(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 755 139**

(51) Int. CI.:

C12Q 1/68 (2008.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2009 E 17168866 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3266879**

(54) Título: **Alteraciones genéticas en la citrato deshidrogenasa y otros genes en gliomas malignos**

(30) Prioridad:

03.09.2008 US 93739 P
31.10.2008 US 110397 P
24.03.2009 US 162737 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2020

(73) Titular/es:

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (50.0%)
3400 North Charles Street
Baltimore, MD 21218, US y
DUKE UNIVERSITY (50.0%)

(72) Inventor/es:

VOGELSTEIN, BERT;
KINZLER, KENNETH;
PAPADOPOULOS, NICKOLAS;
VELCULESCU, VICTOR;
PARMIGIANI, GIOVANNI;
KARCHIN, RACHEL;
JONES, SIAN;
YAN, HAI;
BIGNER, DARELL;
KUAN, CHIEN-TSUN;
RIGGINS, GREGORY;
PARSONS, WILLIAMS;
ZHANG, XIAOSONG;
LIN, JIMMY CHENG-HO;
LEARY, REBECCA y
ANGENENDT, PHILIPP

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

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

Alteraciones genéticas en la citrato deshidrogenasa y otros genes en gliomas malignos

La presente solicitud se ha realizado con fondos del gobierno de los Estados Unidos. Por lo tanto, el gobierno de los Estados Unidos conserva ciertos derechos en la presente invención bajo los términos de las subvenciones NIH CA 43460, CA 57345, CA 62924, R01CA118822, NS20023-21, R37CA11898-34 y CA 121113.

SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con el área del diagnóstico, la predicción, la selección de fármacos y la terapéutica del cáncer. En particular, se refiere a tumores cerebrales en general y, en particular, al glioblastoma multiforme.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los gliomas, el tipo más habitual de los tumores cerebrales primarios, se clasifican como de grado I a grado IV utilizando criterios histopatológicos y clínicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]. Este grupo de tumores incluye una serie de histologías específicas, la más habitual de las cuales son los astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. Los gliomas de grado I, considerados a menudo como lesiones benignas, son curables generalmente con extirpación quirúrgica completa y rara vez, o nunca, evolucionan hacia lesiones de grado superior[2]. Sin embargo, los tumores de grados II y III son tumores malignos que crecen de forma invasiva, progresan a lesiones de grado superior, y tienen de forma correspondiente un pronóstico negativo. Los tumores de grado IV (glioblastoma multiforme, GBM) son la forma más invasiva y tienen un pronóstico muy negativo[3,4]. Utilizando criterios histopatológicos, es imposible distinguir un GBM secundario, que se define como uno que se produce en un paciente diagnosticado anteriormente con un glioma de grado inferior, de un GBM primario que no tiene ningún antecedente tumoral conocido[5, 6].

Se conocen diversos genes que se alteran genéticamente en gliomas, entre los que se incluyen TP53, PTEN, CDKN2A, y EGFR[7-12]. Estas alteraciones tienden a ocurrir en un orden definido en la progresión a tumores de grado elevado. La mutación en TP53 parece ser un evento relativamente temprano durante el desarrollo del astrocitoma, mientras que la pérdida o mutación de PTEN y la amplificación de EGFR son característicos de los tumores de grado superior[6,13,14]. En oligodendrogliomas, las pérdidas alélicas de 1p y 19q se producen en muchos tumores de grado II mientras que las pérdidas de 9p21 se limitan esencialmente a tumores de grado III[15].

Existe una necesidad continua en la técnica de identificar las causas, los identificadores y los remedios para glioblastomas y otros tumores cerebrales.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

Según un aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento de caracterización de un tumor de glioblastoma multiforme (GBM) en un sujeto humano. Se analiza un tumor GBM para identificar la presencia o ausencia de una mutación somática en el codón 132 en la isocitrato deshidrogenasa 1 (*IDH1*) o en el codón 172 en la isocitrato deshidrogenasa 2 (*IDH2*) *en un tumor GBM de un sujeto humano*.

También se da a conocer, como otro aspecto de la presente invención, un anticuerpo aislado que se une específicamente a R132H de la IDH1 o R132C de la IDH1 o R132S de la IDH1 o R132L de la IDH1 o R132G de la IDH1, pero no a R132 de la IDH1; o a R172M de la IDH2 o R172G de la IDH2 o R172K de la IDH2, pero no a R172; es decir, formas mutantes de la IDH1 o la IDH2 que se encuentran en GBM. También se da a conocer un anticuerpo aislado que se une específicamente a R132 de la IDH1 o R172 de la IDH2, es decir, los sitios activos de tipo salvaje de la IDH1 o la IDH2.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de inmunización de un mamífero. Se administra a un mamífero un polipolipéptido de la IDH1 mutante que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH1 humana o un polipolipéptido de la IDH2 mutante que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH2 humana que se encuentran en un tumor humano. Los, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos comprenden el residuo 132 de la IDH1 o el residuo 172 de la IDH2. El residuo 132 o el residuo 172 no es arginina. Se producen anticuerpos y/o células T que son inmunorreactivos con los epítopos que se encuentran en el polipéptido mutante de la IDH1 o la IDH2 pero que no se encuentran en las IDH1 o IDH2 normales.

También se da a conocer, como otro aspecto de la presente invención, un polipéptido mutante de la IDH1 o la IDH2 aislado que comprende, como mínimo 8, pero menos de 200 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH1 o IDH2 humana que se encuentra en un tumor humano. Los, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos comprenden el residuo 132 de la IDH1 o el residuo 172 de la IDH2. Los residuos 132 ó 172 no son R.

Un aspecto adicional de la presente invención es un polinucleótido aislado que comprende, como mínimo 18, pero menos de 600, residuos de nucleótidos contiguos de una secuencia codificante de una proteína IDH1 humana o IDH2 humana que se encuentran en un tumor humano. Los, como mínimo, 18 residuos de aminoácidos contiguos comprenden los nucleótidos 394 y/o 395 de la IDH1 o el nucleótido 515 de la IDH2. Los nucleótidos 394 y/o 395 de la *IDH1* no son C y/o G, respectivamente. El residuo 515 de la *IDH2* no es G.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de inmunización de un mamífero. Se administra a un mamífero un polipéptido de la IDH1 que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH1 humana o un polipéptido de la IDH2 que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH2 humana. Los, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos comprenden el residuo 132 de la IDH1 o el residuo 172 de la IDH2. El residuo 132 o el residuo 172 es arginina. Se producen anticuerpos y/o células T que son inmunorreactivos con los epítopos que se encuentran en el polipéptido de la IDH1 o de la IDH2.

También se da a conocer, como otro aspecto de la presente invención, un polipéptido de la IDH1 o la IDH2 que comprende, como mínimo 8, pero menos de 200, residuos de aminoácidos contiguos de una proteína IDH1 o IDH2 humana. Los, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos comprenden el residuo 132 de la IDH1 o el residuo 172 de la IDH2. Los residuos 132 ó 172 son R.

Aún otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de detección o diagnóstico de glioblastoma multiforme (GBM) o enfermedad mínima residual de GBM o recaída molecular de GBM en un ser humano. Se determina una mutación somática en un gen o su ARNm o proteína codificados en una muestra de ensayo con respecto a una muestra normal del ser humano. El gen se selecciona entre el grupo que comprende los que se enumeran en la **figura 10, tabla S7**. El ser humano se identifica como probable que tenga glioblastoma multiforme, enfermedad residual mínima o recaída molecular de GBM cuando se determina la mutación somática.

Aún otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de caracterización de un glioblastoma multiforme en un ser humano. Se determina una firma mutacional de un gen CAN de un glioblastoma multiforme mediante la determinación en una muestra de ensayo con respecto a una muestra normal del ser humano, una mutación somática en, como mínimo, un gen o su ADNc o proteína codificados. El gen se selecciona entre el grupo que comprende los que se enumeran en la **figura 10, tabla S7**. El glioblastoma multiforme se asigna a un primer grupo de tumores de glioblastoma multiforme que tienen la firma mutacional del gen CAN.

Otro procedimiento dado a conocer por la presente invención es para la caracterización de un tumor de glioblastoma multiforme en un ser humano. Se identifica una ruta mutada seleccionada entre el grupo que comprende TP53, RB1 y PI3K/PTEN en un tumor glioblastoma multiforme mediante la determinación de, como mínimo, una mutación somática en una muestra de ensayo con respecto a una muestra normal del ser humano. La, como mínimo, una mutación somática está en uno o más genes seleccionados entre el grupo que comprende TP53, MDM2, MDM4, RB1, CDK4, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, PIK3R1 e IRS1. El glioblastoma multiforme se asigna a un primer grupo de tumores de glioblastoma multiforme que tienen una mutación en una de dichas rutas. El primer grupo es heterogéneo con respecto a los genes en la ruta que tienen una mutación somática y homogéneo con respecto a la ruta que tiene una mutación somática.

También se da a conocer un procedimiento para detectar o diagnosticar el glioblastoma multiforme o la enfermedad mínima residual de GBM o la recaída molecular de GBM en un ser humano. La expresión se determina en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la **figura 10**, **tabla S5** o **S9** (cerebro que sobreexpresa genes de SAGE). La expresión de los uno o más genes en la muestra clínica se compara con la expresión de los uno o más genes en una muestra correspondiente de un ser humano de control o grupo de control de seres humanos. Se identifica una muestra clínica con expresión elevada respecto a un control como probable que tenga glioblastoma multiforme o enfermedad residual mínima de GBM o recaída molecular de GBM en un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme. Se determina la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la **figura 10**, **tabla S5** o **S9** (cerebro que sobreexpresa genes de SAGE). La etapa de determinación se repite una o más veces. Se identifica un nivel de expresión aumentado, disminuido o estable con el tiempo.

Aún otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme. Se determina una mutación somática en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la **figura 10**, **tabla S7**. La etapa de determinación se repite una o más veces. Se identifica un nivel aumentado, disminuido o estable de dicha mutación somática con el tiempo.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para detectar o diagnosticar glioblastoma multiforme. Se determina la expresión, en una muestra clínica, de uno o más genes enumerados en la **figura 10, tabla S6** (eliminaciones homocigóticas). La expresión de los uno o más genes en la muestra clínica se compara con la expresión de los uno o más genes en una muestra correspondiente de un ser humano de control o grupo de

control de seres humanos. Se identifica una muestra clínica con una expresión reducida respecto a un control como probable que tenga glioblastoma multiforme.

Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme. Se determina la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la **figura 10, tabla S6** (eliminaciones homocigóticas). La etapa de determinación se repite una o más veces. Se identifica un nivel de expresión aumentado, disminuido o estable con el tiempo.

Estas y otras realizaciones, que resultarán evidentes para los técnicos en la materia al leer la memoria descriptiva, dan a conocer a la técnica nuevas herramientas para el análisis, la detección, la estratificación y el tratamiento de GBM.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Alteraciones de la secuencia en IDH1. Ejemplos representativos de mutaciones somáticas en el codón 132 del gen IDH1. El cromatograma de secuencia superior se obtuvo a partir del análisis de ADN a partir de tejido normal, mientras que los cromatogramas inferiores se obtuvieron de las muestras de GBM indicadas. Las flechas indican la ubicación de las mutaciones de sentido erróneo heterocigóticas recurrentes C394A (en tumor Br104X) y G395A (en tumor Br129X) que dan como resultado los cambios de aminoácidos indicados.

Figura 2. Estructura del sitio activo de IDH1. La estructura cristalina de la IDH humana citosólica dependiente de NADP(+) se muestra en forma de cinta (PDBID: 1T0L) (42). La hendidura activa de la IDH1 comprende un sitio de unión de NADP y el sitio de unión de iones isocitrato-metal. El oxígeno del carboxilato alfa y el grupo hidroxilo del isocitrato quelan el ion Ca2+. La NADP se colorea de naranja, isocitrato de violeta y el Ca2+ de azul. El residuo Arg132, que se muestra en amarillo, forma interacciones hidrófilas, que se muestran en rojo, con el carboxilato alfa del isocitrato.

Figura 3. Supervivencia global entre los pacientes mayores de 45 años de edad según el estado de mutación de la IDH1. La proporción de riesgo de muerte entre los pacientes con la IDH1 mutada, en comparación con aquellos con la IDH1 de tipo salvaje, fue de 0,19 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,08 a 0,49; P <0,001). La mediana de supervivencia fue de 3,8 años para los pacientes con la IDH1 mutada, en comparación con 1,5 años para los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje.

Figura 4A-4B. Mutaciones de la *IDH1* y la *IDH2* en gliomas humanos. Figura 4A. Diagrama esquemático de las mutaciones en el codón R132 en la IDH1 (abajo) y R172 en la IDH2 (arriba) identificados en los gliomas humanos. Se muestran los codones 130 a 134 de la IDH1 y 170 a 174 de la IDH2. El número de pacientes con cada mutación (n) aparece en la parte derecha de la figura. **Figura 4B.** Número y frecuencia de las mutaciones de la *IDH1* y la *IDH2* en gliomas humanos y otros tipos de tumores. Los cánceres fuera del SNC incluyen 35 cánceres de pulmón, 57 cánceres gástricos, 27 cánceres de ovario, 96 cánceres de mama, 114 cánceres colorrectales, 95 cánceres de páncreas, siete cánceres de próstata, así como muestras de sangre periférica de 4 leucemias mielógenas crónicas, 7 leucemias linfocíticas crónicas, siete leucemias linfoblásticas agudas y 45 leucemias mielógenas agudas.

Figuras 5A-5B. La supervivencia para los pacientes con gliomas malignos según el estado de mutación de la IDH1 y la IDH2. Para los pacientes con astrocitomas anaplásicos (figura 5A), la mediana de supervivencia fue de 65 meses para los pacientes con la IDH1 o la IDH2 mutada, en comparación con 19 meses para los pacientes con la IDH1 y la IDH2 de tipo salvaje. Para los pacientes con GBM (figura 5B), la mediana de supervivencia fue de 39 meses para los pacientes con la IDH1 o la IDH2 mutada, en comparación con 13,5 meses para los pacientes con la IDH1 y la IDH2 de tipo salvaje.

Figura 6. Modelo de desarrollo de glioma maligno. Para cada tipo de tumor se indican las alteraciones genéticas comunes (mutación de *IDH1/IDH2*, mutación de *TP53*, pérdida de 1p 19q y pérdida de *CDKN2A*). Las frecuencias detalladas de las alteraciones genéticas están contenidas en la tabla 1 y 2 o en la **referencia[1].** En general, los tumores de la derecha adquieren alteraciones del *IDH*, mientras que los de la izquierda no lo hacen.

Figura 7. Alteraciones de la secuencia en la *IDH1* y la *IDH2*. Los ejemplos representativos de mutaciones somáticas en el codón 132 del gen de *IDH1* (arriba) y del codón 172 del gen de *IDH2* (parte inferior). En cada caso, el cromatograma de la secuencia de la parte superior se obtuvo a partir del análisis de ADN a partir del tejido normal, mientras que los cromatogramas inferiores se obtuvieron de las muestras del tumor indicado. Las flechas indican la ubicación de las mutaciones de sentido erróneo y que dan como resultado cambios de aminoácidos en la *IDH1* en el tumor TB2604 (astrocitoma anaplásico), 640 (astrocitoma anaplásico) y 1088 (oligodendroglioma anaplásico), y en la *IDH2* en el tumor H883 (astrocitoma anaplásico) y H476 (oligodendroglioma anaplásico).

Figura 8. Alteraciones de secuencia en la *IDH1* en gliomas progresivos. Los ejemplos representativos de mutaciones somáticas en el codón 132 de la *IDH1* se indican en tres casos representativos. El cromatograma de la secuencia superior se obtuvo a partir del análisis de ADN a partir de tejido normal, mientras que los cromatogramas inferiores se obtuvieron a partir de las muestras de tumor cerebral indicado. Las flechas indican la ubicación de las

mutaciones y los cambios resultantes de aminoácidos en la *IDH1*. En todos los casos, se encontraron mutaciones idénticas de la *IDH1* en los tumores de grado inferior y superior de cada paciente.

Figuras 9A-9B. **Distribución por edades de los pacientes de glioma con *IDH* de tipo salvaje y mutada**. Distribución por edades de oligodendroglioma (O), oligodendroglioma anaplásico (AO), astrocitoma difuso (DA), astrocitoma anaplásico (AA) y glioblastoma multiforme (GBM) en pacientes con genes de *IDH* de tipo salvaje (**figura 9A**) o genes de *IDH* mutados (**figura 9B**).

Figura 10. Compendio de tablas S3-S10. Tabla S3 (mutaciones somáticas identificadas en el cribado de detección de GBM). Tabla S4 (mutaciones somáticas en el cribado de prevalencia), tabla S5 (genes amplificados), tabla S6 (genes homocigóticos eliminados), tabla S7 (mejores genes candidatos CAN), tabla S8 (conjuntos de genes candidatos que se enriquecen de alteraciones genéticas en GBM), tabla S9 (genes sobreexpresados en SAGE) y tabla S10 (subconjunto extracelular de genes sobreexpresados en SAGE).

Figura 11. Resumen de las características genéticas y clínicas de los tumores cerebrales.

Figura 12. Evaluación de la frecuencia de las alteraciones genéticas comunes en gliomas con IDH1/IDH2 mutadas y de tipo salvaje.

Un **listado de secuencias** es parte de la presente solicitud.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un análisis de todo el genoma de GBM, se identificaron mutaciones somáticas del codón 132 del gen de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) en, aproximadamente, el 12% de los GBM analizados[16]. Estas mutaciones se encontraron en una frecuencia más elevada en GBM secundarios (5 de 6 pacientes evaluados). Una interpretación de estos datos es que las mutaciones de la IDH1 se producen en un subconjunto de gliomas de grado inferior, llevándolos a progresar a GBM. Para evaluar esta posibilidad, se ha analizado un gran número de gliomas de varios tipos. Sorprendentemente, se han encontrado mutaciones de la IDH1 en la mayoría de los gliomas malignos tempranos. Además, muchos de los gliomas sin mutaciones de la IDH1 tenían mutaciones análogas en el gen de la IDH2 estrechamente relacionado. Estos resultados sugieren que las mutaciones de la IDH desempeñan un papel temprano y esencial en el desarrollo de glioma maligno.

Las mutaciones somáticas son mutaciones que se producen en un clon particular de células somáticas durante la vida del organismo individual. De este modo, la mutación no se hereda ni será traspasada. La mutación aparecerá como una diferencia respecto a las otras células, tejidos y órganos. Cuando se evalúa una mutación somática en un tejido cerebral que se sospecha que es canceroso, se puede hacer una comparación con el tejido cerebral normal, que parece ser no neoplásico, o con una muestra no cerebral, tal como células de la sangre, o con una muestra de un sujeto no afectado.

El aminoácido habitual en el codón 132 de la IDH1 y el codón 172 de la IDH2 en los tejidos sanos es arginina (R). Se han encontrado codones mutantes con sustituciones de histidina (H), serina (S) cisteína (C), leucina (L) y glicina (G) del codón 132 de la IDH1 y de metionina (M), lisina (K) y glicina (G) del codón 172 de la IDH2. Las mutaciones en el codón 132 y el codón 172 se pueden detectar utilizando cualquier medio conocido en la técnica, entre los que se incluyen los niveles de ADN, ARNm o de proteína. Se pueden utilizar anticuerpos que se unen específicamente a la forma arginina-132 de la enzima, la forma histidina-132 de la enzima, la forma serina-132 de la enzima, la forma leucina-132 de la enzima, la forma glicina-132 de la enzima o la forma cisteína-132 de la enzima en ensayos para la detección de mutaciones. De la misma manera, se pueden utilizar anticuerpos que se unen específicamente a las formas arginina-172, metionina-172, lisina-172, o glicina-172 de la IDH2 en ensayos para la detección de mutaciones. Del mismo modo, se pueden utilizar sondas que contienen codones para estos residuos de aminoácidos en el contexto de la secuencia codificante de la IDH1 o la IDH2 para detectar el gen o el ARNm de las diferentes formas. Se pueden utilizar también cebadores que contienen la totalidad o parte de estos codones para la amplificación o extensión específica de alelo. Los cebadores que se hibridan con regiones que rodean estos codones se pueden utilizar para amplificar los codones, seguido por el posterior análisis de la región amplificada que contiene el codón 132 de la IDH1 o el codón 172 de la IDH2.

De forma interesante, se ha descubierto que las mutaciones del codón 132 de la IDH1 y las mutaciones del codón 172 de la IDH2 están fuertemente asociadas con GBM secundarios y con un pronóstico favorable. Se pueden evaluar fármacos contra grupos de pacientes de glioblastoma que se estratifican en relación con el 132º residuo de aminoácido de la IDH1 y/o el 172º residuo de aminoácido de la IDH2. Los grupos pueden comprender el tipo salvaje (arginina) y variantes (combinadas) o variantes (cada una por separado). La sensibilidad a los fármacos puede ser determinada para cada grupo para identificar fármacos que serán o no serán eficaces en relación con una mutación en particular o con el tipo salvaje (arginina). Tanto la sensibilidad como la información de la resistencia son útiles para guiar las decisiones de tratamiento.

