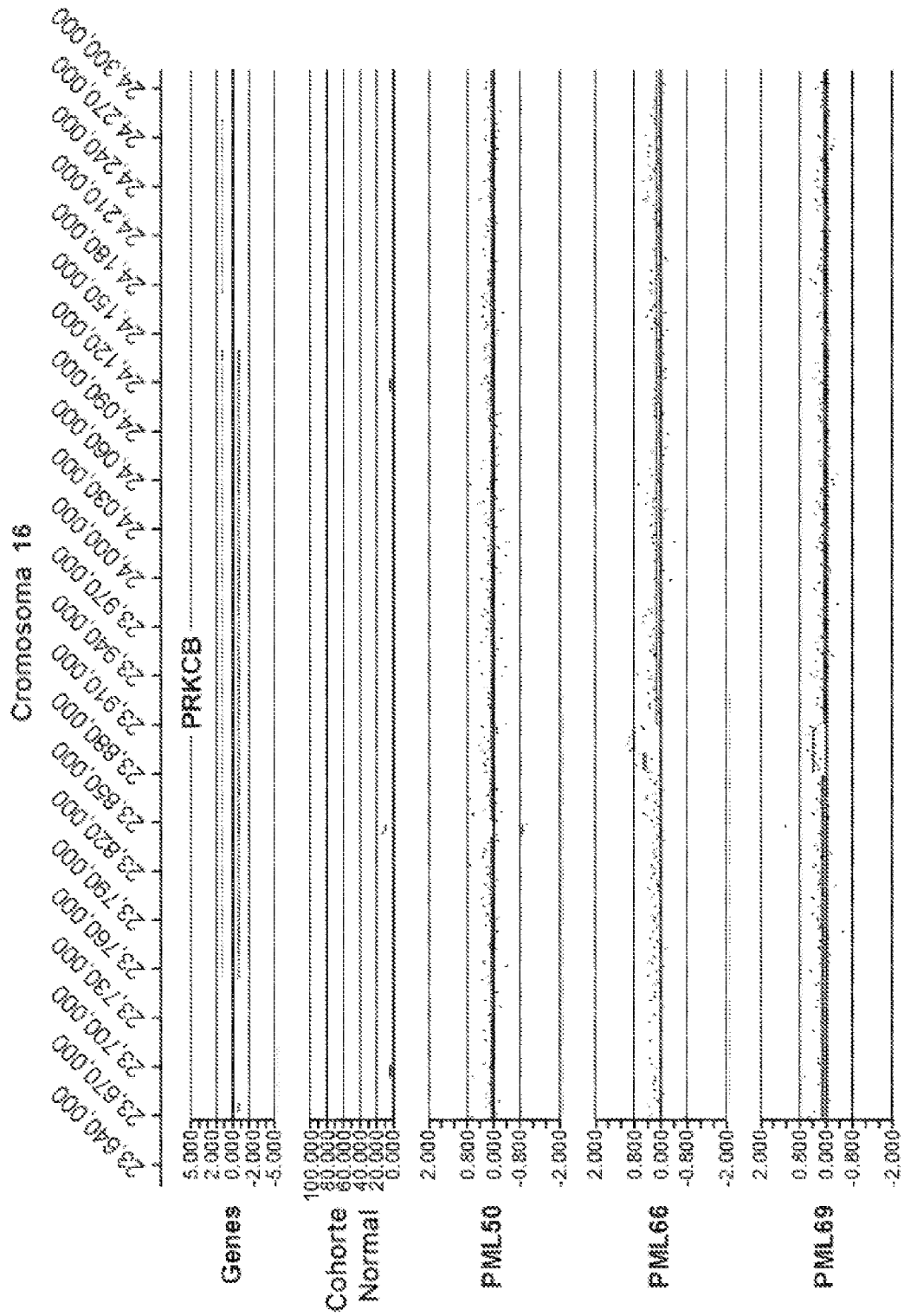


FIG. 1

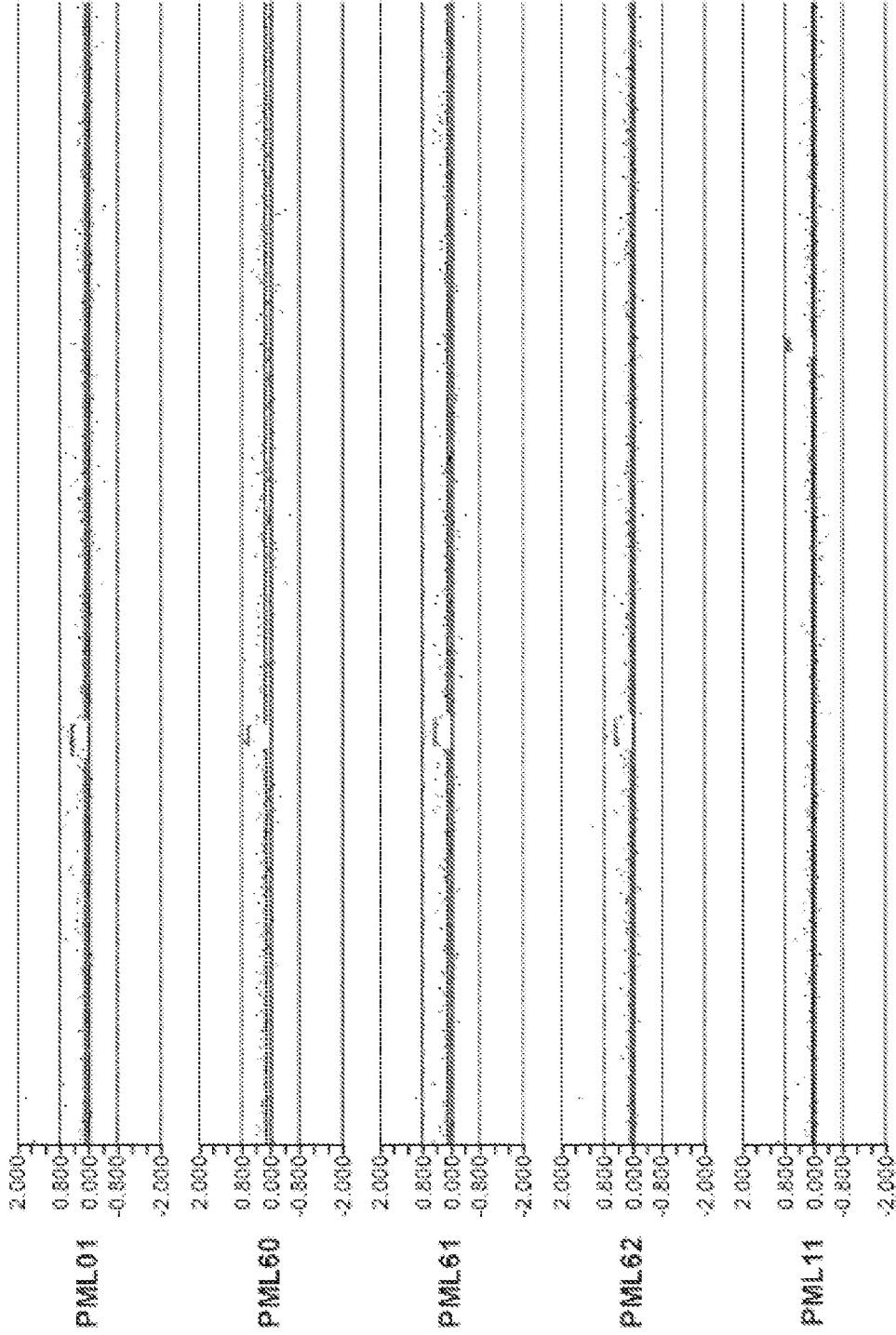


FIG. 1 (Cont.)