Una vez que una mutación del codón 132 ó 172 se identifica en un tumor, los inhibidores de la IDH1 o la IDH2 se pueden utilizar terapéuticamente. Estos inhibidores pueden ser específicos para una mutación en el tumor o pueden ser simplemente un inhibidor de la IDH1 o la IDH2. Se pueden utilizar inhibidores de tipo moléculas pequeñas, así como anticuerpos y derivados de anticuerpos. Entre estos anticuerpos se incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos scFv y otras construcciones que comprenden uno o más fragmentos de anticuerpos Fv. Los anticuerpos pueden ser, por ejemplo, humanizados, humanos o quiméricos. Los anticuerpos pueden estar armados o desarmados. Los anticuerpos armados se pueden conjugar con toxinas o restos radiactivos, por ejemplo. Los anticuerpos desarmados pueden funcionar uniéndose a las células tumorales y participar en los procesos inmunológicos del huésped, tales como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Los anticuerpos se unen preferentemente a las IDH1 o IDH2 mutantes frente a las de tipo salvaje, se unen específicamente a las IDH1 o IDH2 mutantes frente a las de tipo salvaje, o se unen por igual tanto a las IDH1 o IDH2 mutantes como a las de tipo salvaje. Preferentemente, los anticuerpos se unirán a un epítopo en el sitio activo que puede incluir el codón 132 o el codón 172. Los epítopos pueden ser continuos o discontinuos a lo largo de la secuencia primaria de la proteína. Los inhibidores pueden incluir isocitrato de alfa-metilo, iones de aluminio u oxalomalato. Pueden utilizarse otros inhibidores y, opcionalmente, identificarse, utilizando ensayos enzimáticos conocidos en la técnica, entre los que se incluyen ensayos espectrofotométricos (Kornberg, A., 1955) y ensayos bioluminiscentes (Raunio, R. y otros, 1985). Como alternativa, los inhibidores se pueden identificar mediante ensayos de unión, por ejemplo, en ensayos de unión *in vitro* o *in vivo*. También se pueden utilizar como inhibidores los péptidos y proteínas que se unen a la IDH1 o la IDH2.

Se pueden utilizar moléculas de ARN inhibidoras para inhibir la expresión. Estas pueden ser, por ejemplo, ARNsi, microARN u oligonucleótidos o construcciones antisentido. Éstos se pueden utilizar para inhibir la expresión de la IDH1 o la IDH2, según sea apropiado en un ser humano.

La eficacia terapéutica potencial se puede evaluar para un anticuerpo, polinucleótido, proteína, molécula pequeña o anticuerpo mediante el contacto con células, tejidos, animales enteros o proteínas. Las indicaciones de eficacia incluyen la modulación de la actividad enzimática, la inhibición de crecimiento de células cancerosas, la prolongación de la esperanza de vida, la inhibición de la proliferación celular del cáncer, la estimulación de la apoptosis de células de cáncer y la inhibición o el retraso del crecimiento del tumor. Se puede utilizar cualquier ensayo conocido en la técnica, sin limitación. Se pueden evaluar también combinaciones de candidatos y combinaciones de los candidatos con agentes conocidos. Entre los agentes conocidos se pueden incluir, por ejemplo, agentes anticancerígenos quimioterapéuticos, agentes anticancerígenos biológicos, tales como anticuerpos y hormonas, radiación.

Con el fin de generar o aumentar una respuesta inmunitaria a un glioblastoma en una persona o un mamífero con un tumor, en una persona con riesgo de desarrollar un tumor o en un sujeto aparentemente sano, se puede administrar un polipéptido a la persona o mamífero. El polipéptido comprenderá habitualmente, como mínimo, 6, como mínimo, 8, como mínimo, 10, como mínimo, 12, o, como mínimo, 14 residuos de aminoácidos contiguos de la proteína IDH1 humana que incluye el residuo 132 o la IDH2 que incluye el residuo 172. De forma habitual, pero no siempre, el polipéptido contendrá un residuo diferente de arginina en el residuo 132 de IDH1 o el residuo 172 o de IDH2. En la situación en la que la persona o el mamífero ya tienen un tumor, el aminoácido en el residuo 132 se puede ajustar al residuo en el tumor. El polipéptido puede comprender la totalidad de IDH1, pero puede comprender menos de 200, menos de 150, menos de 100, menos de 50, menos de 30 residuos de aminoácidos. Aunque los solicitantes no desean quedar limitados por ningún mecanismo de acción, la inmunización mediante un polipéptido puede actuar a través de una respuesta de anticuerpo y/o células T. Los polipéptidos se pueden administrar con adyuvantes inmunes o conjugarse con fragmentos que estimulan una respuesta inmunitaria. Estos son bien conocidos en la técnica y se pueden utilizar según sea apropiado.

Los anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo en la IDH1 o la IDH2 lo hacen con una mayor avidez o una tasa de asociación más elevada que cuando se unen a otras proteínas. Preferentemente, la avidez o la tasa de asociación más elevada es, como mínimo, aproximadamente 2 veces, 5 veces, 7 veces o 10 veces en relación a otras proteínas que no contienen el epítopo.

Se puede utilizar un polinucleótido aislado para codificar y administrar el polipéptido para la inmunización. El polinucleótido se puede utilizar para fabricar el polipéptido en una célula huésped en un cultivo, o se puede utilizar en un contexto de terapia génica para aumentar una respuesta inmune *in vivo* después de la expresión en el receptor de la vacuna. Los polinucleótidos se pueden utilizar también como cebadores o sondas, que pueden estar marcados o no con un marcador detectable. Los cebadores se pueden utilizar para la extensión con cebador, por ejemplo, utilizando un cebador que es complementario a los nucleótidos adyacentes, pero que no incluye los nt 394 o nt 395 de la IDH1 o el nucleótido 515 de la IDH2. Los productos se pueden detectar y distinguir utilizando nucleótidos marcados como reactivos. Se pueden utilizar diferentes marcadores en diferentes nucleótidos, de modo que la identidad del analito se puede determinar fácilmente. Habitualmente, el polinucleótido para su utilización como un cebador o sonda comprenderá, como mínimo, 10, como mínimo, 12, como mínimo, 14, como mínimo, 16, como mínimo, 18, como mínimo, 20 nucleótidos contiguos de la secuencia codificante de la IDH1 o la IDH2. Habitualmente, el polinucleótido comprenderá menos de 600, menos de 500, menos de 400, menos de 300, menos de 200, menos de 100 nucleótidos de la secuencia codificante de la IDH1 o la IDH2.

Los datos de los presentes inventores identifican a la IDH1 como una diana importante de la alteración genética en los pacientes con GBM. Todas las mutaciones en este gen dan como resultado sustituciones de aminoácidos en la posición 132, un residuo conservado evolutivamente situado dentro del sitio de unión de isocitrato (42). Además, la única mutación que se ha notificado anteriormente de la IDH1 era otra mutación de sentido erróneo que afectaba a este mismo residuo en un paciente de cáncer colorrectal (10). El efecto funcional de estas mutaciones de la IDH1 no está claro. La naturaleza recurrente de las mutaciones es una reminiscencia de alteraciones de activación en otros oncogenes, tales como BRAF, KRAS y PIK3CA. La predicción de que esta mutación sería activante se ve reforzada por la falta de cambios de inactivación observados (es decir, mutaciones de desplazamiento del marco de lectura o de detección, alteraciones del sitio de empalme), la falta de alteraciones en otros residuos clave del sitio activo y por el hecho de que todas las mutaciones observadas hasta la fecha han sido heterocigóticas (sin ninguna evidencia de la pérdida del segundo alelo a través LOH). Curiosamente, los estudios enzimáticos han demostrado que la sustitución de arginina en el residuo 132 con glutamato da como resultado una enzima catalíticamente inactiva, lo que sugiere que este residuo juega un papel crítico en la actividad de la IDH1 (46). Sin embargo, la naturaleza de las sustituciones observadas en GBM es cualitativamente diferente, con arginina cambiada a histidina o serina. La histidina forma interacciones de enlaces de hidrógeno con carboxilato como parte de la actividad catalítica de muchas enzimas (47) y podría cumplir una función análoga a la interacción conocida de la Arg132 y el carboxilato α del isocitrato. Es concebible que las alteraciones R132H puedan conducir a una mayor actividad catalítica en general. Se esperaría que el aumento de la actividad de la IDH1 diera lugar a mayores niveles de NADPH, proporcionando defensas celulares adicionales contra las especies reactivas de oxígeno, impidiendo la apoptosis y aumentando la supervivencia celular y el crecimiento tumoral. Se necesitan más análisis bioquímicos y moleculares para determinar el efecto de las alteraciones de la IDH1 sobre la actividad enzimática y los fenotipos celulares.

Independientemente de las consecuencias moleculares específicas de las alteraciones de la IDH1 y la IDH2, resulta claro que la detección de mutaciones en la IDH1 y la IDH2 será clínicamente útil. Aunque un esfuerzo importante se ha centrado en la identificación de lesiones genéticas características en GBM primarios y secundarios, los genes alterados identificados hasta la fecha están lejos de ser ideales para este propósito. Por ejemplo, en la comparación de GBM primarios frente a secundarios, TP53 está mutado en, aproximadamente, el 30% frente al 65%, respectivamente, la amplificación de EGFR está presente en, aproximadamente, el 35% frente al 5 -10% y la mutación de PTEN está presente en, aproximadamente, el 25% frente a, aproximadamente, el 5% (5). El estudio de los presentes inventores reveló que la mutación de la IDH1 es un marcador nuevo y significativamente más específico para GBM secundario, teniendo 5 de la 6 (83%) muestras de GBM secundarios analizados una mutación en este gen, mientras que sólo 7 de 99 (7%) pacientes de GBM primarios tienen estas alteraciones ($P < 0{,}001$, examen binomial). La única muestra de paciente con GBM secundario que no tenía una mutación de la IDH1 era tanto genética como clínicamente inusual, albergando mutaciones de PTEN, pero no de TP53, y que se produjo en un paciente de edad avanzada (edad 56 años) con un diagnóstico anterior de ganglioglioma (que se conoce que rara vez experimenta la transformación maligna) (48). Es posible que este paciente tuviera dos tumores del SNC distintos que estaban completamente no relacionados y que el GBM en este caso fuera en realidad un tumor primario.

Una hipótesis intrigante es que las alteraciones de la IDH1 identifican un subgrupo biológicamente específico de pacientes de GBM, que incluye tanto a pacientes que serían clasificados como GBM secundarios, así como una subpoblación de pacientes con GBM primario con una biología del tumor similar y una evaluación clínica más prolongada (tabla 4). Curiosamente, los pacientes con mutaciones de la IDH1 tenían una frecuencia muy elevada de mutación de TP53 y una frecuencia muy baja de mutaciones en otros genes alterados habitualmente por GBM. Por ejemplo, dichos pacientes tenían mutación de TP53 sin ninguna mutación detectada de EGFR, PTEN, RB1, o NF1 en el 83% de los casos (10 de 12 pacientes); en contraste, sólo el 12% de los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje (11 de 93) tenía el mismo patrón de mutaciones (figura 12) ($P < 0{,}001$, examen binomial). Además de esta relativa uniformidad genética, los pacientes con la IDH1 mutada tenían características clínicas distintas, incluyendo una edad más joven y un pronóstico clínico significativamente mejorado (tabla 4), incluso después de ajustar por la edad y el estado de la mutación de TP53 (que ambos están asociados con una supervivencia mejorada). Tal vez lo más sorprendente, todos compartían la mutación de un único residuo de aminoácido de la IDH1, una proteína que antes no tenía vínculo genético con GBM u otros tipos de cáncer. Este resultado imprevisto claramente valida la utilidad del cribado de todo el genoma para alteraciones genéticas en el estudio de los cánceres humanos.

Las mutaciones que se han encontrado en los tumores de GBM se muestran en la figura 10, tabla S7. Estas mutaciones se pueden detectar en muestras de ensayo, tales como muestras sospechosas de tejido tumoral, sangre, LCR, orina, saliva, linfa, etc. Una mutación somática se determina habitualmente mediante la comparación de una secuencia en la muestra de ensayo con una secuencia en una muestra de control normal, tal como de tejido cerebral sano. Se pueden utilizar para este propósito una o más mutaciones. Si el paciente ha sido sometido a cirugía, se puede utilizar la detección de la mutación en el margen del tumor o en el tejido restante para detectar la enfermedad mínima residual o la recaída molecular. Si el GBM ha sido diagnosticado anteriormente, la mutación puede servir para ayudar al diagnóstico, por ejemplo, en conjunción con otros hallazgos físicos o resultados de laboratorio, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, descubrimientos de marcadores bioquímicos y radiológicos.

Las firmas de genes CAN pueden ser determinadas con el fin de caracterizar un GBM. Una firma es un conjunto de una o más mutaciones somáticas en un gen CAN. Los genes CAN de GBM se enumeran en la figura 10, tabla S7.

Una vez que esta firma ha sido determinada, un GBM puede ser asignado a un grupo de GBM que comparten la firma. El grupo se puede utilizar para asignar un pronóstico, para asignar a un grupo de ensayos clínicos, para asignar un régimen de tratamiento y/o para asignar para su posterior caracterización y estudio. En un grupo de ensayo clínico, los fármacos se pueden evaluar para su capacidad de afectar de forma diferencial a GBM con y sin la firma. Una vez que se determina un efecto diferencial, la firma se puede utilizar para asignar a los pacientes a regímenes de fármacos o para evitar el tratamiento innecesario de pacientes en los que el fármaco no tendrá un efecto beneficioso. En un ensayo clínico, el fármaco puede ser uno que se conozca anteriormente para otro propósito, conocido anteriormente para el tratamiento del GBM, o desconocido anteriormente como agente terapéutico. Una firma de gen CAN puede comprender, como mínimo, 1, como mínimo, 2, como mínimo, 3, como mínimo, 4, como mínimo, 5, como mínimo, 6, como mínimo, 7, como mínimo, 8, como mínimo, 9, como mínimo, 10 genes. El número de genes o mutaciones en una firma particular puede variar dependiendo de la identidad de los genes CAN en la firma. Se pueden utilizar análisis estadísticos estándar para lograr la sensibilidad y especificidad deseadas de una firma genética CAN.

El análisis de los genes mutados en los tumores GBM analizados ha revelado la implicación interesante de las rutas. Ciertas rutas llevan con frecuencia mutaciones en GBM. Una mutación de un solo gen parece excluir la presencia de una mutación en otro gen en esa ruta en un tumor particular. Las rutas mutadas frecuentemente en GBM son las rutas TP53, RB1, PI3K/PTEN. Las rutas pueden ser definidas utilizando cualquiera de las bases de datos de referencia estándar, como la base de datos MetaCore de ontología de genes (GO), base de datos de mapas de rutas genéticas canónicas MetaCore (MA), la base de datos MetaCore GeneGo (GG) y las bases de datos de Panther, TRMP, KEGG y SPAD. Los grupos pueden estar formados sobre la base de la presencia o ausencia de una mutación en una determinada ruta. Estos grupos serán heterogéneos con respecto al gen mutado, pero homogéneos con respecto a la ruta mutada. Al igual que con las firmas de genes CAN, estos grupos se pueden utilizar para caracterizar un GBM. Una vez que se ha determinado una mutación en una ruta, un GBM puede ser asignado a un grupo de GBM que comparten la ruta mutada. El grupo se puede utilizar para asignar un pronóstico, para asignar a un grupo de ensayos clínicos, para asignar un régimen de tratamiento y/o para asignar para su posterior caracterización y estudio. En un grupo de ensayo clínico, los fármacos se pueden evaluar para su capacidad de afectar diferencialmente al GBM con y sin la ruta mutada. Una vez que se determina un efecto diferencial, la ruta se puede utilizar para asignar a los pacientes a regímenes de fármacos o para evitar el tratamiento innecesario de pacientes en los que el fármaco no tendrá un efecto beneficioso. En un ensayo clínico, el fármaco puede ser uno que se conozca anteriormente para otro propósito, conocido anteriormente para el tratamiento del GBM, o desconocido anteriormente como agente terapéutico. Entre los genes en las rutas que se pueden encontrar mutantes son: TP53, MDM2, MDM4, RB1, CDK4, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, PIK3RI y IRS 1. Esta lista no es necesariamente exhaustiva.

Los niveles de expresión se pueden determinar y la sobreexpresión puede ser indicativa de un nuevo tumor GBM, recaída molecular o de la enfermedad residual mínima de GBM. La expresión muy aumentada que se encuentra en los tumores de GBM se muestra en la figura 10, tabla S5 y en la figura 10, tabla S9. Estos genes sobreexpresados se pueden detectar en muestras de ensayo, tales como muestras sospechosas de tejido tumoral, sangre, LCR, orina, saliva, linfa, etc. La expresión elevada se determina habitualmente mediante la comparación de la expresión de un gen en la muestra de ensayo a la expresión de un gen en una muestra control normal, tal como de tejido cerebral sano. La expresión elevada de uno o más genes se puede utilizar para este propósito. Si el paciente ha sido sometido a cirugía, se puede utilizar la detección de la expresión elevada en el margen del tumor o tejido restante para detectar la enfermedad mínima residual o recaída molecular. Si el GBM ha sido diagnosticado anteriormente, la expresión elevada puede servir para ayudar a diagnosticar, por ejemplo, en conjunción con otros hallazgos físicos o resultados de laboratorio, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, los marcadores bioquímicos y hallazgos radiológicos. A estos efectos, se pueden utilizar cualquier medio conocido en la técnica para la cuantificación de la expresión, entre los que se incluyen SAGE o micromatrices para la detección de ARNm elevado y anticuerpos utilizados en diversos formatos de ensayo para la detección de la expresión elevada de proteínas. Para la detección de la expresión de proteínas, son particularmente útiles los genes enumerados en la figura 10, tabla S10.

La carga tumoral se puede controlar utilizando las mutaciones enumeradas en la figura 10, tabla S7. Esto se puede utilizar en un modo de espera vigilante o, por ejemplo, durante la terapia para controlar la eficacia. La utilización de una mutación somática como un marcador y el ensayo de nivel detectable de ADN, ARNm o proteína en el tiempo, puede indicar carga tumoral. El nivel de la mutación en una muestra puede aumentar, disminuir o permanecer estable durante el momento del análisis. Los tratamientos terapéuticos y su cadencia pueden ser guiados por este control.

El análisis de los GBM reveló ciertos genes que se eliminan de forma homocigótica. Éstos se enumeran en la figura 10, tabla S6. La determinación de la pérdida de expresión de uno o más de estos genes puede utilizarse como un marcador de GBM. Esto puede realizarse en una muestra de sangre o de ganglio linfático o en una muestra de tejido cerebral. Se puede evaluar la expresión de uno o más de estos genes. Pueden utilizarse técnicas tales como ELISA o IHC para detectar la disminución o pérdida de la expresión de proteínas en una muestra. Del mismo modo, los genes eliminados de forma homocigótica que se enumeran en la figura 10, tabla S6 se pueden utilizar para controlar

la carga tumoral en el tiempo. La expresión puede controlarse repetidamente, de manera que puede determinarse un aumento, disminución o nivel estable de expresión.

Los datos resultantes de este análisis integrado de mutaciones y alteraciones en el número de copias han proporcionado una nueva visión del paisaje genético de los glioblastomas. La combinación de diferentes tipos de datos genéticos, entre los que se incluyen mutaciones puntuales, amplificaciones y eliminaciones, permite la identificación de genes CAN individuales, así como grupos de genes que pueden estar afectados preferentemente en las rutas y procesos celulares complejos en los GBM. La identificación de prácticamente todos los genes de los que se ha demostrado anteriormente que están afectados en los GBM por mutación, amplificación o eliminación valida el enfoque genómico amplio que se ha utilizado.

Cabe señalar, sin embargo, que el enfoque de los presentes inventores, al igual que todos los estudios de genoma completo, tiene sus limitaciones. En primer lugar, no se evaluaron translocaciones cromosómicas, que es un tipo de alteración genética que podría desempeñar un papel importante en la tumorigénesis. Sin embargo, sólo raras veces se han reportado observaciones de translocaciones cromosómicas recurrentes en los estudios citogenéticos de GBM. Tampoco se evaluaron las alteraciones epigenéticas, aunque los estudios de los presentes inventores de expresión a gran escala deberían haber identificado los genes que se expresan de forma diferencial a través de este mecanismo (figura 10, tabla S9). Además, para los cambios de número de copias se han centrado en las regiones que verdaderamente se amplificaron o suprimieron de forma homocigótica ya que estas han sido históricamente las más útiles en la identificación de los genes del cáncer. La matriz de datos SNP que se ha generado para estas muestras, sin embargo, contiene información que puede ser analizada para determinar la pérdida de heterocigocidad (LOH, *loss of heterozygosity*) o pequeñas ganancias de número de copias debido a duplicaciones en lugar de verdaderos eventos de amplificación. El análisis de dichos datos para los genes del cáncer conocidos, tales como CDKN2A o NF1, identificaron tumores adicionales que tenían LOH en estas regiones, pero dada la fracción sustancial del genoma que se somete a LOH en GBM, no es probable que estas observaciones, en general, puedan ser útiles para identificar nuevos genes candidato del cáncer. Por último, los tumores primarios utilizados en el análisis de los presentes inventores contenían pequeñas cantidades de contaminación de tejidos normales, como es la norma para este tipo de muestra, lo que limita la capacidad de los mismos para detectar eliminaciones homocigóticas y en menor medida, mutaciones somáticas, en aquellos tumores específicos. Esto fue así a pesar de que se han seleccionado cuidadosamente estos tumores para que contuvieran un componente del estroma mínimo, por criterios histológicos y moleculares biológicos. Esta observación sirve como un importante recordatorio del valor de xenoinjertos y líneas celulares de paso temprano para estos estudios genómicos a gran escala.

A pesar de estas limitaciones, los estudios de los presentes inventores proporcionan una serie de importantes conocimientos genéticos y clínicos en el GBM. El primero de ellos es que las rutas conocidas que están alteradas en GBM afectan a una fracción más grande de miembros de genes y pacientes de lo previsto. La mayoría de los tumores analizados tenían alteraciones en los miembros de cada una de las rutas TP53, RB1 y PI3K. El hecho de que todos menos uno de los cánceres con mutaciones en los miembros de una ruta carecían de alteraciones en otros miembros de la misma ruta es significativo, y sugiere que estas alteraciones son funcionalmente equivalentes en la tumorigénesis. Estas observaciones apuntan también a distintas oportunidades para la intervención terapéutica potencial en estas rutas en los GBM. La segunda observación es que se identificaron una variedad de nuevos genes y rutas no implicados anteriormente en los GBM. Entre las nuevas rutas detectadas, varias de ellas parecen estar implicadas en el transporte de iones específico del cerebro y los procesos de señalización y representan aspectos interesantes y potencialmente útiles de la biología del GBM.

Estos datos plantean de inmediato preguntas con importantes implicaciones para el tratamiento y el asesoramiento a los pacientes con GBM, así como aquellos que tienen gliomas de grado inferior. Por ejemplo, ¿están las mutaciones en el IDH también presentes en un subconjunto de pacientes diagnosticados con gliomas de grado inferior (grado I-III de la OMS)? Si se descubre que las mutaciones en la IDH1 son de hecho un evento genético relativamente temprano en la progresión del glioma, ¿tienen estos pacientes un mayor riesgo de progresión a GBM? Dada la dificultad clínica significativa de decidir qué pacientes de glioma de grado inferior recibirán terapia adyuvante de radiación o quimioterapia (y cómo de agresivo debe ser el tratamiento), el conocimiento de que un paciente está en mayor riesgo de progresión maligna alteraría significativamente el análisis riesgo-beneficio de estas decisiones de tratamiento. Para los pacientes pediátricos, en los que la terapia de radiación puede tener efectos especialmente devastadores sobre el desarrollo y la función neurocognitivos, estas decisiones son particularmente difíciles y cualquier clasificación adicional de riesgo sería especialmente útil. Las mutaciones de la IDH también pueden proporcionar una explicación biológica para el GBM superviviente de largo plazo ocasional y podrían ayudar a identificar a los pacientes que recibirían un beneficio particular de las terapias específicas actualmente disponibles. La utilidad de la IDH como marcador clínico es probable que sea mayor por el hecho de que sólo se necesita examinar un solo codón del gen para determinar el estado de mutación. Por último, es concebible que los nuevos tratamientos se puedan diseñar para aprovechar estas alteraciones de la IDH, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes. A lo largo de estas líneas, se ha demostrado recientemente que la inhibición de la IDH2 mitocondrial da como resultado un aumento de la sensibilidad de las células tumorales a una variedad de agentes quimioterapéuticos (49). En resumen, este descubrimiento de mutaciones de la IDH en un subconjunto de pacientes con GBM y en, como mínimo, otro tipo de cáncer se abre una nueva ruta de investigación que podría iluminar un aspecto poco apreciado anteriormente de la tumorigénesis humana.

La divulgación anterior describe de forma general la presente invención. Todas las referencias descritas en el presente documento se incorporan expresamente por referencia. Una comprensión más completa puede obtenerse con referencia a los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento con propósitos solamente de ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

Materiales y procedimientos

Se extrajo ADN de muestras de tumor primario y xenoinjerto y linfocitos normales de la sangre de pacientes emparejados, obtenidos del Banco de Tejidos en el Centro de Tumores Cerebrales Preston Robert Tisch de Duke y los centros colaboradores, tal como se ha descrito anteriormente[17]. Todos los tumores cerebrales analizados fueron sometidos a una revisión por consenso de dos neuropatólogos. El panel de tumores cerebrales comprendió 21 astrocitomas pilocíticos y 2 gliomas de células gigantes subependimarios (grado I de la OMS); 31 astrocitomas difusos, 51 oligodendrogliomas, tres oligoastrocitomas, 30 ependimomas y siete xantoastrocitomas pleomórficos (grado II de la OMS); 43 astrocitomas anaplásicos, 36 oligodendrogliomas anaplásicos y siete oligoastrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS); 178 GBM y 55 meduloblastomas (grado IV de la OMS). Las muestras de GBM incluyeron 165 casos primarios y 13 secundarios. Quince de los GBM eran de pacientes menores de 20 años). Los GBM secundarios fueron definidos como aquellos que se extirparon más de 1 año después de un diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior (grado I-III de la OMS). Sesenta y seis de los 178 GBM, pero ninguno de los tumores de grado inferior, habían sido analizados en el análisis anterior de los presentes inventores de mutaciones de todo el genoma de GBM[16]. Además de los tumores cerebrales, se examinaron 494 cánceres no del SNC: 35 cánceres de pulmón, 57 cánceres gástricos, 27 cánceres de ovario, 96 cánceres de mama, 114 cánceres colorrectales, 95 cánceres de páncreas, siete cánceres de próstata, 4 leucemias mielógenas crónicas, 7 leucemias linfocíticas crónicas, 7 leucemias linfoblásticas agudas y 45 leucemias mielógenas agudas. Todas las muestras se obtuvieron según la Ley de Transferencia y Responsabilidad del Seguro de Salud. La adquisición de muestras de tejido fue aprobada por la Junta de Revisión Institucional del Sistema de Salud de la Universidad de Duke y los IRB e instituciones colaboradoras correspondientes.

Se amplificó el exón 4 del gen *IDH1* por PCR y se secuenció el ADN tumoral y el normal emparejado para cada paciente tal como se ha descrito anteriormente[16]. En pacientes seleccionados sin una mutación de la *IDH1* de R132 (aquellos con lesiones de grado II o III o GBM secundario), se secuenciaron los siete exones restantes de *IDH1* y los 11 exones del *IDH2* y se analizaron en busca de mutaciones. Todos los exones de codificación de *TP53* y *PTEN* también se secuenciaron en el panel de oligodendrogliomas, oligodendrogliomas anaplásicos, astrocitomas anaplásicos y GBM. La amplificación de *EGFR* y la eliminación de *CDKN2A/CDKN2B* se analizaron por PCR cuantitativa en tiempo real en los mismos tumores[18]. Se evaluaron muestras de oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico en la pérdida de heterocigocidad (LOH) en 1p y 19q, tal como se ha descrito anteriormente[15,19].

La información clínica incluyó la fecha de nacimiento, la fecha en la que se obtuvo la muestra de estudio, la fecha de diagnóstico patológico, la fecha y la patología de cualquier diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior, la administración de la radioterapia y/o quimioterapia antes de la fecha en la que se obtuvo la muestra de estudio, la fecha del último contacto con el paciente, y el estado del paciente en el último contacto. La información clínica para el análisis de supervivencia estaba disponible para todos los 482 pacientes con tumor cerebral primario. Se trazaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y las distribuciones de supervivencia se compararon mediante la prueba Mantel Cox de rango logarítmico y la prueba de Wilcoxon. La supervivencia global se calculó utilizando la fecha de diagnóstico y fecha de la muerte o el último contacto con los pacientes de GBM. Las correlaciones entre la aparición de mutaciones de *IDH1/IDH2* y otras alteraciones genéticas se examinaron mediante la prueba exacta de Fisher.

EJEMPLO 2

Alteraciones de frecuencia elevada de IDH1 en pacientes con GBM jóvenes

La lista de genes CAN principales incluyó una serie de genes individuales que anteriormente no habían sido relacionados con GBM. El más frecuentemente mutado de estos genes, el IDH1, codifica la isocitrato deshidrogenasa 1, que cataliza la carboxilación oxidativa de isocitrato a α-cetoglutarato, lo que da como resultado la producción de NADPH. Cinco genes isocitrato deshidrogenasa se codifican en el genoma humano, con los productos de tres (IDH3 alfa, IDH3 beta, IDH3 gamma) formando un heterotetrámero ($\alpha_2\beta\gamma$ en la mitocondria y que utiliza NAD(+) como un aceptor de electrones para catalizar la etapa de velocidad limitante del ciclo de ácidos tricarboxílicos. La cuarta isocitrato deshidrogenasa (IDH2) también se localiza en las mitocondrias, pero como IDH1, utiliza NADP(+) como aceptor de electrones. El producto de la IDH1, a diferencia del resto de las proteínas comunes de IDH, está contenido dentro del citoplasma y los peroxisomas (41). La proteína forma un homodímero asimétrico (42) y se cree que actúa regenerando NADPH y α-cetoglutarato para procesos intraperoxisomales y biosintéticos citoplasmáticos. La producción de NADPH citoplasmático por la IDH1 parece jugar un papel importante en el control

celular de daño oxidativo (43) (44). No se encontró que ninguno de los otros genes de IDH, otros genes implicados en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos u otras proteínas peroxisomales estuviera alterado genéticamente en el análisis de los presentes inventores.

Se descubrió que la IDH1 estaba mutada somáticamente en cinco tumores de GBM en el cribado de detección. Sorprendentemente, los cinco tenían la misma mutación heterocigótica puntual, un cambio de una guanina por una adenina en la posición 395 del transcrito de la IDH1 (G395A), lo que conduce a una sustitución de una arginina con una histidina en el residuo de aminoácido 132 de la proteína (R132H). En el estudio anterior de los presentes inventores de los cánceres colorrectales, se había descubierto que este mismo codón estaba mutado en un solo caso a través de la alteración del nucleótido adyacente, lo que daba como resultado un cambio de aminoácido R132C (10). Se descubrió que cinco GBM adicionales evaluados en el cribado de prevalencia de los presentes inventores tenían mutaciones R132H heterocigóticas y otros dos tumores adicionales tenían una tercera mutación distinta que afectaba al mismo residuo de aminoácido, R132S (figura 1; tabla 4). El residuo R132 se conserva en todas las especies conocidas y se localiza en el sitio de unión del sustrato, formando la interacción hidrófila con el carboxilato alfa del isocitrato (figura 2) (42, 45).

Se hicieron varias observaciones importantes sobre las mutaciones de la IDH1 y su potencial importancia clínica. En primer lugar, las mutaciones en la IDH1 se produjeron preferentemente en pacientes más jóvenes con GBM, con una edad media de 33 años para los pacientes con la IDH1 mutada, en comparación con 53 años para los pacientes con IDH1 de tipo salvaje (P <0,001, prueba t, tabla 4. En pacientes menores de 35 años de edad, casi el 50% (9 de 19) tenían mutaciones en la IDH1. En segundo lugar, se encontraron las mutaciones en la IDH1 en casi todos los pacientes con GBM secundarios (mutaciones en 5 de 6 pacientes con GBM secundario, en comparación con 7 de 99 pacientes con GBM primario, p <0,001, prueba binomial), incluyendo los cinco pacientes con GBM secundario menores de 35 años de edad. En tercer lugar, los pacientes con mutaciones de la IDH1 tenían un pronóstico mejorado de forma significativa, con una mejora de la supervivencia global media de 3,8 años, en comparación con 1,1 años para los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje (P <0,001, prueba de rango logarítmico). Aunque son conocidos que la juventud y la TP53 mutada son factores de pronóstico positivos para pacientes con GBM, esta asociación entre la mutación de la IDH1 y la mejora de la supervivencia se observó incluso en los pacientes menores de 45 años de edad (figura 3, P <0,001, prueba de rango logarítmico), así como en el subgrupo de pacientes jóvenes con mutaciones de TP53 (P <0,02 prueba de rango logarítmico).

EJEMPLO 3

Muestras de ADN con glioblastoma multiforme (GBM)

Se obtuvo ADN tumoral de xenoinjertos de GBM y tumores primarios, con el ADN normal emparejado para cada caso obtenido a partir de muestras de sangre periférica, tal como se ha descrito anteriormente (1). A todas las muestras se les dio el diagnóstico histológico de glioblastoma multiforme (GBM; grado IV de la Organización Mundial de la Salud), a excepción de dos muestras del cribado de detección que se registraron como "glioma de grado elevado, no especificado de otra manera". Las muestras se clasificaron como recurrentes para pacientes en los que un GBM había sido diagnosticado, como mínimo, 3 meses antes de la cirugía, cuando se obtuvo la muestra de GBM de estudio. Hubo 3 GBM recurrentes en el cribado de detección y 15 en el cribado de prevalencia. Las muestras se clasificaron como secundarias para pacientes en los que un glioma de grado inferior se había confirmado histológicamente, como mínimo, 1 año antes de la cirugía, cuando se obtuvo la muestra de estudio del GBM (grado I-III de la OMS). Una muestra del cribado de detección y 5 muestras del cribado de prevalencia se clasificaron como secundarias.

Se obtuvo la información clínica pertinente, incluyendo la fecha de nacimiento, la fecha de la muestra de GBM de estudio obtenida, la fecha de diagnóstico original del GBM (si es diferente a la fecha en la que se obtuvo la muestra de GBM, como en el caso de GBM recurrentes), la fecha y la patología del diagnóstico anterior del glioma de grado inferior (en los casos de GBM secundarios), la administración de radioterapia y/o quimioterapia antes de la fecha en la que se obtuvo la muestra de GBM, la fecha del último contacto con el paciente y el estado del paciente en el último contacto. Todas las muestras se obtuvieron según la Ley de transferencia y responsabilidad del seguro de salud (HIPAA). Todas las muestras se obtuvieron según la Ley de transferencia y responsabilidad del seguro de salud (HIPAA). Tal como se ha descrito anteriormente, se confirmó la coincidencia del par tumor-normal escribiendo nueve loci STR utilizando el sistema PowerPlex 2.1 (Promega, Madison, Wisconsin) y las identidades de las muestras se comprobaron a lo largo de los cribados de detección y prevalencia mediante la secuenciación del exón 3 del gen HLA-A. La PCR y la secuenciación se llevaron a cabo tal como se describe en (1).

EJEMPLO 4

Análisis estadístico de los datos clínicos

Se utilizó tejido normal y maligno emparejado de 105 pacientes de GBM para el análisis genético. La información clínica completa (es decir, toda la información clínica pertinente, como la fecha del diagnóstico inicial de GBM, fecha de la muerte o el último contacto) estaba disponible para 91 de los 105 pacientes. De estos 91 pacientes, cinco

(todos con la IDH1 de tipo salvaje) murieron durante el primer mes después de la cirugía y se excluyeron del análisis (Br308T, Br246T, Br23X, Br301T, Br139X), al igual que un solo paciente (Br119X) con una presunta cura quirúrgica (también con la IDH1 de tipo salvaje) que estaba vivo en el último contacto, aproximadamente, 10 años después del diagnóstico. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon mediante la prueba de rango logarítmico de Mantel Cox. Las proporciones de riesgo se calcularon utilizando el procedimiento de Mantel-Haenszel. Las siguientes definiciones se utilizaron en los cálculos de agrupación de los pacientes de GBM y el análisis de supervivencia: 1) La edad del paciente se refiere a la edad en la que se obtuvo la muestra del GBM paciente. 2) GBM recurrente designa un GBM que fue extirpado más de 3 meses después de un diagnóstico anterior de GBM. 3) GBM secundario designa un GBM que fue extirpado más de 1 año después de un diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior (OMS I-III). 4) La supervivencia global se calcula utilizando la fecha de diagnóstico y fecha de la muerte o el último contacto con los pacientes de GBM. Todos los intervalos de confianza se calcularon al nivel del 95%.

EJEMPLO 5

Mutaciones de la IDH1 y la IDH2

El análisis de secuencias de la IDH1 en 976 muestras de tumores reveló un total de 167 mutaciones somáticas en el residuo R132, incluyendo R132H (148 tumores), R132C (8 tumores), R132S (2 tumores), R132L (8 tumores) y R132G (1 tumor) (figura 4A, figura 7). Los tumores con mutaciones de R132 somáticas incluyeron 25 de 31 (81%) astrocitomas difusos (grado II de la OMS), 41 de 51 (80%) oligodendrogliomas (grado II de la OMS), 3 de 3 (100%) oligoastrocitomas (grado II de la OMS), uno de 7 (14%) xantoastrocitomas pleomórficos (grado II de la OMS), 41 de 61 (67%) astrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS), 31 de 36 (86%) oligodendrogliomas anaplásicos (grado III de la OMS), 7 de 7 (100%) oligoastrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS), 11 de 13 (85%) GBM secundarios y 7 de 165 (4%) GBM primarios (figura 1B, figura 11). En contraste, no se observaron mutaciones R132 en 21 astrocitomas pilocíticos (grado I de la OMS), dos astrocitomas subependimarios de células gigantes (grado I de la OMS), 30 ependimomas (grado II de la OMS), 55 meduloblastomas o en ninguna de las 494 muestras de tumores no del SNC. El análisis de secuencias de los exones restantes de la IDH1 no reveló otras mutaciones somáticas de la IDH1 en los tumores negativos en R132.

Si la IDH1 fue crítica para el desarrollo o la progresión de los oligodendrogliomas y astrocitomas, los presentes inventores razonaron que las alteraciones en otros genes con funciones similares a la IDH1 podrían encontrarse en aquellos tumores sin mutaciones de la IDH1. Por lo tanto, se analizó el gen IDH2, que codifica la única proteína homóloga humana para IDH1 que utiliza NADP+ como aceptor de electrones. La evaluación de la secuencia de todos los exones de la IDH2 en estas muestras reveló ocho mutaciones somáticas, todas en el residuo R172: R172M en tres tumores, R172K en tres tumores, y R172G en dos tumores (figura 1A, figura 7). El residuo R172 en IDH2 es el análogo exacto del residuo R132 de la IDH1, que se encuentra en el sitio activo de la enzima y forma enlaces de hidrógeno con el sustrato isocitrato.

A fin de evaluar adicionalmente el tiempo de las alteraciones de la IDH en la progresión del glioma, se evaluaron mutaciones de la IDH1 en siete pacientes con gliomas progresivos en los que estaban disponibles muestras de tumores tanto de grado inferior como elevado. El análisis de la secuencia identificó mutaciones de la IDH1 tanto en los tumores de grado inferior como alto en los siete casos (figura 8, tabla 4). Estos resultados demuestran inequívocamente que las alteraciones de la IDH1 se producen en tumores de grado inferior y que los cánceres posteriores en estos pacientes se derivan directamente de estas lesiones tempranas.

También se examinaron los oligodendrogliomas, los oligodendrogliomas anaplásicos, astrocitomas anaplásicos y un subconjunto de GBM para las mutaciones de TP53 y PTEN, la amplificación del EGFR, la eliminación de CDKN2A/CDKN2B, y LOH de 1p/19q (figura 12). Las mutaciones TP53 eran mucho más comunes en los astrocitomas anaplásicos (63%) y GBM secundarios (60%) que en los oligodendrogliomas (16%) o los oligodendrogliomas anaplásicos (10%) ($p < 0,001$, prueba exacta de Fisher). Por el contrario, se encontraron eliminaciones de 1p y 19q con más frecuencia en tumores oligodendrocíticos que en astrocíticos, tal como se esperaba[15].

La comparación de estas alteraciones con las de la IDH1 y la IDH2 reveló varias correlaciones sorprendentes. Casi todos los astrocitomas anaplásicos y GBM con las IDH1/IDH2 mutadas también tenían la mutación de TP53 (82%), pero sólo el 5% tenían alguna alteración de PTEN, EGFR o CDKN2A/CDKN2B (figura 12). Por el contrario, los astrocitomas anaplásicos y GBM con la IDH1 de tipo salvaje tenían pocas mutaciones de TP53 (21%) y alteraciones más frecuentes de PTEN, EGFR, o CDKN2A/CDKN2B (40%) ($p < 0,001$, prueba exacta de Fisher). No se observó pérdida de 1p/19q en el 85% (45/53) de los tumores oligodendrocíticos con las IDH1 o IDH2 mutadas, pero en ninguno (0/9) de los pacientes con genes de las IDH de tipo salvaje ($p < 0,001$, prueba exacta de Fisher).

Los pacientes con astrocitomas anaplásicos y GBM con mutaciones de la IDH1 o la IDH2 eran significativamente más jóvenes que los que tenían genes de la IDH1 y la IDH2 de tipo salvaje (mediana de edad de 34 años frente a 58 años, $p < 0,001$, prueba t de Student). Curiosamente, a pesar de la baja mediana de edad de los pacientes con mutaciones de la IDH1 o la IDH2, no se identificaron mutaciones en GBM de pacientes que tenían menos de 20

años de edad (0 de 18 pacientes, figura 9). En los pacientes con oligodendrogliomas y oligodendrogliomas anaplásicos, la mediana de edad de los pacientes con mutaciones de la IDH1 o la IDH2 fue de 39 años, con mutaciones en la IDH1 identificadas en dos adolescentes (14 y 16 años), pero no en los pacientes más jóvenes (0 a 4).

La observación anterior de los presentes inventores de un mejor pronóstico para los pacientes con GBM con IDH1 mutado[16] se confirmó en este conjunto de datos más grande y se extendió para incluir a pacientes con mutaciones en la IDH2. Los pacientes con mutaciones en la IDH1 o la IDH2 tenían una mediana de supervivencia global de 39 meses, significativamente más larga que la supervivencia de 13,5 meses en los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje (figura 5, p <0,001, prueba de rango logarítmico). Las mutaciones de los genes del IDH también se asociaron con un mejor pronóstico en pacientes con astrocitomas anaplásicos (grado III de la OMS), con mediana de supervivencia global de 65 meses para los pacientes con mutaciones y 19 meses para los que no las tenían (p <0,001, prueba de rango logarítmico). El análisis de supervivencia diferencial no pudo realizarse en pacientes con astrocitomas difusos, oligodendrogliomas u oligodendrogliomas anaplásicos porque había pocos tumores de este tipo sin mutaciones del gen IDH.

Referencias

La divulgación de cada referencia citada se incorpora expresamente en el presente documento. Las referencias en la lista siguiente se citan en el texto con números de referencia en superíndice.

1. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K, ed. WHO Classifcation of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
2. Burger PC SB, Paulus W. Pilocytic astrocytoma. In: Kleihues P CW, ed. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2000:45-51.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, y otros. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. The New England Journal of Medicine 2005;352(10):987-96.
4. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. The New England Journal of Medicine 2008;359(5):492-507.
5. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, y otros. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Research 2004;64(19):6892-9.
6. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. The American Journal of Pathology 2007;170(5):1445-53.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008 Sep 4. [Epub ahead of print].
8. Li J, Yen C, Liaw D, y otros. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 1997;275(5308):1943-7.
9. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, y otros. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. Nature1989;342(6250):705-8.
10. Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, von Deimling A, Louis DN. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. Cancer Research 1996;56(1):150-3.
11. Wong AJ, Bigner SH, Bigner DD, Kinzler KW, Hamilton SR, Vogelstein B. Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1987;84(19):6899-903.
12. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, y otros. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992;89(7):2965-9.
13. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, y otros. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. Genes & development 2007;21(21):2683-710.
14. Weber RG, Sabel M, Reifenberger J, y otros. Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. Oncogene 1996;13(5):983-94.
15. Bigner SH, Matthews MR, Rasheed BK, y otros. Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. The American journal of pathology 1999;155(2):375-86.
16. Parsons DW, Jones S, Zhang X, y otros. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. Science 2008 Sep 4. [Epub ahead of print].
17. Sjoblom T, Jones S, Wood LD, y otros. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science 2006;314(5797):268-74.
18. Wang TL, Diaz LA, Jr., Romans K, y otros. Digital karyotyping identifies thymidylate synthase amplification as amechanism of resistance to 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer patients. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 101 (9):3089-94.
19. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. The American Journal of Pathology 1994;145(5):1175-90.
20. Xu X, Zhao J, Xu Z, y otros. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. The Journal of Biological Chemistry 2004;279(32):33946-57

Las referencias en la lista siguiente se citan en el texto con números de referencia entre paréntesis. La divulgación de cada una se incorpora expresamente en el presente documento.