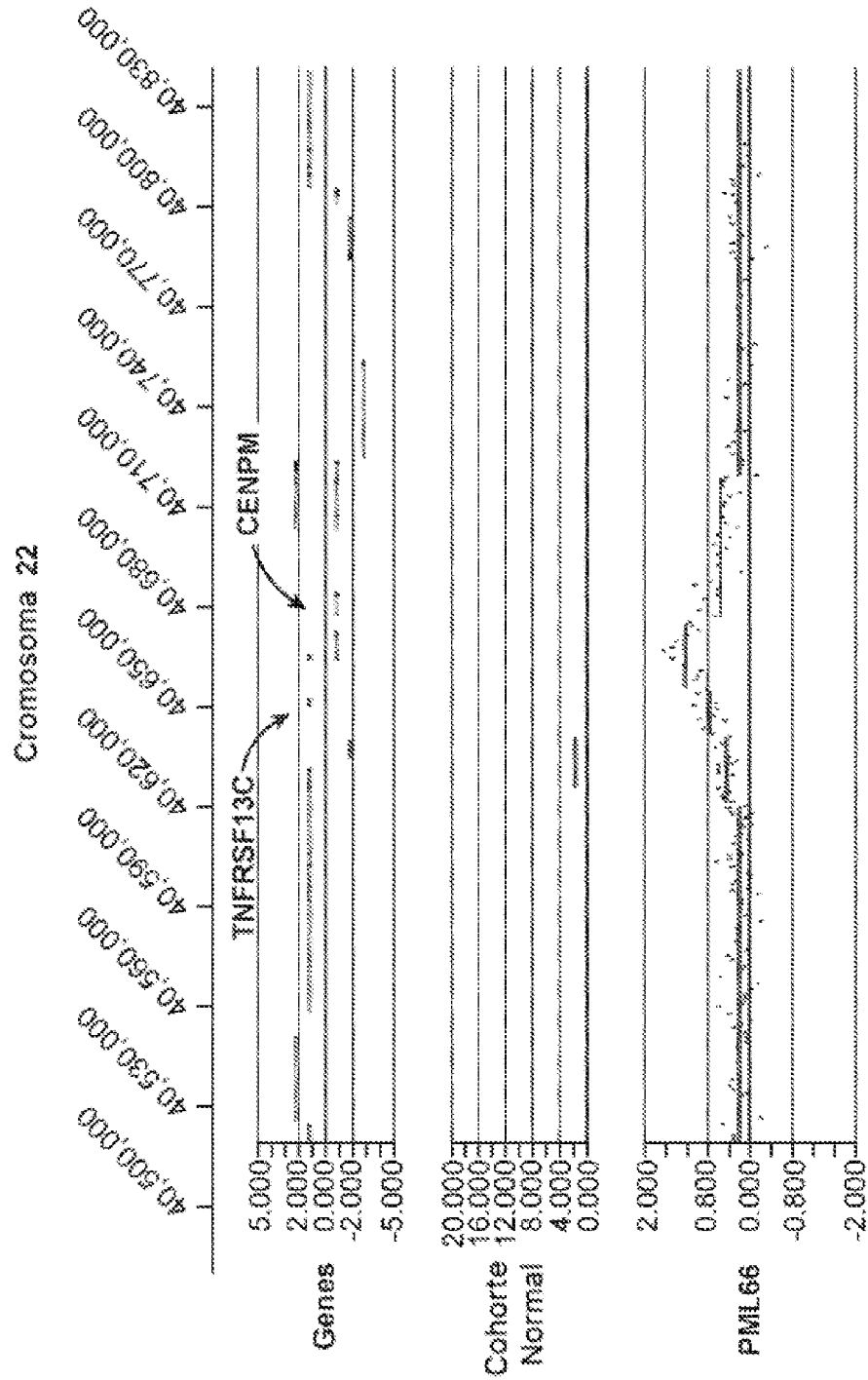


FIG. 2 (Cont. 1)

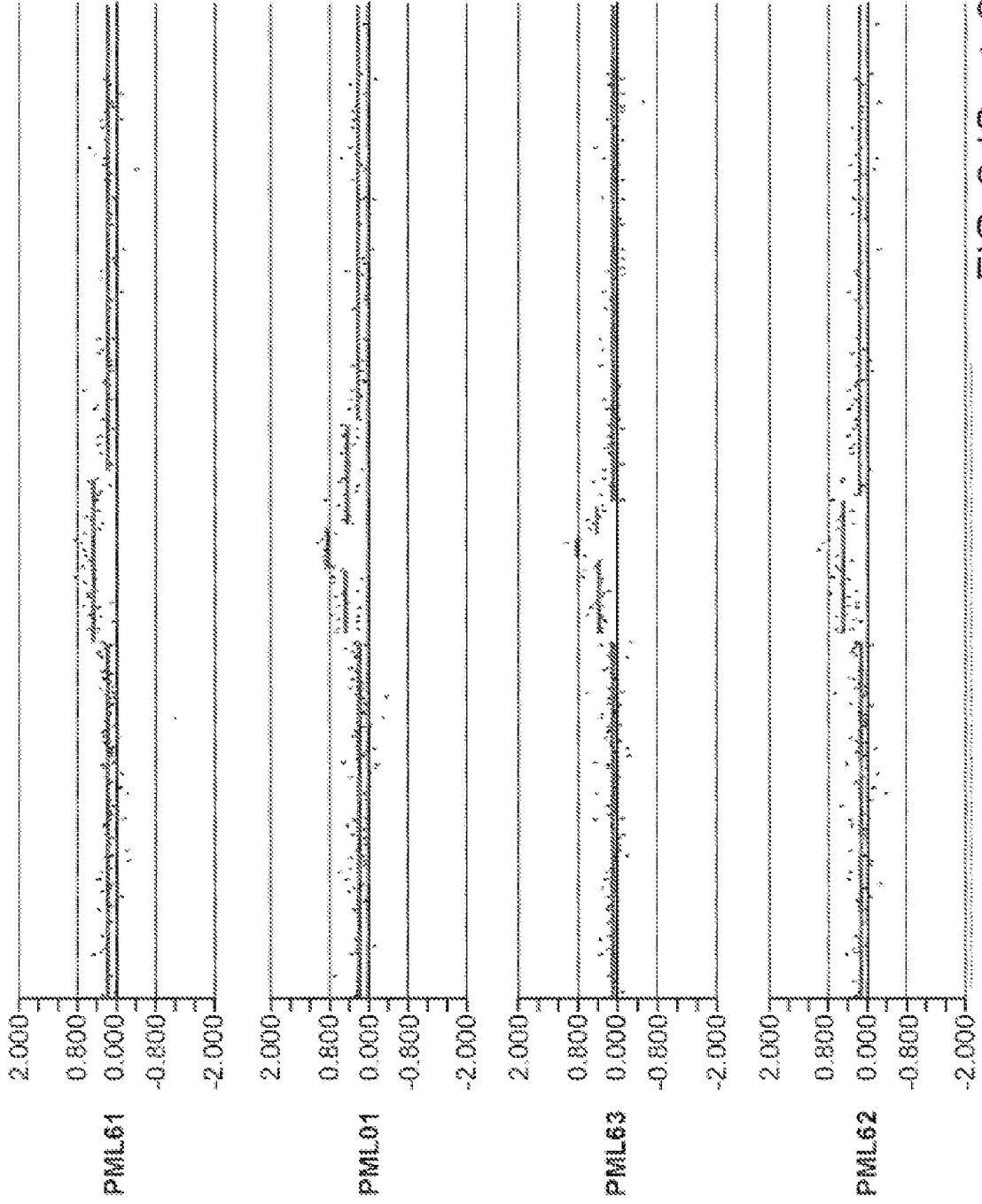


FIG. 2 (Cont. 2)