Referencias

1. D. N. Louis y otros, Acta Neuropathol 114, 97 (2007).
2. R. Stupp y otros, NEngl JMed 352, 987 (2005).
3. H. Scherer, American Journal of Cancer 40, 159 (1940).
4. P. Kleihues, H. Ohgaki, Neuro Oncol 1, 44 (1999).
5. H. Ohgaki, P. Kleihues, Am J Pathol 170, 1445 (2007).
6. H. Ohgaki y otros, Cancer Res 64, 6892 (2004).
7. I. K. Mellinghoff y otros, NEngl JMed 353, 2012 (2005).
8. E. A. Maher y otros, Cancer Res 66, 11502 (2006).
9. C. L. Tso y otros, Cancer Res 66, 159 (2006).
10. T. Sjoblom y otros, Science 314, 268 (2006).
11. L. D. Wood y otros, Science 318, 1108 (2007).
12. See Supporting Online Material for Science 26 September 2008: vol. 321. no. 5897, pp. 1807 - 1812
13. D. P. Cahill y otros, Clin Cancer Res 13, 2038 (2007).
14. C. Hunter y otros, Cancer Res 66, 3987 (2006).
15. J. M. Winter, J. R. Brody, S. E. Kern, Cancer Biol Ther 5, 360 (2006).
16. S. Jones y otros, Proc Natl Acad Sci U S A 105, 4283 (2008).
17. S. Jones, co-submitted to Science (2008).
18. R. Kraus-Ruppert, J. Laissue, H. Burki, N. Odartchenko, J Comp Neurol 148, 211 (1973).
19. P. C. Ng, S. Henikoff, Nucleic Acids Res 31, 3812 (2003).
20. R. Karchin. (2008). Structural models of mutants identified in glioblastomas. *Disponible en la página web karchinlab.org como un archivo html en el directorio GBM, en el subdirectorio Mutants, en el sub-subdirectorio CAN-genes, en el sub-sub-subdirectorio brain*
21. F. J. Steemers y otros, Nat Methods 3, 31 (2006).
22. R. J. Leary, Submitted(2008).
23. P. Cairns y otros, Nat Genet 11, 210 (1995).
24. J. M. Nigro y otros, Nature 342, 705 (1989).
25. J. Li y otros, Science 275, 1943 (1997).
26. K. Ueki y otros, Cancer Res 56, 150 (1996).
27. A. J. Wong y otros, Proc Natl Acad Sci USA 84, 6899 (1987).
28. A. J. Wong y otros, Proc Natl Acad Sci US A 89, 2965 (1992).
29. L. Frederick, X. Y. Wang, G. Eley, C. D. James, Cancer Res 60, 1383 (2000).
30. Y. Li y otros, Cell 69, 275 (1992).
31. G. Thiel y otros, Anticancer Res 15, 2495 (1995).
32. Y. Samuels y otros, Science 304, 554 (2004).
33. D. K. Broderick y otros, Cancer Res 64, 5048 (2004).
34. G. L. Gallia y otros, Mol Cancer Res 4, 709 (2006).
35. S. Ekins, Y. Nikolsky, A. Bugrim, E. Kirillov, T. Nikolskaya, Methods Mol Biol 356, 319 (2007).
36. V. E. Velculescu, L. Zhang, B. Vogelstein, K. W. Kinzler, Science 270, 484 (1995).
37. M. Sultan y otros, Science (2008).
38. R. Lister y otros, Cell 133, 523 (2008).
39. A. Mortazavi, B. A. Williams, K. McCue, L. Schaeffer, B. Wold, Nat Methods 5, 621 (2008).
40. R. Morin et a/., Biotechniques 45, 81 (2008).
41. B. V. Geisbrecht, S. J. Gould, JBiol Chem 274, 30527 (1999).
42. X. Xu y otros, JBiol Chem 279, 33946 (2004).
43. S. M. Lee y otros, Free Radic Biol Med 32, 1185 (2002).
44. S. Y. Kim y otros, Mol Cell Biochem 302, 27 (2007).
45. A. Nekrutenko, D. M. Hillis, J. C. Patton, R. D. Bradley, R. J. Baker, Mol Biol Evol 15, 1674 (1998).
46. G. T. Jennings, K. I. Minard, L. McAlister-Henn, Biochemistry 36, 13743 (1997).
47. D. Christianson, R. Alexander, JAm Chem Soc 111, 6412 (1989).
48. C. Luyken y otros, Cancer 101, 146 (2004).
49. I. S. Kil, S. Y. Kim, S. J. Lee, J. W. Park, Free Radic Biol Med 43, 1197 (2007).

EJEMPLO 6

Estrategia de secuenciación

Se ha ampliado la estrategia de secuenciación de los presentes inventores desarrollada anteriormente para la identificación de mutaciones somáticas para incluir 23.219 transcritos de 20.583 genes. Estos incluyen 2.783 genes adicionales de las bases de datos Ensembl que no estaban presentes en las bases de datos CCDS o RefSeq analizadas en estudios anteriores (10, 11). Además, se han rediseñado cebadores de PCR para las regiones del genoma que (i) eran difíciles de amplificar por PCR y se habían analizado por debajo de lo óptimo en estudios

anteriores; o (ii) se descubrió que compartían una identidad significativa con otras secuencias de ser humano o de ratón. La combinación de estas secuencias de cebadores nuevas y rediseñadas y existentes dio lugar a un total de 208.311 pares de cebadores (tabla S1, disponible en línea en Science del 26 de septiembre de 2008: vol. 321. no. 5897, págs. 1807 - 1812) que se utilizó con éxito para el análisis de secuencia de los exones de codificación de estos genes.

Se seleccionaron veintidós muestras de GBM (figura 10, tabla S2) para el análisis de secuencias de PCR, que consta de 7 muestras extraídas directamente de tumores de pacientes y 15 muestras de tumores pasadas como xenoinjertos en ratones desnudos. Un tumor (Br27P) fue un GBM secundario obtenido de un paciente que anteriormente había sido tratado tanto con terapia de radiación como quimioterapia, incluyendo la temozolomida. El resto de los tumores se clasificaron como GBM primarios y no habían recibido tratamiento dirigido al tumor antes de la adquisición de la muestra de tumor estudiada.

En la primera etapa de este análisis, denominada cribado de detección, se utilizaron los pares de cebadores para amplificar y secuenciar 175.471 exones de codificación y secuencias donadoras y aceptoras de empalme intrónicas adyacentes en las 22 muestras de GBM y en una muestra normal emparejada. Los datos se reunieron para cada región amplificada y se evaluaron con criterios de calidad estrictos, lo que dio como resultado el éxito de amplificación y secuenciación del 95,0% de los amplicones y el 93,0% de las bases específicas en los 22 tumores. Un total de 689 Mb de datos de secuencias se generaron a través de este enfoque. Las trazas de amplicón se analizaron utilizando enfoques automatizados para identificar cambios en las secuencias tumorales que no estaban presentes en las secuencias de referencia de cada gen, a continuación, se eliminaron de análisis adicionales alteraciones presentes en la muestra de control normal y en bases de datos de polimorfismo de nucleótido único (SNP). Las trazas de secuencias restantes de alteraciones potenciales se inspeccionaron visualmente para eliminar las notificaciones de falsos positivos de mutación generados a través del software automatizado de los presentes inventores. Todos los exones que contienen mutaciones supuestas se reamplificaron posteriormente y se secuenciaron en las muestras afectadas por el tumor y en las de ADN normal emparejado. Este proceso permitió la confirmación de la mutación en la muestra de tumor y determinar si la alteración era somática (es decir, específica de tumor) o estaba presente en la línea germinal. Todas las mutaciones somáticas supuestas se examinaron computacionalmente y experimentalmente para confirmar que las alteraciones no surgen a través de la amplificación aberrante conjunta de secuencias de genes relacionados (12).

Tabla 1. Resumen de los análisis genómicos de GBM

Análisis de secuenciación	
Número de genes analizados	20.583
Número de transcritos analizados	23.781
Número de exones analizados	184.292
Pares de cebadores diseñados para la amplificación	219.229
Fracción de amplicones de paso*	95,0%
Número total de nucleótidos secuenciados	689.071.123
Fracción de secuencias de amplificación de paso analizadas con éxito#	98,4%
Fracción de bases diana analizadas con éxito#	93,0%
Número de mutaciones somáticas identificadas (n = 22 muestras)	2.328
Número de mutaciones somáticas (excluyendo Br27P)	996
Sentido erróneo	870
Finalización	43
Inserción	3
Eliminación	46
Duplicación	7
Sitio de empalme o UTR	27
Número promedio de alteraciones de la secuencia por muestra	47,4
Análisis del número de copias	
Número total de loci SNP evaluados por cambios en el número de copias	1.069.688
Número de alteraciones del número de copias identificadas (n = 22 muestras)	281
Amplificaciones	147
Eliminaciones homocigóticas	134
Número promedio de amplificaciones por muestra	6,7
Número promedio de eliminaciones homocigóticas por muestra	6,1

* Amplicones de paso se definen por tener puntuaciones PHRED20 o mejores más del 90% de la secuencia diana en el 75% de las muestras analizadas. #Fracción de nucleótidos que tienen puntuaciones de PHRED20 o mejor (véase los Materiales de apoyo en línea para obtener información adicional).

EJEMPLO 7

Análisis de alteraciones de la secuencia

Se descubrió que 2.043 genes (el 10% de los 20.661 genes analizados) contenían, como mínimo, una mutación somática que se esperaría que alterara la secuencia de la proteína. La gran mayoría de estas alteraciones eran sustituciones de una sola base (94%), mientras que las otras eran pequeñas inserciones, eliminaciones o duplicaciones. La muestra de tumor Br27P obtenida del paciente tratado anteriormente con la terapia de radiación y quimioterapia (incluyendo la temozolomida), tenía 1332 mutaciones somáticas totales, 17 veces más que cualquiera de los otros 21 pacientes (figura 10, tabla S3). El espectro de mutaciones de esta muestra, que comprende un exceso de transiciones C > T en la citosina 5' de dinucleótidos CpC, fue radicalmente diferente de las de los otros pacientes de GBM, pero fue consistente con observaciones anteriores de un fenotipo de hipermutación en muestras de glioma de pacientes tratados con temozolomida (13, 14). En los pacientes notificados anteriormente, se pensó que la hipermutabilidad que se producía debido a la exposición prolongada de un agente alquilante en presencia de deficiencia de reparación de falta de coincidencia de genes MSH6; sin embargo, en BR27P, no se observaron alteraciones somáticas en MSH6 o en cualquiera de los otros genes de reparación de falta de coincidencia (MSH2, MLH1, MlH3, PMS 1, PMS2). En contraste con BR27P, no se conocía que ninguna de las otras muestras de los 21 tumores analizados en el cribado de detección hubiera recibido radioterapia o tratamiento quimioterapéutico anterior y ninguna tenía el espectro de mutación característico del CpC que se ha descubierto en este tipo de tumores pretratados.

Después de eliminar el Br27P de la consideración, se observó que las 993 mutaciones restantes estaban distribuidas de manera relativamente uniforme entre los 21 tumores restantes (figura 10, tabla S3). El número de mutaciones somáticas identificadas en cada tumor osciló entre el 17 y 79, con un promedio de 47 mutaciones por tumor, o 1,51 mutaciones por Mb del genoma secuenciado del tumor GBM. Seis muestras de ADN extraídas de tumores primarios tenían un número algo más pequeño de mutaciones que los obtenidos a partir de xenoinjertos, probablemente debido al efecto de enmascaramiento de células no neoplásicas en el primero. Anteriormente se había demostrado que las líneas celulares y xenoinjertos proporcionan la plantilla de ADN óptima para los análisis de secuenciación del genoma del cáncer (15) y que representan fielmente las alteraciones presentes en tumores primarios (16).

Tanto el número total como la frecuencia de alteraciones de la secuencia en GBM fueron sustancialmente más pequeños que el número y la frecuencia de estas alteraciones observadas en los cánceres de colon o de mama, y ligeramente menores que en el páncreas (10, 11, 17). La explicación más probable de esta diferencia es la reducción del número de generaciones de células en células gliales antes de la aparición de la neoplasia. Se ha sugerido que hasta la mitad de las mutaciones somáticas observadas en los cánceres colorrectales se producen en células madre epiteliales durante los procesos de renovación de células normales (16). Dado que las células madre gliales normales se producen con mucha menos frecuencia que las células epiteliales mamarias o del colon, se esperaría que contuvieran muchas menos mutaciones cuando tuviera lugar la mutación iniciadora del tumor (18).

Además, se evaluó un conjunto de 20 genes mutados identificados en el cribado de detección en un segundo cribado, denominado cribado de prevalencia, que comprende 83 GBM adicionales con historiales clínicos bien documentados (tabla S2, disponible en línea en *Science,* 26 septiembre de 2008: vol. 321. no. 5897, págs. 1807 - 1812). Estos genes mutaron en, como mínimo, dos tumores y tenían frecuencias de mutación de más de 10 mutaciones por Mb de ADN tumoral secuenciado. Se identificaron mutaciones somáticas no silenciosas en 15 de estos 20 genes en las muestras tumorales adicionales (figura 10, tabla S4). La frecuencia de mutaciones de todos los genes analizados en el cribado de prevalencia fue de 24 mutaciones por Mb de ADN tumoral, aumentada notablemente desde la frecuencia de mutaciones global en el cribado de detección de 1,5 mutaciones por Mb ($p < 0,001$, prueba binomial). Además, la proporción observada de mutaciones no silenciosas a silenciosas (NS:S) entre las mutaciones en el cribado de prevalencia fue 14,8:1, sustancialmente mayor que la proporción 3,1:1 que se observó en el cribado de detección ($P < 0,001$, prueba binomial). El aumento de la frecuencia de mutaciones y el mayor número de mutaciones no silenciosas sugieren que los genes mutados en los cribados de prevalencia se enriquecieron en genes que contribuyeron activamente a la tumorigénesis.

Además de la frecuencia de mutaciones en un gen, el tipo de mutación puede proporcionar información útil para la evaluación de su papel potencial en la enfermedad (19). Las mutaciones de finalización, inserciones o eliminaciones fuera de marco de lectura y los cambios de sitio de empalme conducen generalmente a la inactivación de los productos de proteína. El efecto probable de las mutaciones de sentido erróneo se puede evaluar a través de la evaluación del residuo mutado por medios evolutivos o estructurales. Para evaluar las 21 mutaciones de sentido erróneo, se ha desarrollado un nuevo algoritmo que utiliza el aprendizaje automático de 56 características de predicción en base a las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos implicados en la subestación y su conservación evolutiva en las posiciones equivalentes de proteínas conservadas (12). Se predijo que, aproximadamente, el 15% de las mutaciones de sentido erróneo identificadas en el presente estudio tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la función de la proteína cuando se evaluó por este procedimiento (figura 10, tabla S3). También se pudieron hacer modelos estructurales de 244 de las 870 mutaciones de sentido erróneo identificadas en este estudio (20). En cada caso, el modelo se basa en la cristalografía de rayos X o espectroscopia

de resonancia magnética nuclear de la proteína normal o un homólogo estrechamente relacionado. Este análisis mostró que 35 de las mutaciones de sentido erróneo se ubicaban cerca de una interfaz de dominio o sitio de unión al sustrato y era probable que afectaran a su función (enlaces a los modelos estructurales disponibles en (12)).

EJEMPLO 8

Análisis de los cambios del número de copias

A continuación, los mismos tumores se evaluaron en las alteraciones del número de copias a través de la hibridación genómica de las muestras de ADN a matrices de oligonucleótidos de alta densidad Illumina que contienen, aproximadamente, 1 millón de sondas de loci SNP (21). Recientemente se ha desarrollado un enfoque sensible y específico para la identificación de amplificaciones focales que dan como resultado 12 o más copias por núcleo (amplificación de 6 veces o más en comparación con el genoma diploide), así como las eliminaciones de ambas copias de un gen (eliminaciones homocigóticas) utilizando estas matrices (22). Estas alteraciones focalizadas se pueden utilizar para identificar genes candidatos subyacentes en estas regiones. Es imposible identificar de forma fiable estos genes candidatos en regiones con aberraciones cromosómicas más grandes, tales como las relacionadas con las ganancias o pérdidas de brazos cromosómicos enteros, que se producen con frecuencia en los tumores y que son de importancia desconocida.

Se han identificado un total de 147 amplificaciones (figura 10, tabla S5) y 134 eliminaciones homocigóticas (figura 10, tabla S6) en las 22 muestras utilizadas en el cribado de detección, con 0 a 34 amplificaciones y 0 a 14 eliminaciones encontradas por muestra tumoral. Aunque el número de amplificaciones fue similar entre las muestras primarias y aquellos tumores que habían sido pasados como xenoinjertos, las últimas muestras permitieron la detección de un mayor número de eliminaciones homocigóticas (promedio de 8,0 eliminaciones por xenoinjerto frente a 2,2 por muestra primaria). Estas observaciones son consistentes con los informes anteriores que documentan la dificultad de identificar eliminaciones homocigóticas en las muestras que contienen la contaminación de ADN normal (23) y ponen de manifiesto la importancia de la utilización de las células tumorales humanas purificadas, tales como las presentes en xenoinjertos o líneas celulares, para el análisis genómico.

EJEMPLO 9

Integración de los análisis de secuenciación, número de copias y expresión

Las mutaciones que surgen durante la tumorigénesis pueden proporcionar una ventaja selectiva a la célula tumoral (mutaciones conductoras) o no tienen ningún efecto neto sobre el crecimiento tumoral (mutaciones pasajeras). Los datos de mutaciones obtenidos a partir de la secuenciación y el análisis de las alteraciones del número de copias se integraron con el fin de identificar los genes candidatos del cáncer de GBM (genes CAN) que serían más propensos a ser conductores y, por lo tanto, merecedores de mayor investigación. El enfoque bioinformático utilizado para determinar si un gen era susceptible de albergar mutaciones conductoras implicó la comparación de la cantidad y el tipo de mutaciones observadas en cada gen con el número que se esperaría debido a las tasas de mutaciones pasajeras. Para alteraciones de la secuencia, se calcularon los límites superior e inferior de las tasas de pasajeras. El límite superior se calculó de forma conservadora como el número total de alteraciones observadas menos aquellas mutaciones que se producen en los genes del cáncer conocidos, dividido por la cantidad de ADN tumoral secuenciado, mientras que el límite inferior se determinó sobre la base de las mutaciones silenciosas observadas y las estimaciones de las relaciones esperadas NS:S (12). Para los cambios de número de copias, se ha realizado la suposición muy conservadora de que todas las amplificaciones y eliminaciones eran pasajeras cuando se determinó la tasa de base. Para el análisis de cada gen, todos los tipos de alteraciones (cambios de secuencia, amplificaciones y eliminaciones homocigóticas), posteriormente se combinaron para estimar la probabilidad de pasajeras para aquel gen (véase (12) para una descripción más detallada de los procedimientos estadísticos).

Los genes CAN mejor clasificados, junto con sus probabilidades de pasajeras, se enumeran en la figura 10, tabla S7. Los genes CAN incluyen una serie de genes que habían sido bien establecidos con respecto a su participación en los gliomas, entre los que se incluyen TP53, PTEN, CDKN2A, RB1, EGFR, NF1, PIK3CA y PIK3R1 (24-34). De estos genes, entre los más frecuentemente alterados en los análisis de los presentes inventores se incluyeron CDKN2A (alterado en el 50% de los GBM), TP53, EGFR, y PTEN (alterados en el 30-40%), NF1, CDK4 y RB1 (alterados en el 12-15%), y PIK3CA y PIK3R1 (alterados en el 8-10%). En general, estas frecuencias, que son similares a las que se han notificado anteriormente, o en algunos casos superiores a éstas, validan la sensibilidad del enfoque de los presentes inventores para la detección de alteraciones somáticas.

Tabla 2. Genes *CAN* alterados con mayor frecuencia en GBM

	Mutaciones puntuales^		Amplificaciones[&]		Eliminaciones homocigóticas[&]			
Gen	**Número de tumores**	**Fracción de tumores**	**Número de tumores**	**Fracción de tumores**	**Número de tumores**	**Fracción de tumores**	**Fracción de tumores con cualquier alteración**	**Probabilidad de pasajeras**
CDKN2A	0/22	0%	0/22	0%	11/22	50%	50%	0,00
TP53	37/105	35%	0/22	0%	1/22	5%	40%	0,00
EGFR	15/105	14%	5/22	23%	0/22	0%	37%	0,00
PTEN	27/105	26%	0/22	0%	1/22	5%	30%	0,00
NF1	16/105	15%	0/22	0%	0/22	0%	15%	0,04
CDK4	0/22	0%	3/22	14%	0/22	0%	14%	0,00
RB1	8/105	8%	0/22	0%	1/22	5%	12%	0,01
IDH1	12/105	11%	0/22	0%	0/22	0%	11%	0,00
PIK3CA	10/105	10%	0/22	0%	0/22	0%	10%	0,10
PIK3R1	8/105	8%	0/22	0%	0/22	0%	8%	0,14

Se enumeran los genes CAN alterados más frecuentemente; todos los genes CAN están enumerados en la tabla S7. ^Fracción de tumores con mutaciones puntuales indica la fracción de GBM mutados de las 105 muestras en los cribados de detección y prevalencia. En el cribado de prevalencia, no se analizaron CDKN2A y CDK4 en mutaciones puntuales porque no se detectaron alteraciones de secuencia en estos genes en el cribado de detección. [&]Fracción de tumores con amplificaciones y eliminaciones indica el número de tumores con estos tipos de alteraciones en las 22 muestras del cribado de detección. 'Probabilidad de pasajera indica la probabilidad de pasajeras - Mid (12)

El análisis de los miembros de genes adicionales dentro de las rutas afectadas por estos genes identificó alteraciones de genes críticos en la ruta TP53 (TP53, MDM2, MDM4), la ruta RB1 (RB1, CDK4, CDKN2A) y la ruta PI3K/PTEN (PIK3CA, PIK3R1, PTEN, IRS1). Estas alteraciones dieron lugar a rutas aberrantes en la mayoría de los tumores (64%, 68% y 50%, respectivamente) y en todos los casos excepto uno, las mutaciones dentro de cada tumor afectaron sólo a un miembro único de cada ruta de una manera mutuamente exclusiva (P <0,05) (tabla 3). El análisis sistemático de los grupos y las rutas de genes funcionales contenidos dentro de la base de datos MetaCore bien anotada (35) identificó el enriquecimiento de genes mutados en miembros adicionales de las rutas TP53 y PI3K/PTEN, así como en una variedad de otros procesos celulares, entre los que se incluían la regulación de la adhesión celular, así como las rutas celulares específicas del cerebro, tales como las que implican la transmisión sináptica, la transmisión de los impulsos nerviosos y los canales implicados en el transporte de iones de sodio, potasio y calcio (figura 10, tabla S8). Curiosamente, no se observó que ninguna de estas últimas rutas se enriqueciera en los estudios a gran escala sobre los cánceres de páncreas (17) y puede representar una subversión de los procesos de las células gliales normales para promover el crecimiento y la invasión no regulados. No se habían apreciado que muchos miembros de las rutas detectadas tuvieran ningún papel en GBM o cualquier otro tipo de cáncer humano y se requerirá un esfuerzo sustancial para determinar su papel en la tumorigénesis.

Tabla 3. Mutaciones de las rutas TP53, PI3k, y RB1 en los GBM

	TP53				Ruta PI3K					RB1			
Muestra de tumor	TP53	MDM2	MDM4	todos los genes	PTEN	PIK3CA	PIK3R1	IRS1	Todos los genes	RB1	CDK4	CDKN2A	Todos los genes
Br02	Del			Alt				Mu	Alt			Del	Alt
Br03	Mu			Alt	Mu				Alt				
Br04	Mu			Alt	Mu				Alt	Mu			Alt
Br05			Amp	Alt		Mu			Alt			Del	Alt
Br06												Del	Alt
Br07	Mu			Alt	Mu				Alt	Del			Alt
Br08												Del	Alt
Br09P	Mu			Alt							Amp		Alt
Br10P	Mu			Alt									
Br11P	Mu			Alt									
Br12P	Mu			Alt			Mu		Alt				
Br13	Mu			Alt								Del	Alt
Br14							Mu		Alt			Del	Alt
Br15										Mu		Del	Alt
Br16		Amp		Alt							Amp		Alt
Br17					Mu				Alt			Del	Alt
Br20P													
Br23	Mu			Alt	Del				Alt				
Br25					Mu				Alt			Del	Alt
Br26						Mu			Alt			Del	Alt
Br27P	Mu			Alt							Amp		Alt
Br29P	Mu			Alt									
Fracción de tumores con genes alterados/ruta#	0,55	0,05	0,05	0,64	0,27	0,09	0,09	0,05	0,50	0,14	0,14	0,45	0,68

* Mu, mutado; Amp,amplificado; Del, eliminado ; Alt, alterado # Fracción de tumores afectados en 22 muestras del cribado de detección

Los patrones de expresión de genes pueden informar al análisis de las rutas, ya que pueden reflejar alteraciones epigenéticas no detectables por el análisis de la secuenciación o del número de copias. También pueden apuntar a los efectos cadena abajo en la expresión génica resultante de las rutas alteradas descritas anteriormente. Para analizar el transcriptoma del GBM, se realizó SAGE (análisis en serie de la expresión génica) (36) en todas las muestras de GBM utilizadas para el análisis de mutaciones para los que se disponía de ARN (un total de 18 muestras), así como dos controles de ARN cerebral normales independientes. Cuando se combina con procedimientos paralelos masivos de secuenciación por síntesis (37-40), SAGE proporciona una medida altamente cuantitativa y sensible de la expresión génica.

El análisis del transcrito se utilizó por primera vez para ayudar a identificar los genes diana de las regiones amplificadas y eliminadas que se identificaron en el presente estudio. Aunque algunas de estas regiones contenían un gen tumoral supresor u oncogén conocido, muchas contenían varios genes que anteriormente no habían sido implicados en el cáncer. En las tablas S5 y S6, se pudo identificar un gen diana candidato dentro de varias de estas regiones a través de la utilización de las mutaciones, así como los datos del transcrito.

En segundo lugar, se ha intentado identificar genes que se expresaron diferencialmente en los GBM en comparación con el cerebro normal. Hubo un número elevado (143) de genes que se expresaron a un nivel, en promedio, 10 veces mayor en 18 GBM analizados (en comparación con las muestras normales de cerebro). Entre los 143 genes sobreexpresados, hubo 16 que se secretaron o se expresaron en la superficie celular. Muchos de éstos se sobreexpresaron en los xenoinjertos, así como en los tumores cerebrales primarios, lo que sugiere nuevas oportunidades para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas.

EJEMPLO 10

Alteraciones de alta frecuencia de IDH 1 en pacientes jóvenes con GBM

La lista superior de genes CAN (figura 10, tabla S7) incluye una serie de genes individuales que anteriormente no habían sido relacionados con el GBM. El más frecuentemente mutado de estos genes, IDH1, codifica isocitrato deshidrogenasa 1, que cataliza la carboxilación oxidativa de isocitrato a α-cetoglutarato, lo que da como resultado la producción de NADPH. Cinco genes de isocitrato deshidrogenasa se codifican en el genoma humano, formando los productos de tres (IDH3 alfa, IDH3 beta, IDH3 gamma) un heterotetrámero (2 en la mitocondria y utilizando NAD(+) como un aceptor de electrones para catalizar la etapa limitante de velocidad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. La cuarta isocitrato deshidrogenasa (IDH2) también se localiza en las mitocondrias, pero como la IDH1, utiliza NADP(+) como aceptor de electrones. El producto de la IDH1, a diferencia del resto de las proteínas comunes de IDH, está contenido dentro del citoplasma y los peroxisomas (41). La proteína forma un homodímero asimétrico (42), y se cree que funciona regenerando NADPH y cetoglutarato para los procesos intraperoxisomales y biosintéticos citoplasmáticos. La producción de NADPH citoplasmático por la IDH1 parece jugar un papel importante en el control celular del daño oxidativo (43) (44). No se encontró que ninguno de los otros genes de IDH, otros genes implicados en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos u otras proteínas peroxisomales estuviera alteradas genéticamente en el análisis de los presentes inventores.

Se encontró que la IDH1 estaba mutada somáticamente en cinco tumores de GBM en el cribado de detección. Sorprendentemente, los cinco tenían la misma mutación heterocigótica puntual, un cambio de una guanina a una adenina en la posición 395 del transcrito de la IDH1 (G395A), lo que conducía a una sustitución de una arginina con una histidina en el residuo de aminoácido 132 de la proteína (R132H). En el estudio anterior de los presentes inventores de los cánceres colorrectales, se había descubierto que este mismo codón mutaba en un solo caso a través de la alteración del nucleótido adyacente, lo que daba como resultado un cambio del aminoácido R132C (10). Se descubrieron cinco GBM adicionales evaluados en el cribado de prevalencia de los presentes inventores con mutaciones R132H heterocigóticas y otros dos tumores adicionales con una tercera mutación distinta que afectaba al mismo residuo de aminoácido, R132S (figura 1; tabla 4). El residuo R132 se conserva en todas las especies conocidas y se localiza en el sitio de unión del sustrato, formando la interacción hidrófila con el carboxilato alfa del isocitrato (figura 2) (42, 45).

Tabla 4. Características de los pacientes con GBM con mutaciones en la IDH1

ID del paciente	Edad del paciente (años)*	Sexo	GBM recurrente[#]	GBM secundario^	Supervivencia global (años)[&]	Mutación de la IDH1		Mutación de TP53	Mutación de PTEN, RB1, EGFR, o NF1
						Nucleótido	Aminoácido		
Br10P	30	F	No	No	2,2	G395A	R132H	Sí	No
Br11P	32	M	No	No	4,1	G395A	R132H	Sí	No
Br12P	31	M	No	No	1,6	G395A	R132H	Sí	No
Br104X	29	F	No	No	4,0	C394A	R132S	Sí	No
Br106X	36	M	No	No	38	G395A	R132H	Sí	No
Br122X	53	M	No	No	7,8	G395A	R132H	No	No
Br123X	34	M	No	Sí	4,9	G395A	R132H	Sí	No
Br237T	26	M	No	Sí	2,6	G395A	R132H	Sí	No
Br211T	28	F	No	Sí	0,3	G395A	R132H	Sí	No
Br27P	32	M	Sí	Sí	1,2	G395A	R132H	Sí	No
Br129X	25	M	Sí	Sí	3,2	C394A	R132S	No	No
Br29P	42	F	Sí	Desconocido	Desconocido	G395A	R132H	Sí	No
Pacientes con IDH1 mutantes (n=12)	33,2	67% M	25%	42%	3,8	100%	100%	83%	0%
Pacientes con IDH1 de tipo salvaje (n=93)	53,3	65% M	16%	1%	1,5	0%	0%	27%	60%

* La edad del paciente se refiere a la edad a la que se obtuvo la muestra del GBM del paciente [#]GBM recurrente designa un GBM que fue extirpado más de 3 meses después de un diagnóstico anterior de GBM ^GBM secundario designa un GBM que fue extirpado más de 1 año después de un diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior (OMS I-III). [&]La supervivencia global se calculó utilizando la fecha de diagnóstico del GBM y la fecha de la muerte o del último contacto con el paciente. Los pacientes Br10P y Br11P estaban vivos en el último contacto. La mediana de supervivencia para los pacientes con la IDH1 mutante y los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje se calculó mediante la prueba de rango logarítmico. Diagnósticos patológicos anteriores en pacientes con GBM secundario fueron los oligodendrogliomas (grado II de la OMS) en Br123X, glioma de grado inferior (grado I-II) en Br237T y Br211T, astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) en Br27P y oligodendroglioma anaplásico (grado III de la OMS) en Br129X. Abreviaturas GBM (glioblastoma multiforme, grado IV de la OMS), OMS (Organización Mundial de la Salud), M (masculino), F (femenino), mut (mutante). La edad media y la mediana de supervivencia se muestran para los grupos de pacientes con la IDH1 mutada y la IDH1de tipo salvaje.

ES 2 755 139 T3

Se hicieron varias observaciones importantes sobre las mutaciones de la IDH1 y su potencial importancia clínica. En primer lugar, las mutaciones en la IDH1 se produjeron preferentemente en pacientes más jóvenes con GBM, con una edad media de 33 años para los pacientes con la IDH1 mutada, en comparación con 53 años para los pacientes con la IDH1 de tipo salvaje (P <0,001, prueba t, tabla 4). En pacientes menores de 35 años de edad, casi el 50% (9 de 19) tenían mutaciones en la IDH1. En segundo lugar, las mutaciones en la IDH1 se encontraron en casi todos los pacientes con GBM secundarios (mutaciones en 5 de 6 pacientes con GBM secundaria, en comparación con 7 de 99 pacientes con GBM primarias, p <0,001, prueba binomial), incluyendo los cinco pacientes con GBM secundario menores de 35 años de edad. En tercer lugar, los pacientes con mutaciones de la IDH1 tenían un pronóstico mejorado de forma significativa, con una mediana de supervivencia global de 3,8 años, en comparación con 1,1 años para los pacientes con IDH1 de tipo salvaje (P <0,001, prueba de rango logarítmico). Aunque la juventud y el TP53 mutado son conocidos por ser factores de pronóstico positivo para pacientes con GBM, esta asociación entre la mutación de la IDH1 y la mejora de la supervivencia se observó incluso en los pacientes menores de 45 años de edad (figura 3, P <0,001, prueba de rango logarítmico), así como en el subgrupo de pacientes jóvenes con mutaciones de TP53 (P <0,02, prueba de rango logarítmico).

Referencias y Notas

La divulgación de cada referencia citada se incorpora expresamente en el presente documento.

1. D. N. Louis y otros, Acta Neuropathol 114, 97 (2007).
2. R Stupp y otros, N Engl J Med 352, 987 (2005).
3. H. Scherer, American Journal of Cancer 40, 159 (1940).
4. P. Kleihues, H. Ohgaki, Neuro Oncol 1, 44 (1999).
5. H. Ohgaki, P. Kleihues, Am J Pathol 170, 1445 (2007).
6. H. Ohgaki y otros, Cancer Res 64, 6892 (2004).
7. I. K. Mellinghoff y otros, N Engl J Med 353, 2012 (2005).
8. E. A. Maher y otros, Cancer Res 66, 11502 (2006).
9. C. L. Tso y otros, Cancer Res 66, 159 (2006).
10. T. Sjoblom y otros, Science 314, 268 (2006).
11. L. D. Wood y otros, Science 318, 1108 (2007).
12. See Supporting Online Material Science 26 September 2008: Vol. 321. no. 5897, pp. 1807 - 1812.
13. D. P. Cahill y otros, Clin Cancer Res 13, 2038 (2007).
14. C. Hunter y otros, Cancer Res 66, 3987 (2006).
15. J. M. Winter, J. R. Brody, S. E. Kern, Cancer Biol Ther 5, 360 (2006).
16. S. Jones y otros, Proc Natl Acad Sci USA 105, 4283 (2008).
17. S. Jones, co-submitted to Science (2008).
18. R Kraus-Ruppert, J. Laissue, H. Burki, N. Odartchenko, J Comp Neurol 148, 211 (1973).
19. P. C. Ng, S. Henikoff, Nucleic Acids Res 31, 3812 (2003).
20. R Karchin. (2008). Structural models of mutants identified in glioblastomas. http://karchinlab.org/Mutants/CAN-genes/brain/GBM.html
21. F. J. Steemers y otros, Nat Methods 3, 31 (2006).
22. R J. Leary, *enviado* (2008).
23. P. Cairns y otros, Nat Genet 11, 210 (1995).
24. J. M. Nigro y otros, Nature 342, 705 (1989).
25. J. Li y otros, Science 275, 1943 (1997).
26. K. Ueki y otros, Cancer Res 56, 150 (1996).
27. A. J. Wong y otros, Proc Natl Acad Sci USA 84, 6899 (1987).
28. A. J. Wong y otros, Proc Natl Acad Sci USA 89, 2965 (1992).
29. L. Frederick, X. Y. Wang, G. Eley, C. D. James, Cancer Res 60, 1383 (2000).
30. Y. Li y otros, Cell 69, 275 (1992).
31. G. Thiel y otros, Anticancer Res 15, 2495 (1995).
32. Y. Samuels y otros, Science 304, 554 (2004).
33. D. K. Broderick y otros, Cancer Res 64, 5048 (2004).
34. G. L. Gallia y otros, Mol Cancer Res 4, 709 (2006).
35. S. Ekins, Y. Nikolsky, A. Bugrim, E. Kirillov, T. Nikolskaya, Methods Mol Biol 356, 319 (2007).
36. V. E. Velculescu, L. Zhang, B. Vogelstein, K. W. Kinzler, Science 270, 484 (1995).
37. M. Sultan y otros, Science (2008).
38. R. Lister y otros, Cell 133, 523 (2008).
39. A. Mortazavi, B. A. Williams, K. McCue, L. Schaeffer, B. Wold, Nat Methods 5, 621 (2008).
40. R. Morin y otros, Biotechniques 45, 81 (2008).
41. B. V. Geisbrecht, S. J. Gould, J Biol Chem 274, 30527 (1999).
42. X. Xu y otros, J Biol Chem 279, 33946 (2004).
43. S. M. Lee y otros, Free Radic Biol Med 32, 1185 (2002).
44. S. Y. Kim y otros, Mol Cell Biochem 302, 27 (2007).
45. A. Nekrutenko, D. M. Hillis, J. C. Patton, R. D. Bradley, R. J. Baker, Mol Biol Evol 15, 1674 (1998).

46. G. T. Jennings, K. I. Minard, L. McAlister-Henn, Biochemistry 36, 13743 (1997).
47. D. Christianson, R. Alexander, J Am Chem Soc 111, 6412 (1989).
48. C. Luyken y otros, Cancer 101, 146 (2004).
49. I. S. Kil, S. Y. Kim, S. J. Lee, J. W. Park, Free Radic Biol Med 43, 1197 (2007).

EJEMPLO 11

Materiales y procedimientos

Selección de gen

Se realizó la secuenciación de exones codificantes de proteínas de 23.781 transcritos que representan a 20.735 genes únicos. Este conjunto comprendió 14.554 transcritos de la base de datos de la secuencia codificante de consenso altamente conservada (CCDS) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/), otras 6.019 transcritos de la base de datos de secuencia de referencia (RefSeq) (http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/) y 3.208 transcritos adicionales con marcos de lectura abierta intactos de la base de datos Ensembl (http://www.ensembl.org/). Se excluyeron los transcritos de los genes que se encuentran en el cromosoma Y o se duplicaron con precisión dentro del genoma. Tal como se detalla a continuación, se secuenciaron con éxito 23.219 transcritos que representan a 20.661 genes.

Recursos bioinformáticos

Se adquirieron las coordenadas de genes y secuencias de la Secuencia codificante de consenso (Release 1), RefSeq (versión 16, marzo de 2006) y Ensembl (versión 31) del sitio de Bioinformática Genómico Santa Cruz UCSC (http://genome.ucsc.edu). Las posiciones que se mencionan en las tablas complementarias corresponden a hg17 Santa Cruz UCSC, versión 35.1. Los polimorfismos de nucleótido único utilizados para eliminar SNP conocidos fueron los presentes en dbSNP (versión 125) que había sido validada por el proyecto HapMap. Se utilizó BLAT y PCR informáticamente (http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPer) para realizar búsquedas de homología en los genomas humanos y de ratón.

Diseño de cebadores

Se utilizó el software Primer 3 (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi) para generar cebadores a no menos de 50 pares de bases de los límites de diana, generando de productos de 300 a 600 pb. Los exones superiores a 350 pb se dividieron en varios amplicones superpuestos. Se utilizaron PCR informática y BLAT para seleccionar pares de cebadores que producen un solo producto de PCR a partir de una posición genómica única. Los pares de cebadores para regiones duplicadas que dan múltiples resultados de PCR informático o BLAT se rediseñaron en las posiciones que eran máximamente diferentes entre la diana y las secuencias duplicadas. Se añadió un cebador universal (M13F, 5'-GTAAAACGACGGCCAGT-3'; SEQ ID NO: 136) en el extremo 5' del cebador con el menor número de repeticiones de mononucleótidos o dinucleótidos o entre él mismo y la región diana. Las secuencias de los cebadores utilizadas en este estudio se enumeran en la tabla S1 disponible en línea en Science, 26 septiembre de 2008: vol. 321. no. 5897, págs. 1807 - 1812.

Muestras de ADN de glioblastoma multiforme (GBM)

Se obtuvo ADN tumoral de xenoinjertos de GBM y tumores primarios, con el ADN normal emparejado para cada caso obtenido a partir de muestras de sangre periférica, tal como se ha descrito anteriormente (1). El cribado de detección comprendió 22 muestras de tumores (15 xenoinjertos y 7 tumores primarios), incluyendo el cribado de prevalencia otras 83 muestras (53 xenoinjertos y 30 tumores primarios). Información clínica adicional con respecto a las muestras del cribado de detección y prevalencia está disponible en la tabla S2, disponible en línea en Science, 26 de septiembre 2008: vol. 321. no. 5897, págs. 1807 – 1812. A todas las muestras se les dio el diagnóstico histológico de glioblastoma multiforme (GBM; grado IV de la Organización Mundial de la Salud), a excepción de dos muestras del cribado de detección que se registraron como "glioma de grado elevado, no especificado de otra manera". Las muestras se clasificaron como recurrentes para pacientes en los que un GBM había sido diagnosticado, como mínimo, 3 meses antes de la cirugía, cuando se obtuvo la muestra de GBM de estudio. Hubo 3 GBM recurrentes en el cribado de detección y 15 en el cribado de prevalencia. Las muestras se clasificaron como secundarias para pacientes en los que un glioma de grado inferior (grado I-III de la OMS) se había confirmado histológicamente, como mínimo, 1 año antes de la cirugía, cuando se obtuvo la muestra de GBM de estudio. Una muestra del cribado de detección y 5 muestras de cribado de prevalencia se clasificaron como secundarias.

Tabla 5. Visión de conjunto de las muestras de GBM utilizadas en los cribados de prevalencia y detección

	Detección	Validación	Total
Número de muestras	22	83	105
Edad del paciente			
Edad media (años)	48,6	51,7	51,0
Mediana de edad (años)	45	53	52
Sexo del paciente			
Hombre	14	55	69
Mujer	8	28	36
Fuente de la muestra			
Xenoinjerto	15	53	68
Tumor primario	7	30	37
Subclase de GBM			
Recurrente	3	15	18
Recurrente con quimioterapia anterior	1	10	11
Secundario	1	5	6

Se obtuvo la información clínica pertinente, incluyendo la fecha de nacimiento, la fecha de la muestra de GBM de estudio obtenida, la fecha de diagnóstico original del GBM (si es diferente a la fecha en la que se obtuvo la muestra de GBM, como en el caso de GBM recurrentes), la fecha y la patología del diagnóstico anterior del glioma de grado inferior (en los casos de GBM secundarios), la administración de radioterapia y/o quimioterapia antes de la fecha en la que se obtuvo la muestra de GBM, la fecha del último contacto con el paciente y el estado del paciente en el último contacto. Todas las muestras se obtuvieron según la Ley de transferencia y responsabilidad del seguro de salud (HIPAA). Todas las muestras se obtuvieron según la Ley de transferencia y responsabilidad del seguro de salud (HIPAA). Tal como se ha descrito anteriormente, se confirmó la coincidencia del par tumor-normal escribiendo nueve loci STR utilizando el sistema PowerPlex 2.1 (Promega, Madison, Wisconsin) y las identidades de las muestras se comprobaron a lo largo de los cribados de detección y la prevalencia mediante la secuenciación del exón 3 del gen HLA-A. La PCR y la secuenciación se llevaron a cabo tal como se describe en (1).