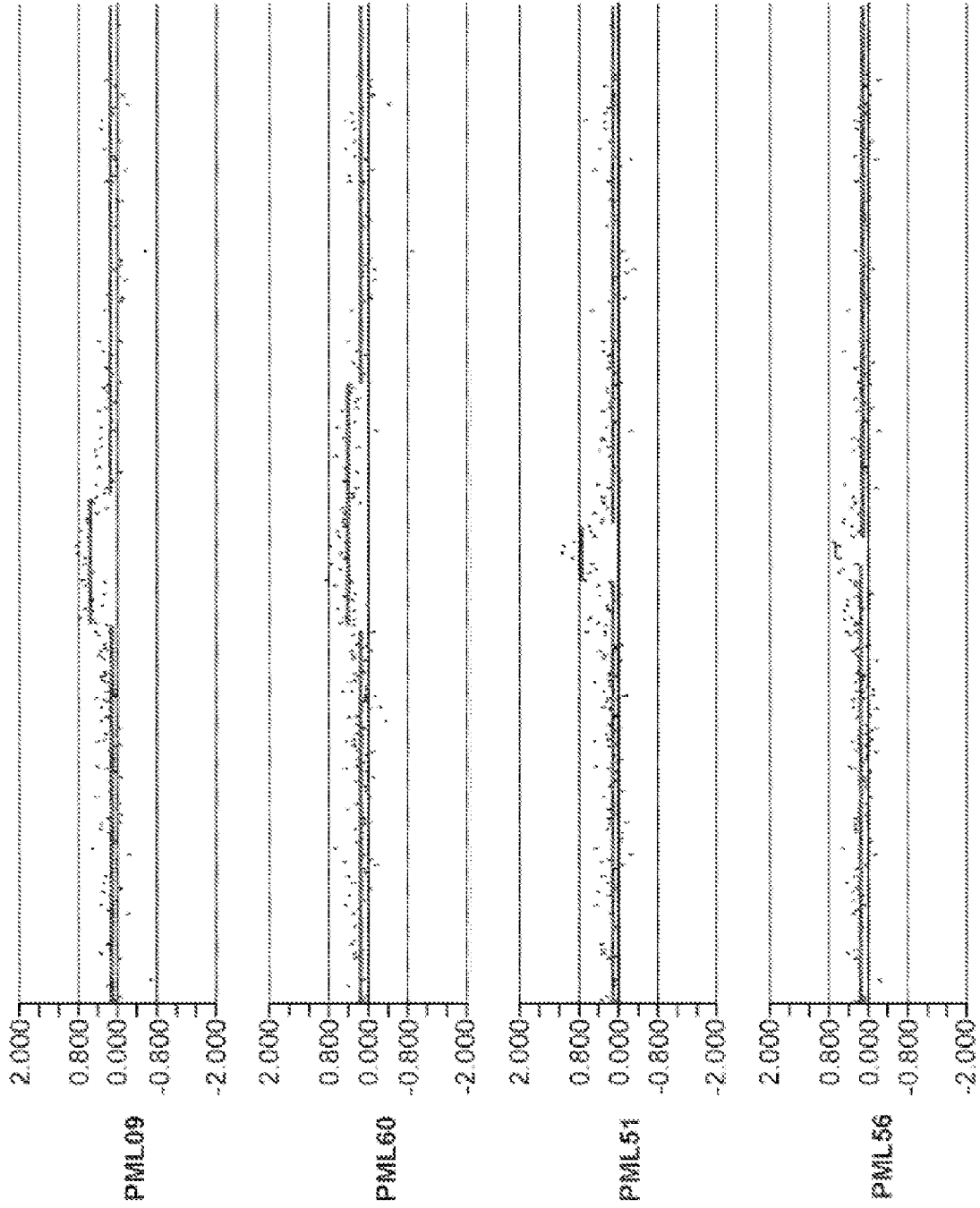


FIG. 2 (Cont. 3)

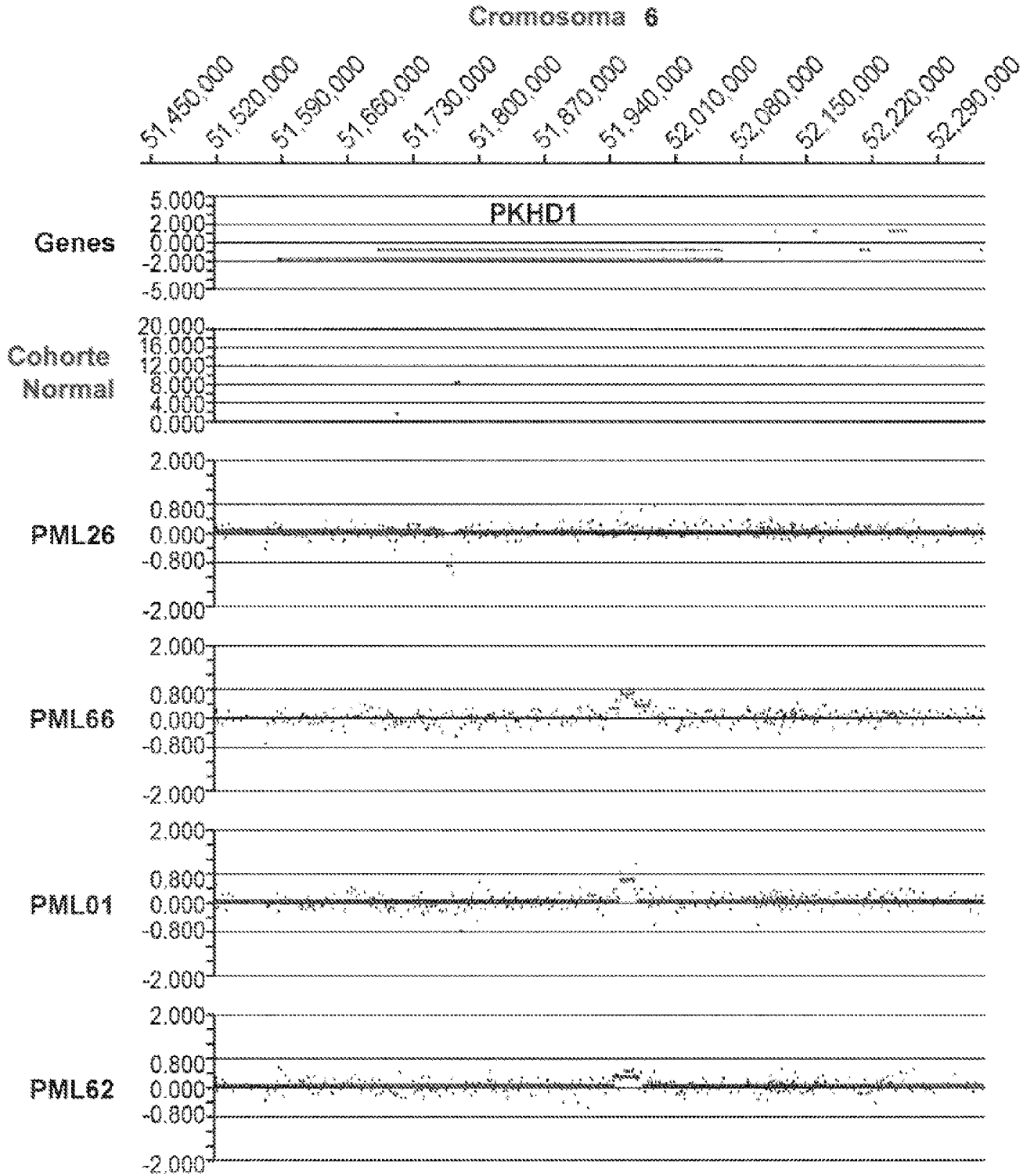


FIG. 3

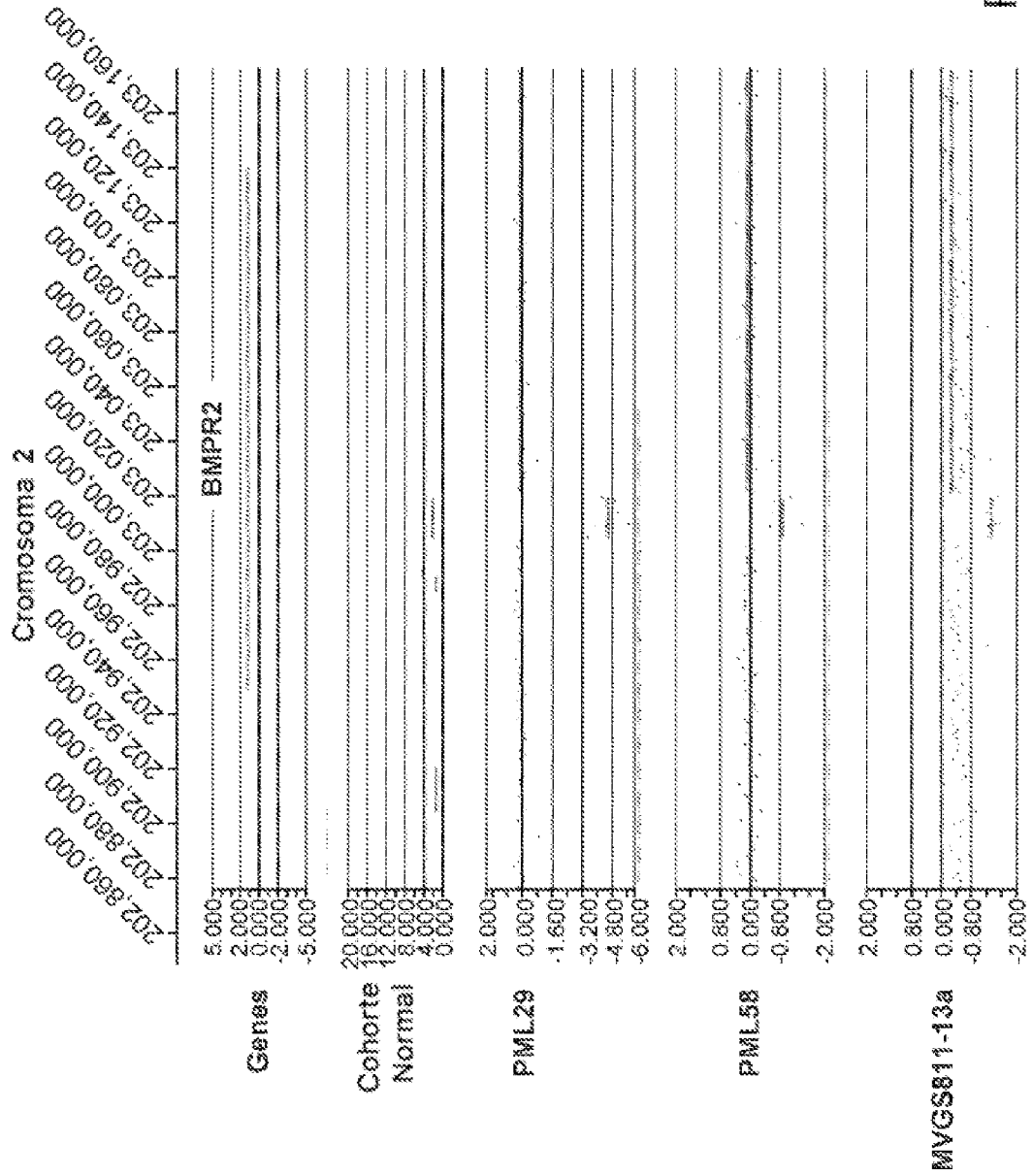


FIG. 4

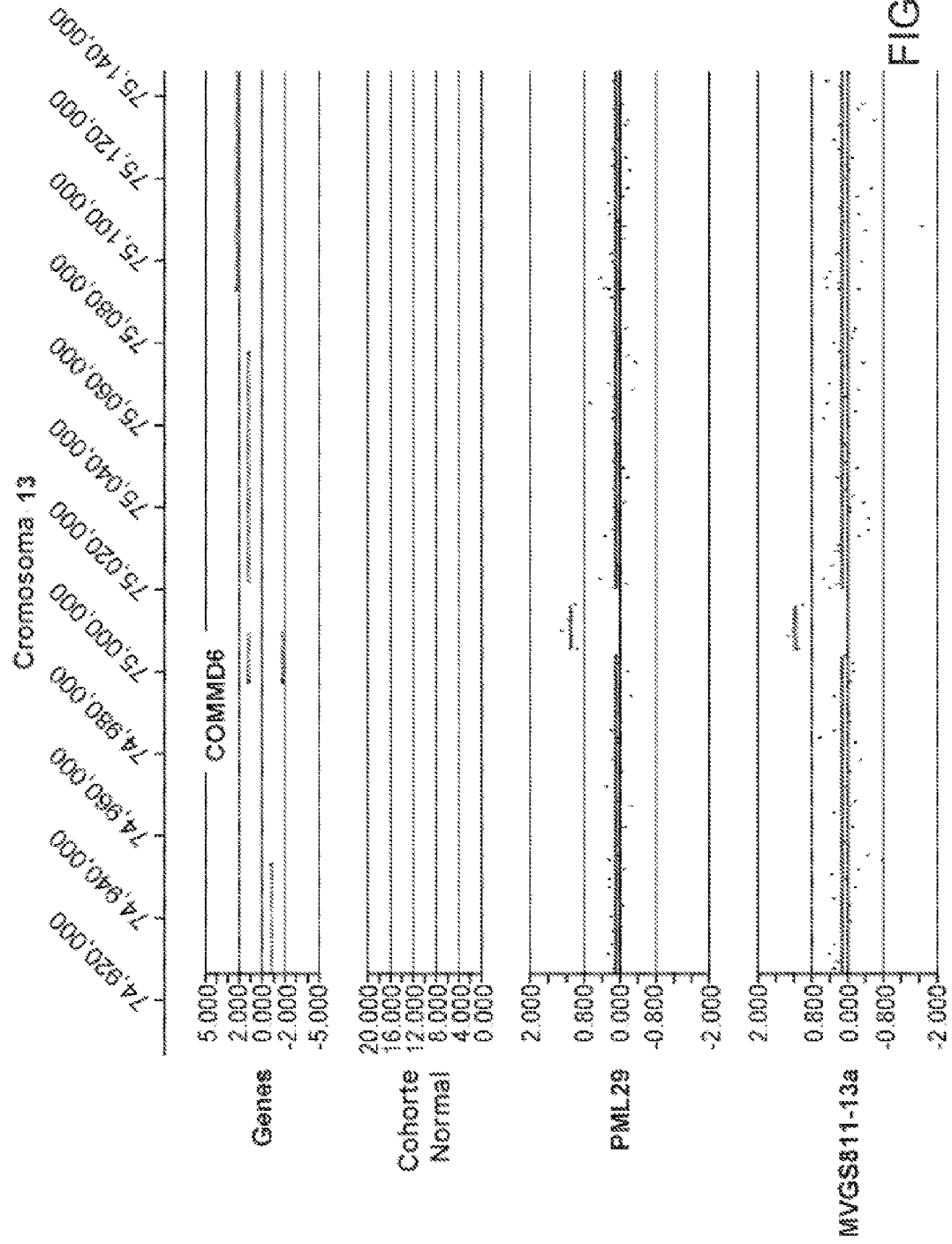