Análisis estadístico de los datos clínicos

Se utilizó tejido normal maligno y emparejado de 105 pacientes de GBM para el análisis genético. La información clínica completa (es decir, toda la información clínica pertinente, como la fecha del diagnóstico inicial de GBM, fecha de la muerte o el último contacto) estaba disponible para 91 de los 105 pacientes. De estos 91 pacientes, cinco (todos con la IDH1 de tipo salvaje) murieron durante el primer mes después de la cirugía y se excluyeron del análisis (Br308T, Br246T, Br23X, Br301T, Br139X), al igual que un solo paciente (Br119X) con una presunta cura quirúrgica (también con la IDH1 de tipo salvaje) que estaba vivo en el último contacto, aproximadamente, 10 años después del diagnóstico. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon mediante la prueba de rango logarítmico de Mantel Cox. Las proporciones de riesgo se calcularon utilizando el procedimiento de Mantel-Haenszel. Las siguientes definiciones se utilizaron en los cálculos de agrupación de los pacientes de GBM y el análisis de supervivencia: 1) La edad del paciente se refiere a la edad en la que se obtuvo la muestra del GBM del paciente. 2) GBM recurrente designa un GBM que fue extirpado más de 3 meses después de un diagnóstico anterior de GBM. 3) GBM secundario designa un GBM que fue extirpado más de 1 año después de un diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior (OMS I-III). 4) La supervivencia global se calculó utilizando la fecha de diagnóstico y fecha de la muerte o el último contacto con los pacientes de GBM. Todos los intervalos de confianza se calcularon al nivel del 95%.

Cribado de detección de mutaciones

Se amplificaron genes CCDS, RefSeq y Ensembl en 22 muestras de GBM y una muestra de control de tejidos normales de uno de los pacientes de GBM. Todas las secuencias de codificación y los 4 pb colindantes se analizaron mediante Mutations Surveyor (SoftGenetics, State College, Pensilvania) acoplado a una base de datos relacional (Microsoft SQL Server). Para un amplicón que se va a analizar adicionalmente, se requiere que, como mínimo, tres cuartas partes de los tumores tengan el 90% o más de las bases en la región de interés con una puntuación de calidad de Phred de 20. En los amplicones que superaron este control de calidad, se eliminaron las mutaciones idénticas a las observadas en la muestra normal, así como polimorfismos de nucleótido único conocidos. A continuación, se inspeccionó visualmente el cromatograma de secuenciación de cada mutación detectada, para eliminar los resultados de falsos positivos por el software. Cada mutación supuesta se reamplificó y secuenció en el ADN del tumor para eliminar artefactos. Se amplificó y se secuenció el ADN de tejidos normales del mismo paciente en el que se identificó la mutación para determinar si las mutaciones eran somáticas. Cuando se encontró una mutación, se utilizó BLAT para buscar exones relacionados en los genomas humanos y de ratón, con el objeto de garantizar que las mutaciones supuestas fueran el resultado de la amplificación de secuencias homólogas. Cuando había una secuencia similar con el 90% de identidad sobre el 90% de la región diana, se llevaron a cabo etapas adicionales. Las mutaciones que podían surgir de las duplicaciones humanas se reamplificaron utilizando cebadores diseñados para distinguir entre las dos secuencias. Se excluyeron mutaciones no observadas utilizando el nuevo par

de cebadores. El resto se incluyó siempre que la base mutante no estuviera presente en la secuencia homóloga identificada por BLAT. Las mutaciones observadas originalmente en xenoinjertos de ratón se reamplificaron en el ADN de los tumores primarios y se incluyeron si la mutación estaba presente en los tumores primarios o si el mutante no fue identificado en la secuencia homóloga de ratón identificada por BLAT.

Cribado de prevalencia de las mutaciones

Además, se evaluaron un conjunto de 20 genes mutados que se habían identificado en el cribado de detección en un segundo cribado (prevalencia), que incluía 83 GBM adicionales (tabla S2). Los genes seleccionados habían mutado en, como mínimo, dos tumores y tenían frecuencias de mutación de más de 10 mutaciones por Mb de ADN tumoral secuenciado. Los cebadores utilizados (tabla S1, disponible en línea en Science, 26 de septiembre de 2008: vol. 321. no. 5897, págs. 1807 - 1812) y los procedimientos de análisis y la duración de mutaciones potenciales fueron los mismos que en el cribado de detección. Todas las mutaciones somáticas que se observan en el cribado de prevalencia se presentan en la figura 10, tabla S4.

Análisis del número de copias

Se utilizó para analizar las muestras tumorales el ensayo Illumina Infinium II Whole Genome Genotyping Assay que utiliza la plataforma BeadChip en 1.072.820 (1M) de loci SNP. Todas las posiciones de SNP se basaron en la versión de la secuencia de referencia del genoma humano hg18 (NCBI Build 36, marzo de 2006). El ensayo de genotipado comienza con la hibridación a un oligonucleotido de 50 nucleótidos, seguido de una extensión de una sola base fluorescente de dos colores. Los archivos de imagen de intensidad de fluorescencia se procesaron utilizando software Illumina BeadStation para proporcionar valores de intensidad normalizados (R) para cada posición de SNP. Para cada SNP, se comparó el valor de intensidad experimental normalizado (R) con los valores de intensidad para aquel SNP a partir de un conjunto de entrenamiento de muestras normales y se representó como una proporción (denominada la "proporción de Log R") de log2 (conjunto Rexperimental/Rentrenamiento).

El conjunto de datos de SNP se analizó mediante modificaciones de un procedimiento descrito anteriormente (2). Se definieron las eliminaciones homocigóticas (HD) como tres o más SNP consecutivos con un valor de proporción de LogR de -2. Se consideró al primer y último SNP de la región HD los límites de alteración para los análisis posteriores. Para eliminar los artefactos de chip y los posibles polimorfismos de número de copias, se eliminaron todas las HD que se incluyeron en las bases de datos de polimorfismo de número de copias. Las eliminaciones homocigóticas adyacentes separadas por tres o menos SNP se consideraron parte de la misma eliminación, así como las HD dentro de 100.000 pares de bases entre sí. Para identificar los genes diana afectados por HD, se comparó la localización de exones de codificación en las bases de datos RefSeq, CCDS y Ensembl con las coordenadas genómicas de las HD observadas. Se consideró que cualquier gen con una parte de su región de codificación contenida dentro de una eliminación homocigótica estaba afectado por la eliminación.

Tal como se indica en (2), las amplificaciones se definen por las regiones que contienen tres SNP con una proporción de LogR promedio de 0,9, con, como mínimo, un SNP que tiene una proporción de LogR de 1,4. Al igual que con las HD, se excluyeron todas las amplificaciones supuestas que tenían límites idénticos en múltiples muestras. Dado que las amplificaciones focales son más propensas a ser útiles en la identificación de genes diana específicos, se utilizó un segundo conjunto de criterios para eliminar amplificaciones complejas, grandes regiones cromosómicas o cromosomas enteros que mostraron aumentos del número de copias. Amplificaciones de más de 3 Mb de tamaño y grupos de amplificaciones cercanas (dentro de 1 Mb) que también eran de más de 3 Mb de tamaño se consideraron complejas. Las ampliaciones o grupos de amplificaciones que se produjeron con una frecuencia de 4 amplificaciones distintas en una región de 10 Mb o 5 amplificaciones por cromosoma se consideraron como complejas. Las amplificaciones que quedaron después de estas etapas de filtrado se consideraron amplificaciones focales y fueron las únicas incluidas en los análisis estadísticos posteriores. Para identificar los genes codificantes de proteínas afectados por las amplificaciones, se comparó la ubicación de las posiciones de inicio y final de cada gen dentro de las bases de datos RefSeq, CCDS y Ensembl con las coordenadas genómicas de las amplificaciones observadas. Dado que las amplificaciones que contenían sólo una fracción de un gen son menos propensas a tener una consecuencia funcional, sólo se consideraron los genes cuyas regiones de codificación enteras estaban incluidas en las amplificaciones observadas.

Estimación de las tasas de mutaciones pasajeras

A partir de las mutaciones sinónimas observadas en el cribado de detección, se estimó un límite inferior de la tasa de pasajeras. El límite inferior se definió como el producto de la tasa de mutaciones sinónimas y la proporción NS:S (1,02) observada en la base de datos HapMap de polimorfismos humanos. La tasa calculada de 0,38 mutaciones/Mb secuenciado con éxito es probablemente una subestimación, debido a que la selección contra mutaciones no sinónimas puede ser más estricta en la línea germinal que en las células somáticas. Un límite superior se calculó a partir del número total observado de mutaciones no sinónimas/Mb después de excluir los genes más altamente mutados, que se sabe de estudios anteriores que eran conductoras (*TP53*, *PTEN* y *RB1*). La tasa de mutaciones pasajeras resultante de 1,02 mutaciones no sinónimas/Mb representa una sobreestimación de la tasa de base, dado que era probable que algunas de las mutaciones en genes distintos de *TP53*, *PTEN*, y *RB1* fueran conductoras. Se

obtuvo una medida “Mid” de 0,70 mutaciones/Mb a partir del promedio de las proporciones límite inferior y superior. Para las comparaciones de la cantidad y tipo de mutaciones somáticas identificadas en los cribados de detección y de prevalencia, se utilizaron pruebas t de dos muestras entre porcentajes.

Análisis de expresión

Se generaron marcas SAGE utilizando un kit de Digital Gene Expression-Tag Profiling (Illumina, San Diego, California) según lo recomendado por el fabricante. En resumen, se purificó el ARN utilizando isotiocianato de guanidina y se realizó la transcripción inversa con perlas magnéticas oligo-dT en, aproximadamente, 1 μg de ARN total de cada muestra. La síntesis de la segunda cadena se consiguió a través de mellado con ARNsa H y la extensión con ADN polimerasa I. El ADNc bicatenario se digirió con la enonucleasa de restricción Nla III y se ligó a un adaptador que contenía un sitio de restricción Mme I. Después de la digestión del Mme I, se ligó un segundo adaptador, y la construcción de ADNc ligado al adaptador se enriqueció con 18 ciclos de PCR y los fragmentos de 85 pb se purificaron a partir de un gel de poliacrilamida. El tamaño de la biblioteca se estimó mediante PCR en tiempo real y las marcas se secuenciaron en un sistema Genome Analyzer (Illumina, San Diego, California).

Análisis estadístico

Visión general del análisis estadístico

Los análisis estadísticos se centraron en la cuantificación de la evidencia de que las mutaciones en un gen o un conjunto biológicamente definido de genes reflejan una tasa de mutaciones subyacente que es mayor que la tasa de pasajeras. En ambos casos, el análisis integra datos de mutaciones puntuales con datos sobre alteraciones del número de copias (CNA). La metodología para el análisis de mutaciones puntuales se basa en lo descrito en (3), mientras que la metodología para la integración a través de mutaciones puntuales y de la CNA se basa en (2). En el presente documento, se da a conocer un resumen de autocontenido en el mismo, ya que se requirieron varias modificaciones a los procedimientos descritos anteriormente.

Análisis estadísticos de los genes CAN

El perfil de la mutación de un gen se refiere al número de cada uno de los veinticinco tipos de mutaciones específicas de contexto definidas anteriormente (3). La evidencia sobre los perfiles de mutación se evaluó utilizando un análisis empírico de Bayes (4) comparando los resultados experimentales con una distribución de referencia que representa un genoma compuesto solamente de genes pasajeros. Esto se obtiene mediante la simulación de las mutaciones a la tasa de pasajeras de una manera que replica con precisión el plan experimental. En concreto, se consideraron uno por uno cada gen y se simuló el número de mutaciones de cada tipo a partir de una distribución binomial con probabilidad de éxito igual a la tasa de pasajeras específica del contexto. El número de nucleótidos disponibles en cada contexto es el número de nucleótidos secuenciados con éxito para ese contexto y gen particular en las muestras estudiadas. Al considerar las mutaciones no sinónimas que no sean “indel”, el enfoque se centró en los nucleótidos en situación de riesgo, tal como se ha definido anteriormente (3).

Utilizando estos conjuntos de datos simulados, se evaluaron las probabilidades de pasajeras para cada uno de los genes que se analizaron en este estudio. Estas probabilidades de pasajeras representan declaraciones acerca de genes específicos en lugar de grupos de genes. Cada probabilidad de pasajeras se obtiene a través de una lógica relacionada con la de las proporciones de probabilidad: se compara la probabilidad de observar una puntuación particular en un gen si ese gen es un pasajero con la probabilidad de observarlo en los datos reales. La puntuación específica de gen utilizado en el análisis de los presentes inventores se basa en la prueba de proporción de verosimilitud (LRT) para la hipótesis nula de que, para el gen en cuestión, la tasa de mutaciones sea la misma que la tasa de mutaciones pasajeras. Para obtener una puntuación, simplemente se transformó la LRT en s = log (LRT). Las puntuaciones más elevadas indican una evidencia de tasas de mutaciones por encima de las tasas de pasajeras. Este enfoque general para evaluar las probabilidades de pasajeras sigue el descrito por Efron y Tibshirani (4). En concreto, para cualquier puntuación s dada, F(s) representa la proporción de genes simulados con las puntuaciones más elevadas que s en los datos experimentales, F0 es la proporción correspondiente en los datos simulados, y p0 es la proporción total estimada de genes con pasajeras (descrita a continuación). La variación a través de las simulaciones es pequeña pero no obstante se generaron y cotejaron 100 conjuntos de datos para estimar F0. A continuación, se calcularon numéricamente las funciones de densidad f y f0 correspondientes a F y F0 y se calculó, para cada puntuación de s, la relación P0 • f0(s) /f(s), denominada también como "tasa de falsa detección local" (4). La estimación de la densidad se realizó utilizando la función de "densidad" en el lenguaje de programación estadística R con la configuración predeterminada. Los cálculos de probabilidad de pasajeras dependen de una estimación de p0, la proporción de pasajeras verdaderas. La implementación de los presentes inventores busca dar una cota superior a p0 y proporcionar de este modo estimaciones muy conservadoras de la probabilidad de pasajeras. Con este fin se ha establecido p0 = 1. También se ha limitado la probabilidad de pasajeras para que cambiara de forma monótona con la puntuación comenzando con los valores más bajos y estableciendo de forma recurrente valores que disminuyan en el siguiente valor a su derecha. De manera similar, se limitaron las probabilidades de pasajeras a cambiar de forma monótona con la tasa de pasajeras.

Un paquete de código abierto para la realización de estos cálculos en el entorno estadístico R, llamado CancerMutationAnalysis, está disponible en http://astor.som.jhmi.edu/~gp/software/CancerMutationAnalysis/cma.htm. Una explicación matemática detallada de la implementación de los presentes inventores específica se proporciona en (5) y las cuestiones analíticas generales se discuten en (6).

Análisis estadístico de CNA. Para cada uno de los genes implicados en las ampliaciones o eliminaciones, se ha cuantificado además la fuerza de la evidencia de que conducen a tumorigénesis a través de estimaciones de las probabilidades de pasajeras. En cada caso, se obtuvo la probabilidad de pasajeras como una probabilidad a posteriori que integra información del análisis de las mutaciones somáticas de (3) con los datos presentados en este artículo. Las probabilidades de pasajeras derivadas del análisis de mutaciones puntuales sirven de probabilidades a priori. Estas están disponibles para los tres escenarios diferentes de las tasas de mutaciones pasajeras y las puntuaciones se presentan por separado para cada uno en la figura 10, tabla S3. Posteriormente se evaluó, una proporción de probabilidad para "conductora" frente a "pasajera" utilizando como prueba el número de muestras en las que se ha descubierto que un gen se ha amplificado (o eliminado). El término pasajera es la probabilidad de que el gen en cuestión se amplifique (o elimine) a la frecuencia observada. Para cada muestra, se comenzó calculando la probabilidad de que las amplificaciones (y eliminaciones) observadas incluyeran el gen en cuestión por casualidad. Se requiere la inclusión de todos los SNP disponibles para la amplificación, mientras que cualquier superposición de SNP es suficiente para las eliminaciones. En concreto, si en una muestra específica N de SNP se escribe y se encuentran K amplificaciones, cuyos tamaños, en términos de SNP que participan, son: A1... AK, un gen con G SNP se incluirá al azar con probabilidad (A1 - G + 1)/N + ... + (AK - G + 1)/N para amplificaciones y (A1 + G - 1)/N + ... + (AK + G - 1)/N para las eliminaciones. A continuación, se calculó la probabilidad del número observado de amplificaciones (o eliminaciones) suponiendo que las muestras son independientes pero no variables aleatorias de Bernoulli idénticamente distribuidas, utilizando el algoritmo de Thomas y Traub (7). El enfoque de los presentes inventores para evaluar la probabilidad bajo la hipótesis nula es muy conservadora, ya que supone que todas las eliminaciones y amplificaciones observadas sólo incluyen pasajeras. El término conductora de la proporción de probabilidad se aproximó al término de pasajeras, después de multiplicar las tasas específicas de pasajeras de la muestra anterior por un factor específico que refleja el aumento de interés del gen (hipótesis alternativa). Este aumento se calcula por la relación entre la tasa de eliminación empírica del gen y la tasa de eliminación general.

Este enfoque combinatorio hace una suposición de aproximación de la independencia de las amplificaciones y eliminaciones. En realidad, los genes amplificados no se pueden eliminar, por lo que técnicamente se viola la independencia. Sin embargo, debido al número relativamente pequeño de acontecimientos de amplificación y eliminación, esta suposición es sostenible para los fines del análisis de los inventores. La inspección de la probabilidad, en una escala logarítmica, sugiere que es más o menos lineal en el número total de eventos, dando apoyo a la validez de esta aproximación como un sistema de puntuaciones.

Análisis de las rutas y los grupos de genes mutados

Se obtuvieron cuatro tipos de datos de la base de datos MetaCore (GeneGo, Inc., St. Joseph, Michigan): mapas de ruta, procesos de Ontología de genes (GO), redes de proceso GeneGo y las interacciones proteína-proteína. La pertenencia de cada uno de los 23.781 transcritos en estas categorías fue recuperada de las bases de datos utilizando identificadores RefSeq. En los mapas de ruta GeneGo, se identificaron 22.622 relaciones, que involucran a 4.175 transcritos y 509 rutas. Para los procesos de Ontología de genes, se identificaron un total de 66.397 relaciones de parejas, que involucran 12.373 transcritos y 4.426 grupos GO. Para las redes de proceso GeneGo, se identificaron un total de 23.356 relaciones de pares, que involucran 6.158 transcritos y 127 procesos. Se evaluaron también los productos proteicos predichos de cada gen mutado con respecto a sus interacciones físicas con las proteínas codificadas por otros genes mutados, tal como se deduce a partir de la base de datos MetaCore.

Para cada uno de los conjuntos de genes considerados, se cuantificó la fuerza de la evidencia de que incluían una proporción más elevada que el promedio de conductores de carcinogénesis después de considerar el tamaño del conjunto. Con este fin, se han ordenado los genes con una puntuación basada en la probabilidad de pasajeras combinada descrita anteriormente (teniendo en cuenta las mutaciones, eliminaciones homocigóticas y amplificaciones). Se comparó la clasificación de los genes contenidos en el conjunto con la clasificación de los que están fuera, utilizando la prueba de Wilcoxon, tal como se aplica en el paquete Limma en Bioconductor (8) y se corrigió a continuación para la multiplicidad por el método de valor de q con un alfa de 0,2 (9).

Análisis bioinformático

Visión general del análisis bioinformático

Se ha desarrollado una nueva fuente de software de bioinformática (que se muestra a continuación) para calcular: (1) una puntuación para la clasificación de las mutaciones somáticas de sentido erróneo por la probabilidad de que sean pasajeras (LSMUT). Las puntuaciones se basan en propiedades derivadas de secuencias de proteínas,

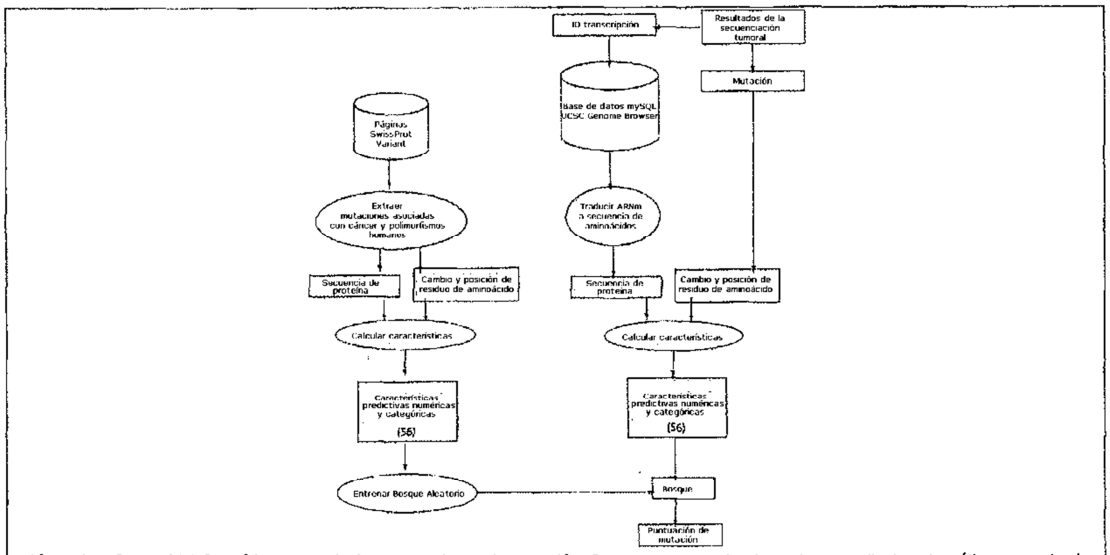
cambios de residuos de aminoácidos y posiciones dentro de las proteínas; y (2) las anotaciones cualitativas de cada mutación, sobre la base de modelos de homología de estructura de proteínas.