FIG. 5

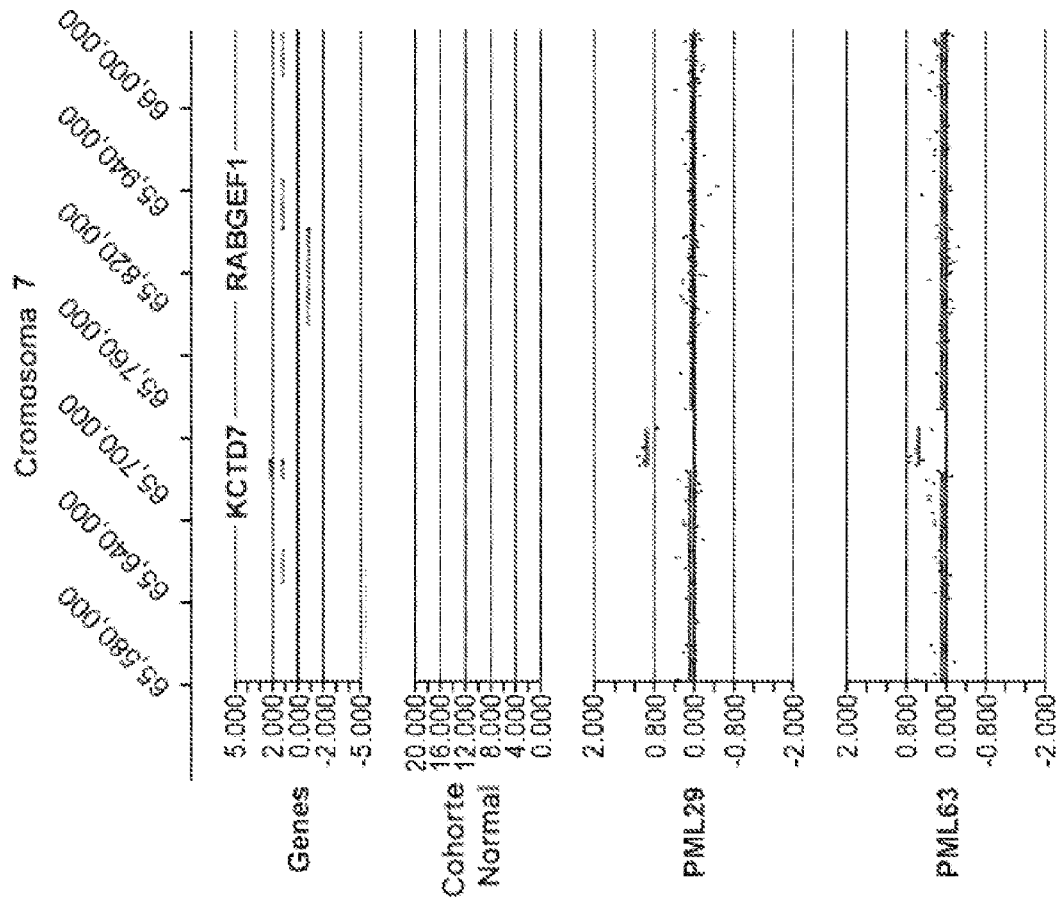


FIG. 6

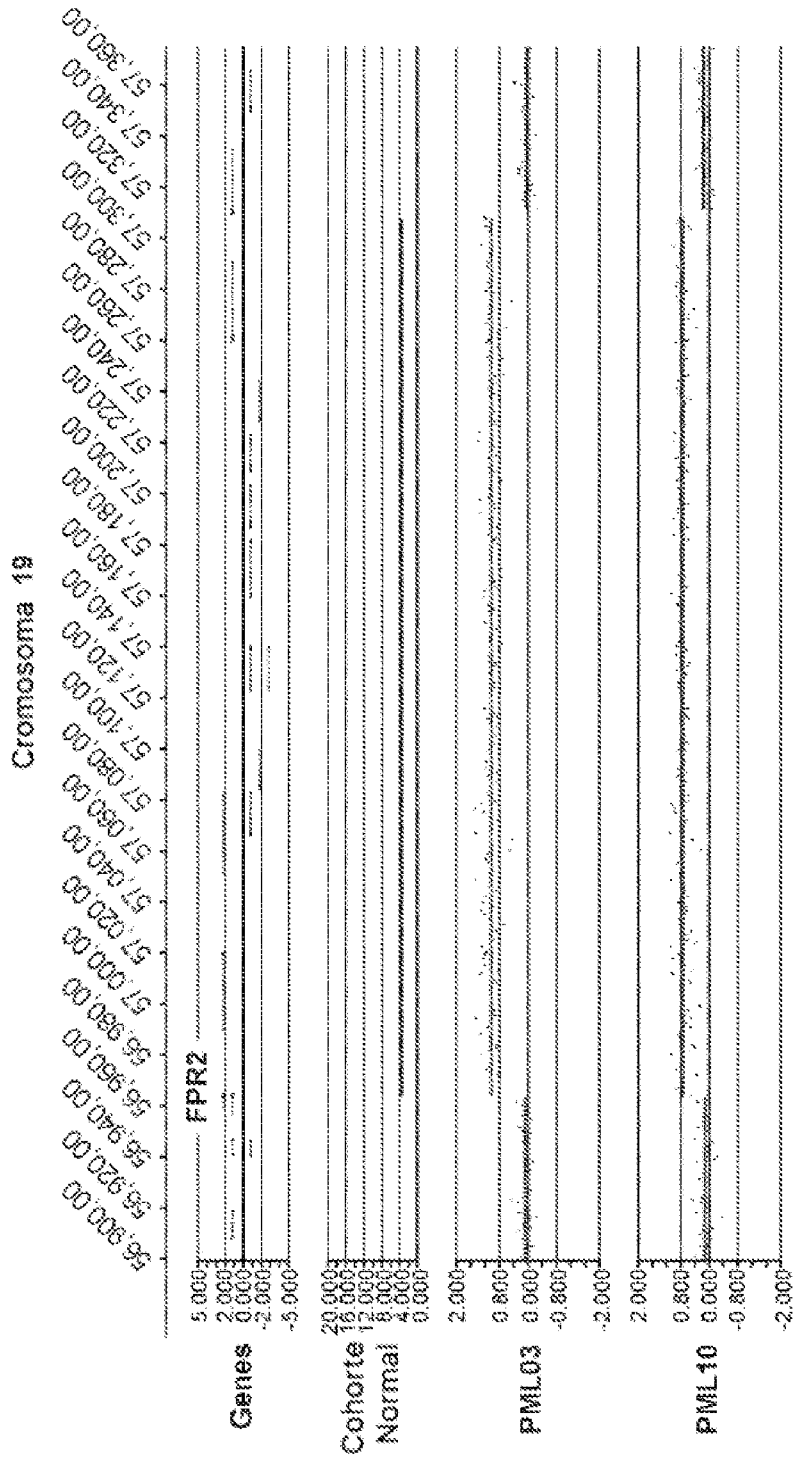