Puntuaciones de mutación

Se evaluaron varios algoritmos de aprendizaje automático supervisados para identificar uno que distinguiera de forma fiable entre los polimorfismos presumiblemente neutrales y las mutaciones asociadas con el cáncer. El mejor algoritmo era un “Bosque Aleatorio” (12), que se entrenó en 2.840 mutaciones asociadas con cáncer y 19.503 polimorfismos de páginas SwissProt Variant (13) utilizando software “Bosque Aleatorio paralelo” (PARF) [http: //www.irb.hrien/ CIR/projects/info/PARF]. Se identificaron las mutaciones asociadas con cáncer mediante el análisis de las palabras clave "cáncer" "carcinoma", "sarcoma", "blastoma", "melanoma", "linfoma", "adenoma" y "glioma". Para cada mutación o polimorfismo, se calcularon 58 características numéricas y categóricas (véase la tabla posterior). Se encontraron dos mutaciones presentes en las muestras tumorales de GBM en las páginas SwissProt Variant y se eliminaron de los datos de entrenamiento. Debido a que el conjunto de entrenamiento contenía, aproximadamente, 7 veces más polimorfismos que mutaciones asociadas con cáncer, se utilizaron coeficientes de ponderación para sobreponderar a la clase minoritaria (el coeficiente de ponderación de una mutación asociada al cáncer fue de 5,0 y el coeficiente de ponderación de un polimorfismo fue de 1,0). El parámetro “mtry” fue ajustado a 8 y el tamaño del bosque a 500 árboles. Los valores de características que faltaban se rellenaron utilizando el algoritmo de imputación basado en la proximidad del Bosque Aleatorio (12) con seis iteraciones. Todos los ajustes de parámetros completos y todos los datos utilizados para construir el Bosque Aleatorio están disponibles bajo petición.

A continuación, se aplicó el bosque entrenado a 594 mutaciones de sentido erróneo del GBM y a un grupo de control de 142 mutaciones de sentido erróneo generadas aleatoriamente en los transcritos de 78 genes que se encontraron que no habían mutado en 11 cánceres colorrectales (5). Para cada mutación, se calcularon las 58 características de predicción tal como se ha descrito anteriormente y se utilizó el bosque entrenado para calcular una puntuación predictiva para la clasificación de las mutaciones. En concreto, las puntuaciones utilizadas son la fracción de árboles que “votaron” a favor de la clase "polimórfica" para cada mutación.

Para evaluar la hipótesis de que las puntuaciones de las mutaciones de sentido erróneo en los genes CAN mejor clasificados se distribuyeron de manera diferente que las mutaciones de sentido erróneo aleatorias, se aplicó una prueba modificada de Kolmogorov-Smirnov (KS), en la que los lazos se rompen mediante la adición de un número aleatorio muy pequeño para cada puntuación. Se descubrió que las puntuaciones de las mutaciones de sentido erróneo en los 13 primeros genes CAN fueron significativamente diferentes que las mutaciones en el conjunto de control ($P < 0,001$).



Línea de software bioinformático para calcular puntuaciones de mutación. Se entrena a un algoritmo de aprendizaje automático supervisado (Bosque Aleatorio) sobre 22.000 variantes anotadas (mutaciones asociadas con el cáncer y polimorfismos) de las páginas SwissPort Variant. Se calculan un total de 56 características predictivas numéricas y categóricas para cada variante.

Se estimó que las mutaciones con puntuaciones menores de 0,7 (aproximadamente el 15% de las mutaciones de sentido erróneo) es poco probable que fueran pasajeras. El umbral se basa en la similitud supuesta de las pasajeras a los polimorfismos neutros en el conjunto de SwissProt Variant, de los cuales sólo, aproximadamente, el 2% tenían puntuaciones menores de 0,7. Se obtuvieron las puntuaciones de SwissProt Variants mediante la partición aleatoria

en dos partes, entrenando un Bosque Aleatorio en cada una (tal como se ha descrito anteriormente) y posteriormente calificando cada parte con el Bosque Aleatorio entrenado en la otra.

Modelos de homología

Las traducciones proteicas de los transcritos de ARNm que se había descubierto que tenían mutaciones somáticas de sentido erróneo se introdujeron en el software de construcción de modelos de homología ModPipe 1.0/MODELLER 9.1 (14, 15). Para cada mutación, se identificaron todos los modelos que incluían la posición mutada. Si se produjo más de un modelo para una mutación, se seleccionó el modelo que tenía la identidad de secuencia más alta con su estructura de plantilla. El modelo resultante se utilizó para calcular la accesibilidad al disolvente del residuo de tipo salvaje en la posición mutada, utilizando el software DSSP (16). Los valores de accesibilidad se normalizaron dividiendo por la accesibilidad de disolvente máxima del residuo para cada tipo de cadena lateral en un tripéptido Gly-X-Gly (17). Se consideraron que accesibilidades a disolventes superiores al 36% eran "expuestas", las que están entre el 9% y el 35% se consideraron "intermedias" y aquellas inferiores al 9% se consideraron "enterradas". El DSSP también se utilizó para calcular la estructura secundaria de la posición mutada. Se utilizó las bases de datos LigBase (18) y PiBase (19) para identificar posiciones de residuos mutados en los modelos de homología que estaban cerca de ligandos o interfaces de dominio en las posiciones equivalentes de sus estructuras plantilla. Por último, para cada mutación, se generó una imagen de la mutación mapeada sobre su modelo de homología con UCSF Chimera (20). Las imágenes y la información asociada para cada mutación están disponibles en http://karchinlab.org/Mutants/ CAN-genes/pancreatic/Pancreatic_cancer.html). Las coordenadas modelo están disponibles bajo petición.

Tabla 6. Las 58 características numéricas y categóricas utilizadas para entrenar al Bosque Aleatorio

#	Característica	Descripción
1	Cambio de carga neta de residuos	El cambio en la carga formal resultante de la mutación.
2	Cambio de volumen neto de residuos	El cambio en el volumen de residuos resultante de la mutación (*18*).
3	Cambio hidrofobicidad neta de residuos	El cambio en la hidrofobicidad de los residuos resultante de la sustitución (*19*).
4	Puntuación del modelo de conservación posicional oculto de Markov (HMM)	Esta característica se calcula basándose en el grado de conservación del residuo estimado a partir de un alineamiento de secuencias múltiples construido con un software SAM-T2K (*20*), utilizando la proteína en la que la mutación se produce como la secuencia origen (*21*). Los alineamientos SAM-T2K son alineamientos grandes, de nivel superfamilia que incluyen homólogos relacionados de forma distante (así como homólogos cercanos y ortólogos) de la proteína de interés.
5	Entropía de alineamiento HMM	La entropía de Shannon calculada para la columna del alineamiento de secuencias múltiples SAM-T2K, correspondiente a la ubicación de la mutación (*21*).
6	Entropía relativa de alineamiento HMM	Diferencia en la entropía de Shannon calculada para la columna del alineamiento de secuencias múltiples SAM-T2K (correspondiente a la ubicación de la mutación) y la de una distribución de base de residuos de aminoácidos calculada a partir de una muestra grande de alineamientos de secuencias múltiples (*21*).
7	Puntuación de compatibilidad para la sustitución de aminoácidos en la columna de un alineamiento de secuencias múltiple de ortólogos.	Estos alineamientos de secuencias múltiples se calculan utilizando grupos de proteínas ortólogas de la base de datos OMA (*22*), que están alineados con el software T-Coffee (*23*). La puntuación de compatibilidad para la mutación en la columna de interés se calcula como: (P (residuo más frecuente en la columna) - 2*P (tipo salvaje) + P(mutante) + P(eliminación) - 1)/(5 * número de residuos de aminoácidos únicos en la columna)
8	Puntuación de Grantham	La puntuación de sustitución de Grantham para el tipo salvaje => transición mutante (*24*).
9-11	Accesibilidad al disolvente predicha del residuo	Estas características comprenden la probabilidad de que el residuo de tipo salvaje sea enterrado, intermedio o expuesto según lo predicho por una red neuronal entrenada con el software Predict-2nd (*20*) en un conjunto de 1763 proteínas con estructuras cristalinas de rayos X de alta resolución que comparten menos del 30% de homología (25).
12-14	Contribución predicha a la estabilidad proteica	Estas características comprenden la probabilidad de que el residuo de tipo salvaje contribuya a la estabilidad global de las proteínas de una manera que es altamente estabilizante, promedio o desestabilizante, según lo predicho por una red neuronal entrenada con el software Predict-2nd (*20*) en un conjunto de 1763 proteínas con menos del 30% de homología. Las estimaciones de estabilidad para los datos de entrenamiento de la red neuronal se calcularon utilizando el campo de

		fuerza FoldX (26).
15-17	Flexibilidad predicha (Bfactor)	Estas características comprenden la probabilidad de que la cadena principal del residuo de tipo salvaje sea rígida, intermedia o flexible, tal como se predijo por una red neuronal entrenada con el software Predict-2nd (*20*) en un conjunto de 1763 proteínas con menos del 30% de homología. Se estimaron las flexibilidades para los datos de entrenamiento de la red neuronal basadas en los factores de temperatura normalizados, calculados utilizando el procedimiento de (*27*) a partir de los archivos de estructura cristalina de rayos X.
18-20	Estructura secundaria predicha	Estas características comprenden la probabilidad de que la estructura secundaria de la región en la que existe el residuo de tipo salvaje sea una hélice, bucle o hebra, tal como se predijo por una red neuronal entrenada con software Predict-2nd (*20*) en un conjunto de 1763 proteínas con estructuras cristalinas y con menos del 30% de homología.
21	Cambio en la hidrofobicidad	Cambio en la hidrofobicidad del residuo debido a la transición tipo salvaje → mutante.
22	Cambio en el volumen	Cambio en el volumen del residuo debido a la transición tipo salvaje → mutante.
23	Cambio en la carga	Cambio en la carga formal del residuo debido a la transición tipo salvaje → mutante.
24	Cambio en la polaridad	Cambio en la polaridad del residuo debido a la transición tipo salvaje → mutante.
25	Puntuación de sustitución EX	Puntuación de la sustitución de aminoácidos a partir de la matriz EX (*28*)
26	Puntuación de sustitución PAM250	Puntuación de la sustitución de aminoácidos a partir de la matriz PAM250 (*29*)
27	Puntuación de sustitución BLOSUM 62	Puntuación de la sustitución de aminoácidos a partir de la matriz BLOSUM 62 (*30*)
28	Puntuación de sustitución MJ	Puntuación de la sustitución de aminoácidos a partir de la matriz de energía de contacto Miyazawa-Jernigan (*28, 31*)
29	Recuento de mutaciones HGMD2003	Número de veces que la sustitución tipo salvaje → mutante se produce en la base de datos de Mutaciones del Genoma Humano, versión 2003 (*28, 32*).
30	Recuento de mutaciones VB	Puntuación de la sustitución de aminoácidos a partir de la matriz VB (Venkatarajan y Braun) (*28, 33*)
31-34	Probabilidad de ver el residuo de tipo salvaje en la posición primera, intermedia o última de una tripla de aminoácidos	Calculada por frecuencias conjuntas de triplas de aminoácidos en proteínas humanas que se encuentran en UniProtKB (*11*)
35-37	Probabilidad de ver el residuo mutante en la primera, intermedia o última posición de una tripla de aminoácidos	Calculada por frecuencias conjuntas de triplas de aminoácidos en proteínas humanas que se encuentran en UniProtKB (*11*)
38-40	Diferencia en la probabilidad de ver el tipo salvaje frente al residuo mutante en la posición primera, intermedia o última de una tripla de aminoácidos	Calculada por frecuencias conjuntas de triplas de aminoácidos en proteínas humanas que se encuentran en UniProtKB (*11*)
41	Probabilidad de ver el tipo salvaje en el centro de una ventana de 5 residuos de aminoácidos	Calculada por una cadena de Markov de quíntuplas de aminoácidos en proteínas humanas que se encuentran en UniProtKB (*11*)
42	Probabilidad de ver el mutante en el centro de una ventana de 5 residuos de aminoácidos	Calculada por una cadena de Markov de quíntuplas de aminoácidos en proteínas humanas que se encuentran en UniProtKB (*11*)
43-56	Características categóricas binarias de la tabla de características de la Base de Conocimientos UniProt para el producto proteico del transcrito	Estas características dan anotaciones, conservadas a partir de la bibliografía, de los sitios de unión generales, sitios activos generales, sitios de unión de lípidos, metales, carbohidratos, ADN, fosfato y calcio, disulfuros, seleno-cisteínas, residuos modificados, residuos de propéptido, residuos de péptido señal, sitios mutagénicos conocidos, regiones transmembrana, regiones de composición parcial, regiones de repetición, motivos conocidos, y dedos de zinc. El número entero 1 indica que una característica está presente y el número entero 0 indica que está ausente en una posición mutada.

Referencias para el ejemplo 11

1. T. Sjoblom y otros, Science 314, 268 (2006).
2. R. J. Leary y otros, Submitted (2008).
3. L. D. Wood y otros, Science 318, 1108 (2007).
4. B. Efron, R. Tibshirani, Genet Epidemiol 23, 70 (2002).
5. G. Parmigiani y otros, "Statistical Methods for the Analysis of Cancer Genome Sequencing Data" (Johns Hopkins University, 2006).
6. G. Parmigiani y otros, Genomics in press (2008).
7. M. A. Thomas, A. E. Taub, Journal of Statistical Computation and Simulation 14, 125 (1982).
8. G. K. Smyth, in Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor V. Gentleman, S. Carey, R. Dudoit, W. H. Irizarry, Eds. (Springer, New York, 2005) pp. 397-420.
9. Y. Benjamini, Y. Hochberg, Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological) 57 289-300 (1995).
10. L. Breiman, Machine Learning, 5 (2001).
11. C. H. Wu y otros, Nucleic Acids Res 34, D187 (2006).
12. R. Karchin y otros, Bioinformatics 21, 2814 (2005).
13. A. Sali, T. L. Blundell, Journal of Molecular Biology 234, 779 (1993).
14. G. D. Rose, A. R. Geselowitz, G. J. Lesser, R. H. Lee, M. H. Zehfus, Science 229, 834 (1985).
15. A. C. Stuart, V. A. Ilyin, A. Sali, Bioinformatics 18, 200 (2002).
16. F. P. Davis, A. Sali, Bioinformatics 21, 1901 (2005).
17. E. F. Pettersen y otros, J Comput Chem 25, 1605 (2004).
18. A. A. Zamyatnin, Prog Biophys Mol Biol, 107 (1972).
19. D. M. Engelman, T. A. Steitz, A. Goldman, Annu Rev Biophys Chem 15, 321 (1986).
20. K. Karplus y otros, Proteins Suppl 5, 86 (2001).
21. S. Kullback, Information theory and statistics (Wiley, New York, 1959), pp.
22. A. Schneider, C. Dessimoz, G. H. Gonnet, Bioinformatics 23, 2180 (2007).
23. Notredame, D. G. Higgins, J. Heringa, J Mol Biol 302, 205 (2000).
24. R. Grantham, Science 185, 862 (1974).
25. G. Wang, R. L. Dunbrack, Jr., Bioinformatics 19,1589 (2003).
26. J. Schymkowitz y otros, Nucleic Acids Res 33, W382 (2005).
27. D. K. Smith, P. Radivojac, Z. Obradovic, A. K. Dunker, G. Zhu, Protein Sci 12, 1060 (2003).
28. L. Y. Yampolsky, A. Stoltzfus, Pac Symp Biocomput, 433 (2005).
29. R. M. Schwartz, M. O. Dayhoff, Science 199, 395 (1978).
30. S. Henikoff, J. G. Henikoff, Proc Natl Acad Sci U S A 89, 10915 (1992).
31. S. Miyazawa, and Jernigan, R. L., Macromolecules, 534 (1985).
32. P. D. Stenson y otros, Hum Mutat 21, 577 (2003).
33. M. S. Venkatarajan, and Braun, W., Journal of Molecular Modeling, 445 (2001).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> The Johns Hopkins University Duke University

<120> ALTERACIONES GENÉTICAS EN
LA ISOCITRATO DESHIDROGENASA Y
OTROS GENES EN
GLIOMA MALIGNO

<130> 001107.00788

<150> 61/093.739
<151> 03-09-2008

<150> 61/110.397
<151> 31-10-2008

<150> 61/162.737
<151> 24-03-2009

<160> 136

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Lys Pro Ile Ile Ile Gly Arg His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

```
Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 3
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Lys Pro Ile Ile Ile Gly Cys His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

```
Lys Pro Ile Ile Ile Gly Leu His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Lys Pro Ile Ile Ile Gly Ser His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Lys Pro Ile Ile Ile Gly Gly His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Lys Pro Ile Thr Ile Gly Arg His Ala His Gly Asp Gln Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Lys Pro Ile Thr Ile Gly Met His Ala His Gly Asp Gln Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Lys Pro Ile Thr Ile Gly Lys His Ala His Gly Asp Gln Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 10
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15
Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val Val Pro Gly
20 25

<210> 11
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 12
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe
1 5 10 15

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

```
His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala
 1               5                  10
```

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

```
Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
 1               5
```

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

```
Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
 1               5
```

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

```
Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
 1               5
```

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

```
Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
 1               5
```

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

```
Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
 1               5
```

<210> 40

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5 10

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5

<210> 59
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His

1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5 10

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 80
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 86

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5 10

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala
1 5

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His
1 5

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val Val
1 5 10 15

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10 15

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val
1 5 10 15

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val Val
1 5 10 15

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 107
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15

<210> 109
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10 15

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe
1 5 10 15

<210> 112
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val
1 5 10 15

<210> 113
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10 15

<210> 115

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr
1 5 10 15

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 117
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val Val
1 5 10 15

<210> 118
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 119
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe Val Val
1 5 10 15

<210> 120
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln
1 5 10 15

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp

1 5 10 15

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr
1 5

<210> 130
<211> 414
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

```
Met Ser Lys Lys Ile Ser Gly Gly Ser Val Val Glu Met Gln Gly Asp
 1               5                  10                  15
Glu Met Thr Arg Ile Ile Trp Glu Leu Ile Lys Glu Lys Leu Ile Phe
            20                  25                  30
Pro Tyr Val Glu Leu Asp Leu His Ser Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Asn
        35                  40                  45
Arg Asp Ala Thr Asn Asp Gln Val Thr Lys Asp Ala Ala Glu Ala Ile
    50                  55                  60
Lys Lys His Asn Val Gly Val Lys Cys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Glu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Val Glu Glu Phe Lys Leu Lys Gln Met Trp Lys Ser Pro Asn
                85                  90                  95
Gly Thr Ile Arg Asn Ile Leu Gly Gly Thr Val Phe Arg Glu Ala Ile
            100                 105                 110
Ile Cys Lys Asn Ile Pro Arg Leu Val Ser Gly Trp Val Lys Pro Ile
        115                 120                 125
Ile Ile Gly Arg His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr Arg Ala Thr Asp Phe
    130                 135                 140
Val Val Pro Gly Pro Gly Lys Val Glu Ile Thr Tyr Thr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
Gly Thr Gln Lys Val Thr Tyr Leu Val His Asn Phe Glu Glu Gly Gly
                165                 170                 175
Gly Val Ala Met Gly Met Tyr Asn Gln Asp Lys Ser Ile Glu Asp Phe
            180                 185                 190
Ala His Ser Ser Phe Gln Met Ala Leu Ser Lys Gly Trp Pro Leu Tyr
        195                 200                 205
Leu Ser Thr Lys Asn Thr Ile Leu Lys Lys Tyr Asp Gly Arg Phe Lys
    210                 215                 220
Asp Ile Phe Gln Glu Ile Tyr Asp Lys Gln Tyr Lys Ser Gln Phe Glu
225                 230                 235                 240
Ala Gln Lys Ile Trp Tyr Glu His Arg Leu Ile Asp Asp Met Val Ala
                245                 250                 255
Gln Ala Met Lys Ser Glu Gly Gly Phe Ile Trp Ala Cys Lys Asn Tyr
            260                 265                 270
Asp Gly Asp Val Gln Ser Asp Ser Val Ala Gln Gly Tyr Gly Ser Leu
        275                 280                 285
Gly Met Met Thr Ser Val Leu Val Cys Pro Asp Gly Lys Thr Val Glu
    290                 295                 300
Ala Glu Ala Ala His Gly Thr Val Thr Arg His Tyr Arg Met Tyr Gln

305                 310                 315                 320
Lys Gly Gln Glu Thr Ser Thr Asn Pro Ile Ala Ser Ile Phe Ala Trp
                325                 330                 335
Thr Arg Gly Leu Ala His Arg Ala Lys Leu Asp Asn Asn Lys Glu Leu
            340                 345                 350
Ala Phe Phe Ala Asn Ala Leu Glu Glu Val Ser Ile Glu Thr Ile Glu
        355                 360                 365
Ala Gly Phe Met Thr Lys Asp Leu Ala Ala Cys Ile Lys Gly Leu Pro
    370                 375                 380
Asn Val Gln Arg Ser Asp Tyr Leu Asn Thr Phe Glu Phe Met Asp Lys
385                 390                 395                 400
Leu Gly Glu Asn Leu Lys Ile Lys Leu Ala Gln Ala Lys Leu
                405                 410
```