FIG. 7

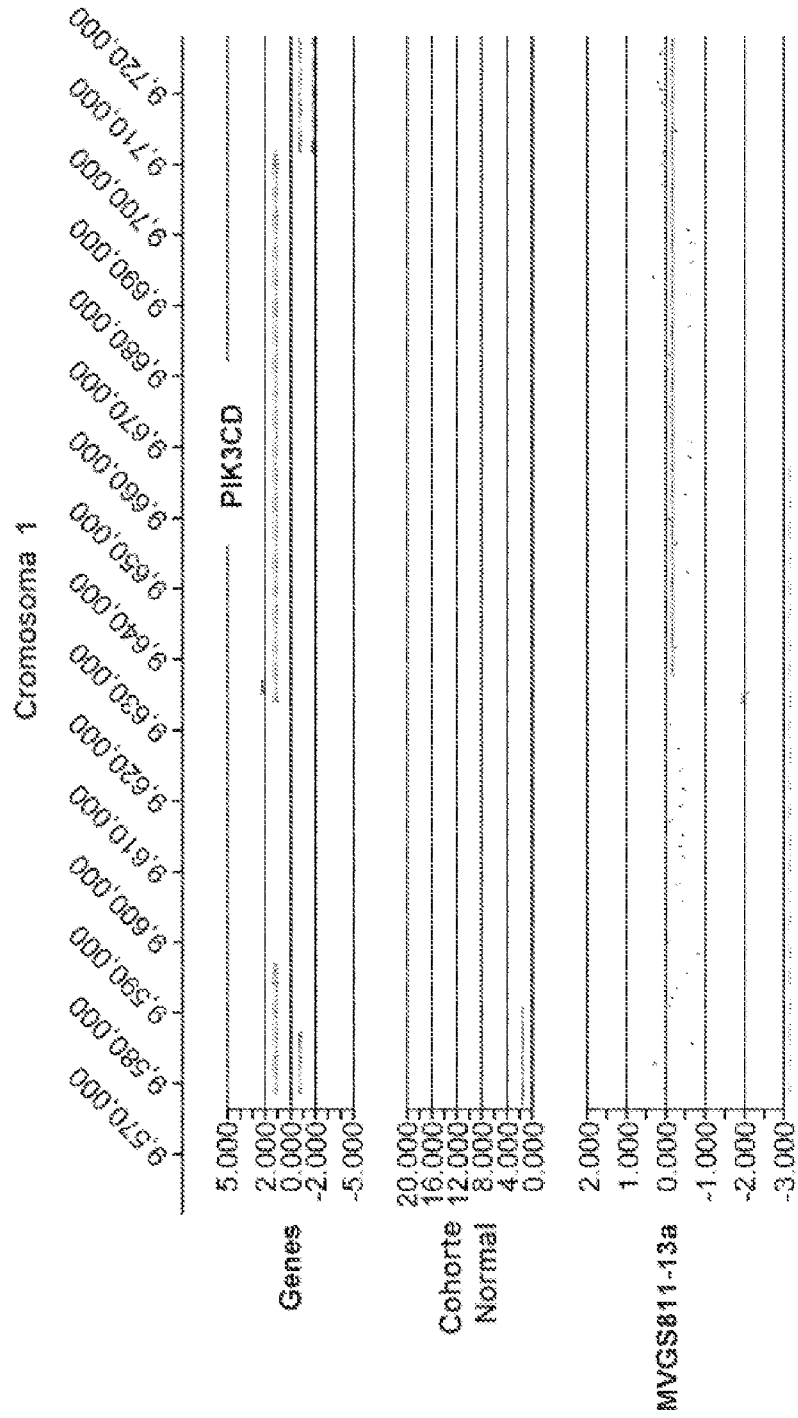


FIG. 8

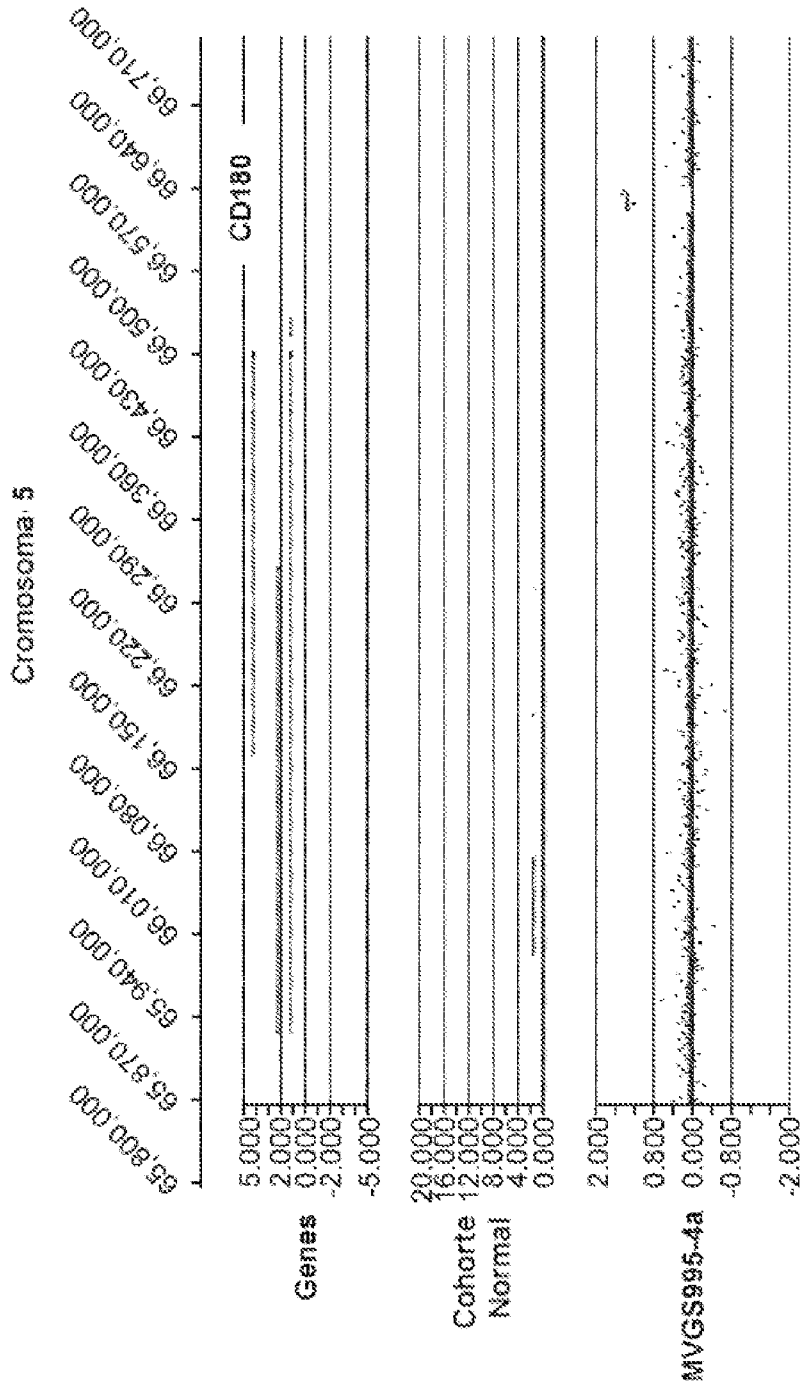


FIG. 9

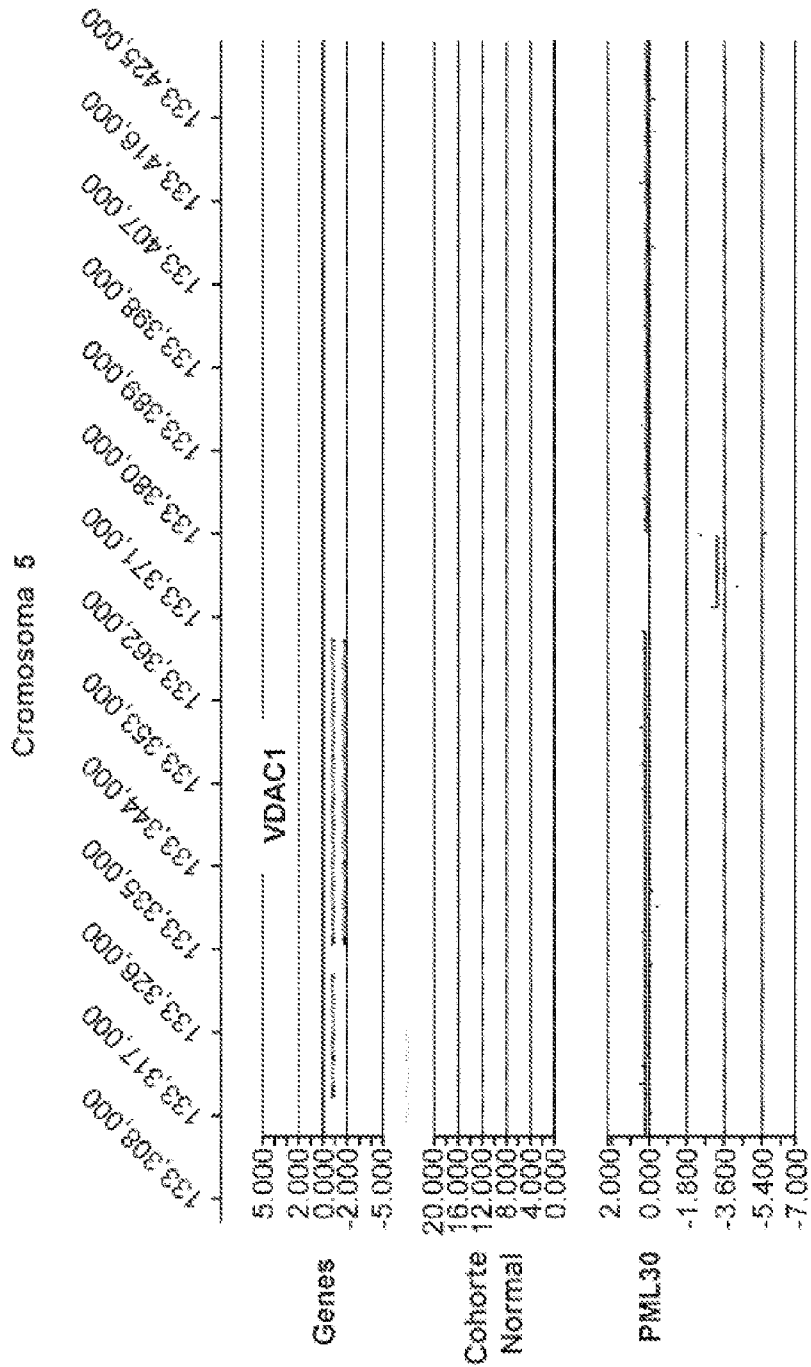


FIG. 10

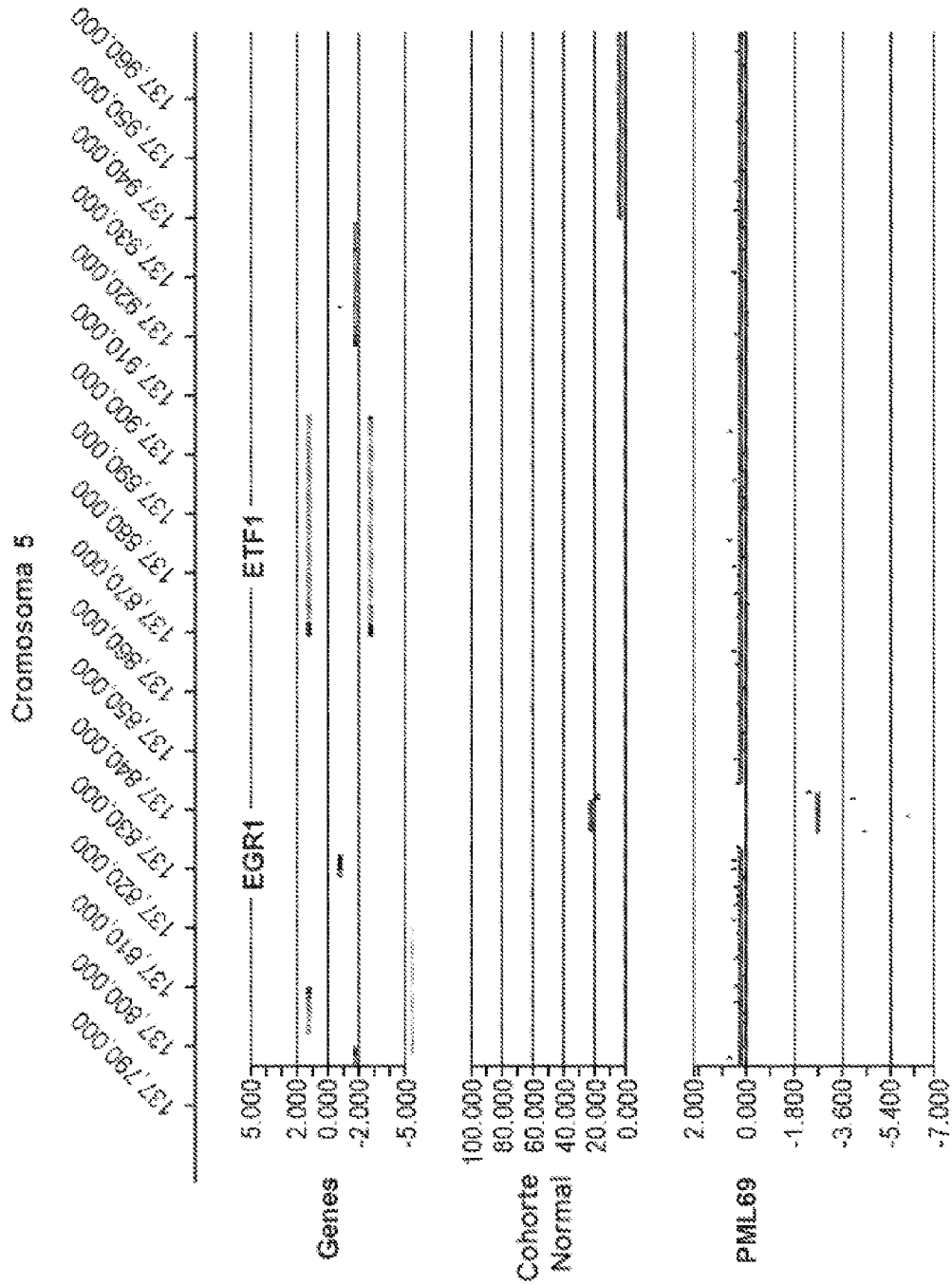


FIG. 11

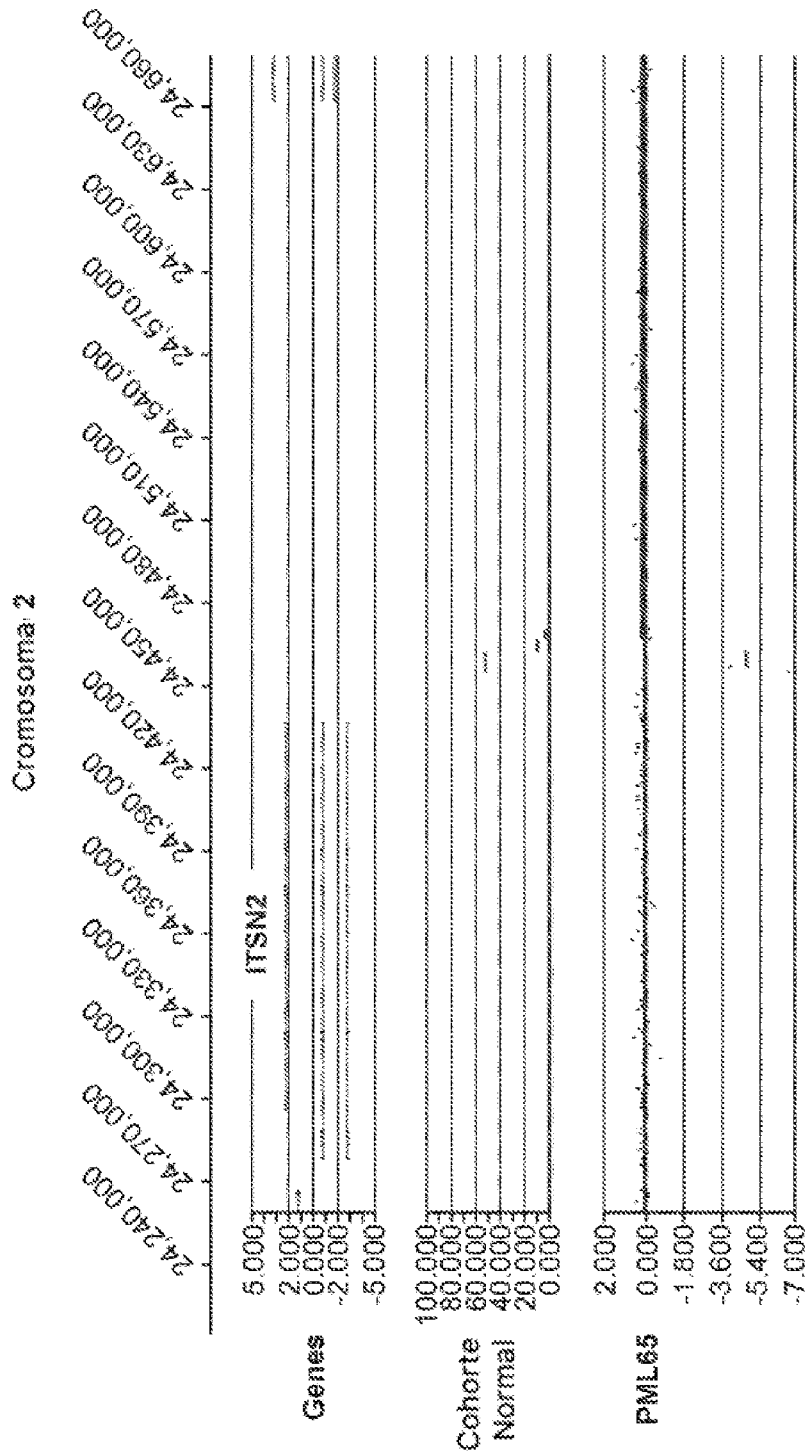


FIG. 12

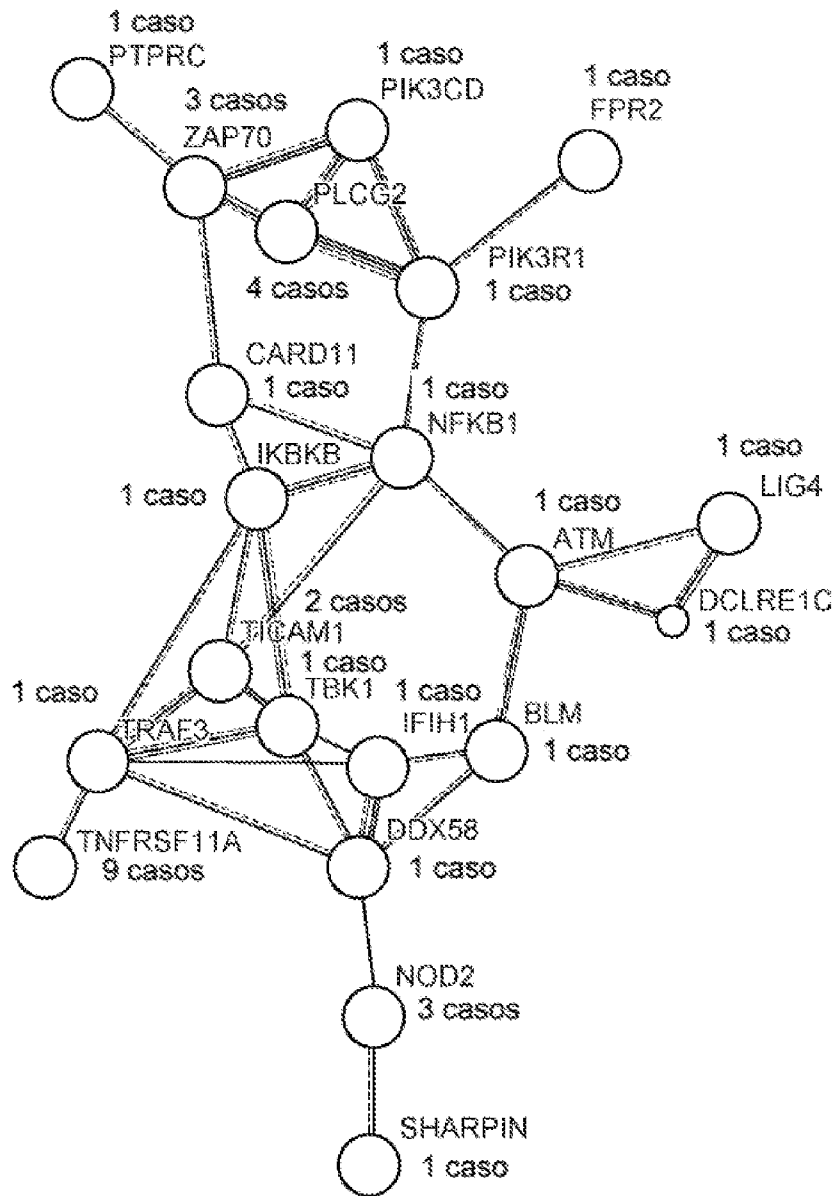


FIG. 13

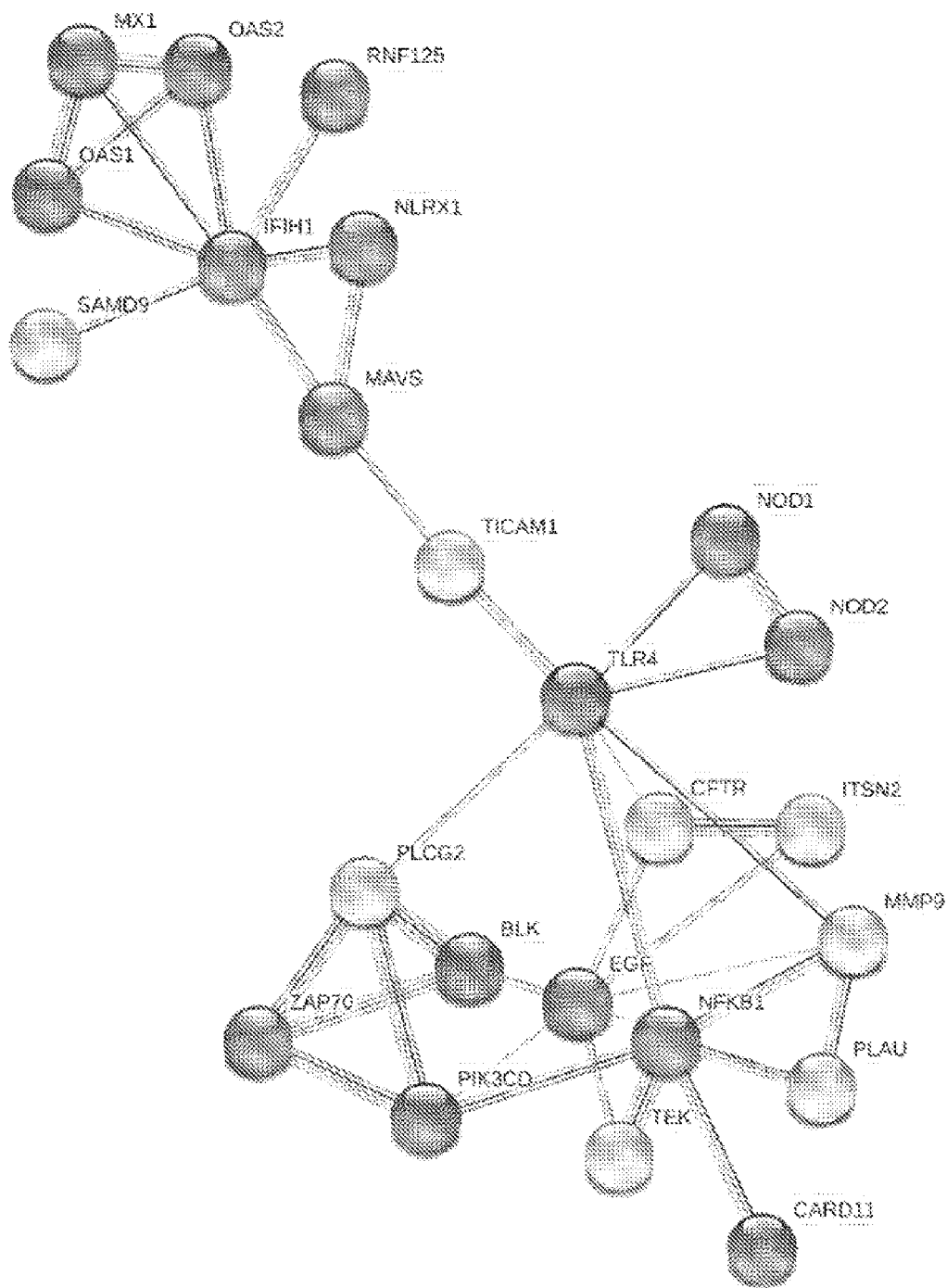


FIG. 14