<210> 131
<211> 452
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

```
Met Ala Gly Tyr Leu Arg Val Val Arg Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly
 1               5                  10                  15
Ser Arg Pro Ala Trp Ala Pro Ala Ala Leu Thr Ala Pro Thr Ser Gln
            20                  25                  30
Glu Gln Pro Arg Arg His Tyr Ala Asp Lys Arg Ile Lys Val Ala Lys
        35                  40                  45
Pro Val Val Glu Met Asp Gly Asp Glu Met Thr Arg Ile Ile Trp Gln
    50                  55                  60
Phe Ile Lys Glu Lys Leu Ile Leu Pro His Val Asp Ile Gln Leu Lys
65                  70                  75                  80
Tyr Phe Asp Leu Gly Leu Pro Asn Arg Asp Gln Thr Asp Asp Gln Val
                85                  90                  95
Thr Ile Asp Ser Ala Leu Ala Thr Gln Lys Tyr Ser Val Ala Val Lys
            100                 105                 110
Cys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Glu Ala Arg Val Glu Glu Phe Lys Leu
        115                 120                 125
Lys Lys Met Trp Lys Ser Pro Asn Gly Thr Ile Arg Asn Ile Leu Gly
    130                 135                 140
Gly Thr Val Phe Arg Glu Pro Ile Ile Cys Lys Asn Ile Pro Arg Leu
145                 150                 155                 160
Val Pro Gly Trp Thr Lys Pro Ile Thr Ile Gly Arg His Ala His Gly
                165                 170                 175
Asp Gln Tyr Lys Ala Thr Asp Phe Val Ala Asp Arg Ala Gly Thr Phe
            180                 185                 190
Lys Met Val Phe Thr Pro Lys Asp Gly Ser Gly Val Lys Glu Trp Glu
        195                 200                 205
Val Tyr Asn Phe Pro Ala Gly Gly Val Gly Met Gly Met Tyr Asn Thr
    210                 215                 220
Asp Glu Ser Ile Ser Gly Phe Ala His Ser Cys Phe Gln Tyr Ala Ile
225                 230                 235                 240
Gln Lys Lys Trp Pro Leu Tyr Met Ser Thr Lys Asn Thr Ile Leu Lys
                245                 250                 255
Ala Tyr Asp Gly Arg Phe Lys Asp Ile Phe Gln Glu Ile Phe Asp Lys
            260                 265                 270
His Tyr Lys Thr Asp Phe Asp Lys Asn Lys Ile Trp Tyr Glu His Arg
        275                 280                 285
Leu Ile Asp Asp Met Val Ala Gln Val Leu Lys Ser Ser Gly Gly Phe
    290                 295                 300
Val Trp Ala Cys Lys Asn Tyr Asp Gly Asp Val Gln Ser Asp Ile Leu
305                 310                 315                 320
Ala Gln Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Met Thr Ser Val Leu Val Cys
                325                 330                 335
Pro Asp Gly Lys Thr Ile Glu Ala Glu Ala Ala His Gly Thr Val Thr
            340                 345                 350
Arg His Tyr Arg Glu His Gln Lys Gly Arg Pro Thr Ser Thr Asn Pro

        355                 360                 365
Ile Ala Ser Ile Phe Ala Trp Thr Arg Gly Leu Glu His Arg Gly Lys
    370                 375                 380
Leu Asp Gly Asn Gln Asp Leu Ile Arg Phe Ala Gln Met Leu Glu Lys
385                 390                 395                 400
Val Cys Val Glu Thr Val Glu Ser Gly Ala Met Thr Lys Asp Leu Ala
                405                 410                 415
Gly Cys Ile His Gly Leu Ser Asn Val Lys Leu Asn Glu His Phe Leu
            420                 425                 430
Asn Thr Thr Asp Phe Leu Asp Thr Ile Lys Ser Asn Leu Asp Arg Ala
        435                 440                 445
Leu Gly Arg Gln
    450
```

<210> 132
<211> 45
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 132
aaacctatca tcataggtcg tcatgcttat ggggatcaat acaga 45

<210> 133
<211> 45
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 133
aagcccatca ccattggcag gcacgcccat ggcgaccagt acaag 45

<210> 134
<211> 2339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 134

cctgtggtcc cgggtttctg cagagtctac ttcagaagcg gaggcactgg gagtccggtt 60
tgggattgcc aggctgtggt tgtgagtctg agcttgtgag cggctgtggc gccccaactc 120
ttcgccagca tatcatcccg gcaggcgata aactacattc agttgagtct gcaagactgg 180
gaggaactgg ggtgataaga aatctattca ctgtcaaggt ttattgaagt caaaatgtcc 240
aaaaaaatca gtggcggttc tgtggtagag atgcaaggag atgaaatgac acgaatcatt 300
tgggaattga ttaaagagaa actcattttt ccctacgtgg aattggatct acatagctat 360
gatttaggca tagagaatcg tgatgccacc aacgaccaag tcaccaagga tgctgcagaa 420
gctataaaga agcataatgt tggcgtcaaa tgtgccacta tcactcctga tgagaagagg 480
gttgaggagt tcaagttgaa acaaatgtgg aaatcaccaa atggcaccat acgaaatatt 540
ctgggtggca cggtcttcag agaagccatt atctgcaaaa atatcccccg gcttgtgagt 600
ggatgggtaa aacctatcat cataggtcgt catgcttatg gggatcaata cagagcaact 660
gattttgttg ttcctgggcc tggaaaagta gagataacct acacaccaag tgacggaacc 720
caaaaggtga catacctggt acataacttt gaagaaggtg gtggtgttgc catggggatg 780
tataatcaag ataagtcaat tgaagatttt gcacacagtt ccttccaaat ggctctgtct 840
aagggttggc ctttgtatct gagcaccaaa aacactattc tgaagaaata tgatgggcgt 900
tttaaagaca tctttcagga gatatatgac aagcagtaca agtcccagtt tgaagctcaa 960
aagatctggt atgagcatag gctcatcgac gacatggtgg cccaagctat gaaatcagag 1020
ggaggcttca tctgggcctg taaaaactat gatggtgacg tgcagtcgga ctctgtggcc 1080
caagggtatg gctctctcgg catgatgacc agcgtgctgg tttgtccaga tggcaagaca 1140
gtagaagcag aggctgccca cgggactgta acccgtcact accgcatgta ccagaaagga 1200
caggagacgt ccaccaatcc cattgcttcc atttttgcct ggaccagagg gttagcccac 1260
agagcaaagc ttgataacaa taaagagctt gccttctttg caaatgcttt ggaagaagtc 1320
tctattgaga caattgaggc tggcttcatg accaaggact tggctgcttg cattaaaggt 1380
ttacccaatg tgcaacgttc tgactacttg aatacatttg agttcatgga taaacttgga 1440
gaaaacttga agatcaaact agctcaggcc aaactttaag ttcatacctg agctaagaag 1500
gataattgtc ttttggtaac taggtctaca ggtttacatt tttctgtgtt acactcaagg 1560
ataaaggcaa aatcaatttt gtaatttgtt tagaagccag agtttatctt ttctataagt 1620
ttacagcctt tttcttatat atacagttat tgccaccttt gtgaacatgg caagggactt 1680
ttttacaatt tttattttat tttctagtac cagcctagga attcggttag tactcatttg 1740

```
tattcactgt cacttttct catgttctaa ttataaatga ccaaaatcaa gattgctcaa    1800
aagggtaaat gatagccaca gtattgctcc ctaaaatatg cataaagtag aaattcactg    1860
ccttcccctc ctgtccatga ccttgggcac agggaagttc tggtgtcata gatatcccgt    1920
tttgtgaggt agagctgtgc attaaacttg cacatgactg gaacgaagta tgagtgcaac    1980
tcaaatgtgt tgaagatact gcagtcattt ttgtaaagac cttgctgaat gtttccaata    2040
gactaaatac tgtttaggcc gcaggagagt ttggaatccg gaataaatac tacctggagg    2100
tttgtcctct ccatttttct ctttctcctc ctggcctggc ctgaatatta tactactcta    2160
aatagcatat ttcatccaag tgcaataatg taagctgaat ctttttgga cttctgctgg    2220
cctgttttat ttcttttata taaatgtgat ttctcagaaa ttgatattaa acactatctt    2280
atcttctcct gaactgttga ttttaattaa aattaagtgc taattaccaa aaaaaaaaa    2339
```

<210> 135
<211> 1740
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 135

```
ccagcgttag cccgcggcca ggcagccggg aggagcggcg cgcgctcgga cctctcccgc      60
cctgctcgtt cgctctccag cttgggatgg ccggctacct gcgggtcgtg cgctcgctct     120
gcagagcctc aggctcgcgg ccggcctggg cgccggcggc cctgacagcc cccacctcgc     180
aagagcagcc gcggcgccac tatgccgaca aaaggatcaa ggtggcgaag cccgtggtgg     240
agatggatgg tgatgagatg acccgtatta tctggcagtt catcaaggag aagctcatcc     300
tgccccacgt ggacatccag ctaaagtatt ttgacctcgg gctcccaaac cgtgaccaga     360
ctgatgacca ggtcaccatt gactctgcac tggccaccca gaagtacagt gtggctgtca     420
agtgtgccac catcacccct gatgaggccc gtgtggaaga gttcaagctg aagaagatgt     480
ggaaaagtcc caatggaact atccggaaca tcctgggggg gactgtcttc cgggagccca     540
tcatctgcaa aaacatccca cgcctagtcc ctggctggac caagcccatc accattggca     600
ggcacgccca tggcgaccag tacaaggcca cagactttgt ggcagaccgg gccggcactt     660
tcaaaatggt cttcacccca aaagatggca gtggtgtcaa ggagtgggaa gtgtacaact     720
tccccgcagg cggcgtgggc atgggcatgt acaacaccga cgagtccatc tcaggttttg     780
cgcacagctg cttccagtat gccatccaga agaaatggcc gctgtacatg agcaccaaga     840
acaccatact gaaagcctac gatgggcgtt tcaaggacat cttccaggag atctttgaca     900
agcactataa gaccgacttc gacaagaata agatctggta tgagcaccgg ctcattgatg     960
acatggtggc tcaggtcctc aagtcttcgg gtggctttgt gtgggcctgc aagaactatg    1020
acggagatgt gcagtcagac atcctggccc agggctttgg ctcccttggc ctgatgacgt    1080
ccgtcctggt ctgccctgat gggaagacga ttgaggctga ggccgctcat gggaccgtca    1140
cccgccacta tcgggagcac cagaagggcc ggcccaccag caccaacccc atcgccagca    1200
tctttgcctg gacacgtggc ctggagcacc gggggaagct ggatgggaac caagacctca    1260
tcaggtttgc ccagatgctg gagaaggtgt gcgtggagac ggtggagagt ggagccatga    1320
ccaaggacct ggcgggctgc attcacggcc tcagcaatgt gaagctgaac gagcacttcc    1380
tgaacaccac ggacttcctc gacaccatca agagcaacct ggacagagcc ctgggcaggc    1440
agtaggggga ggcgccaccc atggctgcag tggaggggcc agggctgagc cggcgggtcc    1500
tcctgagcgc ggcagagggt gagcctcaca gcccctctct ggaggccttt ctaggggatg    1560
ttttttata agccagatgt ttttaaaagc atatgtgtgt ttcccctcat ggtgacgtga    1620
ggcaggagca gtgcgtttta cctcagccag tcagtatgtt ttgcatactg taatttatat    1680
tgcccttgga acacatggtg ccatatttag ctactaaaaa gctcttcaca aaaaaaaaaa    1740
```

<210> 136
<211> 17
<212> DNA
<213> M13 virus

<400> 136
gtaaaacgac ggccagt 17

CLÁUSULAS

1. Procedimiento de caracterización de un tumor GBM en un sujeto humano, que comprende:
analizar un tumor GBM en un sujeto humano para identificar la presencia o ausencia de una mutación somática en

- el codón 132 en la isocitrato deshidrogenasa 1 (*IDH1*); o

- el codón 172 en la isocitrato deshidrogenasa 2 (*IDH2*).

2. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R132H en la *IDH1*.
3. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R132S en la *IDH1*.
4. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R132C en la *IDH1*.
5. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R132L en la *IDH1*
6. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R132G en la *IDH1*.
7. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R172M en la *IDH2*.
8. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R172K en la *IDH2*.
9. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la mutación somática es R172G en la *IDH2*.
10. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende además la etapa de:
identificar el tumor como probable que sea un GBM secundario cuando la mutación somática está presente o un GBM primario cuando la mutación somática está ausente.
11. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende además la etapa de:
asignar un pronóstico más favorable (mayor esperanza de vida) cuando la mutación somática está presente o un pronóstico menos favorable (menor esperanza de vida) cuando la mutación somática está ausente.
12. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende además la etapa de:
asignar el sujeto a un grupo de ensayos clínicos sobre la base de presencia o ausencia de la mutación somática.
13. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende además la etapa de:
prescribir un inhibidor de la IDH1 o la IDH2 para tratar el tumor GBM.
14. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende además la etapa de:
administrar un inhibidor de la IDH1 o la IDH2 para tratar el tumor GBM.
15. Procedimiento, según la cláusula 13, en el que el inhibidor es un anticuerpo que se une específicamente a IDH1, IDH2, o IDH1 e IDH2.
16. Procedimiento, según la cláusula 14, en el que el inhibidor es un anticuerpo que se une específicamente a IDH1, IDH2, o IDH1 e IDH2.
17. Procedimiento, según la cláusula 13, en el que el inhibidor es un anticuerpo que se une específicamente al codón 132 de la IDH1, al codón 172 de la IDH2 o a ambos de dichos codones.
18. Procedimiento, según la cláusula 14, en el que el inhibidor es un anticuerpo que se une específicamente al codón 132 de la IDH1, al codón 172 de la IDH2 o ambos de dichos codones.
19. Procedimiento, según la cláusula 13, que comprende además: la prescripción de un agente de quimioterapia en concierto con el inhibidor de la IDH1.
20. Procedimiento, según la cláusula 14, que comprende además: la administración de un agente de quimioterapia en concierto con el inhibidor de la IDH1.
21. Procedimiento, según la cláusula 1, que comprende: amplificar, como mínimo, una parte de:

- el gen *IDH1* o el ADNc del ARNm de la *IDH1*, comprendiendo dicha parte el codón 132 o el nucleótido 394 ó 395 del transcrito de la *IDH1*; o
- el gen *IDH2* o el ADNc del ARNm de la *IDH2*, comprendiendo dicha parte el codón 172 o el nucleótido 515 del transcrito de la *IDH2*.

22. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la etapa de determinación utiliza un anticuerpo que se une específicamente a la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1), a la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), o a ambas IDH1 e IDH2.
23. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la etapa de determinación utiliza un anticuerpo que se une preferentemente a uno o más de R132H, R132C, R132S, R132L y R132G, de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y R172M, R172G y R172K de la IDH2, en relación a R132 de la IDH1 o a R172 de la IDH2.
24. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la etapa de determinación utiliza la hibridación de una sonda de oligonucleótido que comprende:

- el codón 132 de la *IDH1* o el nucleótido 394 ó 395 del transcrito de la *IDH1* además de nucleótidos adyacentes suficientes de la *IDH1* para lograr la hibridación específica; o
- el codón 172 de la *IDH2* o el nucleótido 515 del transcrito de la *IDH2* además de nucleótidos adyacentes suficientes de la *IDH2* para lograr la hibridación específica.

25. Procedimiento, según la cláusula 1, en el que la etapa de determinación comprende la utilización de extensión con cebador para generar un producto de reacción que comprende, como mínimo, una parte de:

- *IDH1* que incluye el codón 132 o el nucleótido 394 ó 395 del transcrito de la IDH1; o
- *IDH2* que incluye el codón 172 o el nucleótido 515 del transcrito de la IDH2.

26. Anticuerpo aislado que se une específicamente a:

- R132H de la IDH1, o R132C de la IDH1, o R132S de la IDH1, o R132L de la IDH1, o R132G de la IDH1, pero no R132 de la IDH1;

- R172M de la IDH2, R172G, o R172K de la IDH2, pero no R172 de la IDH2;
- R132 de la IDH1; o
- R172 de la IDH2.

27. Anticuerpo, según la cláusula 26, que es un anticuerpo monoclonal.
28. Anticuerpo, según la cláusula 26, que es una molécula de región variable monocatenaria.
29. Procedimiento de inmunización de un mamífero, que comprende la etapa de:
administrar a un mamífero un polipéptido mutante que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de:

- una proteína IDH1 humana que se encuentra en un tumor humano, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 132, en la que el residuo 132 no es arginina; o
- una proteína IDH2 humana que se encuentra en un tumor humano, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 172, en la que el residuo 172 no es arginina;

por el que se producen anticuerpos y/o células T que son inmunorreactivos con los epítopos que se encuentran en el polipéptido mutante de la IDH1 pero no se encuentran en la IDH1 normal o se encuentran en el polipéptido mutante de la IDH2 pero no se encuentran en la IDH2 normal.
30. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R132H de la IDH1.
31. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R132S de la IDH1.
32. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R132C de la IDH1.
33. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R132G de la IDH1.
34. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R132L de la IDH1.
35. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R172M de la IDH2.
36. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R172K de la IDH2.
37. Procedimiento, según la cláusula 29, en el que el polipéptido mutante comprende un residuo R172G de la IDH2.
38. Polipéptido mutante que comprende, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos de:

- una proteína IDH1 humana que se encuentra en un tumor humano, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 132, en la que el residuo 132 no es arginina; o
- una proteína IDH2 humana que se encuentra en un tumor humano, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 172, en la que el residuo 172 no es arginina;

39. Polipéptido mutante, según la cláusula 38, en el que el polipéptido es un polipéptido de la IDH1 y el residuo 132 se selecciona entre el grupo que comprende histidina, cisteína, leucina, serina y glicina.
40. Polipéptido mutante, según la cláusula 38, en el que el polipéptido es un polipéptido de la IDH2 humana y el residuo 172 se selecciona entre el grupo que comprende glicina, lisina y metionina.
41. Polinucleótido aislado que comprende, como mínimo, 18 pero menos de 600 residuos de nucleótidos contiguos de una secuencia codificante de una proteína humana IDH1 o IDH2 que se encuentra en un tumor humano, comprendiendo dichos, como mínimo, 18 residuos de aminoácidos contiguos:

- los nucleótidos 394 y/o 395 de la IDH1, en el que dichos nucleótidos 394 y/o 395 no son C y/o G, respectivamente;
- el nucleótido 515 de la IDH2, en el que dicho nucleótido 515 no es una G.

42. Polinucleótido aislado, según la cláusula 41, en el que la secuencia codificante es la de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 se selecciona entre el grupo que comprende T, A, y G o el nucleótido 395 se selecciona entre el grupo que comprende A y T.
43. Polinucleótido aislado, según la cláusula 41, en el que la secuencia codificante es la de una proteína IDH2 humana y el nucleótido 515 se selecciona entre el grupo que comprende T y A o el nucleótido 514 es una G.
44. Procedimiento de inmunización de un mamífero, que comprende la etapa de:

administrar a un mamífero un polipéptido que comprende, como mínimo, 8 y menos de 200 residuos de aminoácidos contiguos de:

- una proteína IDH1 humana, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 132, en la que el residuo 132 es arginina; o
- una proteína IDH2 humana, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 172, en la que el residuo 172 es arginina;

por el que se producen anticuerpos y/o células T que son inmunorreactivos con los epítopos que se encuentran en el polipéptido de la IDH1 o se encuentran en el polipéptido mutante de la IDH2.
45. Polipéptido de la isocitrato deshidrogenasa que comprende, como mínimo, 8 y menos de 200 residuos de aminoácidos contiguos de:

- una proteína IDH1 humana, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 132, en la que el residuo 132 es arginina; o
- una proteína IDH2 humana, comprendiendo dichos, como mínimo, 8 residuos de aminoácidos contiguos el residuo 172, en la que el residuo 172 es arginina;

46. Procedimiento de cribado de una sustancia de ensayo para el tratamiento del cáncer, que comprende:

poner en contacto una sustancia de ensayo con una proteína IDH1 o IDH2 humanas;
ensayar la actividad enzimática de la proteína IDH1 o IDH2 humanas;
identificar una sustancia de ensayo que modula la actividad de la enzima como un candidato a agente terapéutico;
poner a prueba el candidato a agente terapéutico en una célula, tejido o modelo animal completo de cáncer para determinar la inhibición del crecimiento de células cancerosas, la prolongación de la esperanza de vida, la inhibición de la proliferación de células cancerosas, la estimulación de la apoptosis o la inhibición del crecimiento tumoral.

47. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la proteína es la IDH1.
48. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la proteína es la IDH2.
49. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que el modulador es un inhibidor.
50. Procedimiento, según la cláusula 46 en el que el modulador es un potenciador.
51. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la etapa de puesta a prueba se realiza en presencia de un fármaco anticancerígeno quimioterapéutico.
52. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la etapa de puesta a prueba se realiza en ausencia de un fármaco anticancerígeno quimioterapéutico.
53. Procedimiento, según la cláusula 47, en el que la proteína tiene un aminoácido que no es arginina en el residuo 132.
54. Procedimiento, según la cláusula 48, en el que la proteína tiene un aminoácido que no es arginina en el residuo 172.
55. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la enzima se ensaya utilizando un ensayo espectrofotométrico.
56. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la enzima se ensaya utilizando un ensayo bioluminiscente.
57. Procedimiento, según la cláusula 46, en el que la célula, tejido, o modelo animal completo de cáncer contiene un residuo que no es arginina en el codón 132 de la IDH1 o en el codón 172 de la IDH2.
58. Procedimiento de detección o diagnóstico de glioblastoma multiforme (GBM) o enfermedad mínima residual de GBM o recaída molecular de GBM en un ser humano, que comprende las etapas de:

determinar en una muestra de ensayo con respecto a una muestra normal del ser humano, una mutación somática en un gen o su ARNm o proteína codificados, seleccionándose dicho gen entre el grupo que comprende los que se enumeran en la figura 10, tabla S7;
identificar al ser humano como probable que tenga glioblastoma multiforme, enfermedad residual mínima o recaída molecular de GBM cuando se determina la mutación somática.

59. Procedimiento, según la cláusula 58, en el que la mutación es en un gen seleccionado entre el grupo que comprende CDKN2A, TP53, EGFR, PTEN, NF1, CDK4, RB1, IDH1, PIK3CA y PIK3R1.
60. Procedimiento, según la cláusula 58, en el que la muestra de ensayo es una muestra de tejido cerebral o sospechosa de metástasis de glioblastoma multiforme.
61. Procedimiento, según la cláusula 58, en el que la muestra normal es una muestra de tejido cerebral.
62. Procedimiento de caracterización de un glioblastoma multiforme en un ser humano, que comprende las etapas de:

determinar una firma mutacional en un gen CAN de un glioblastoma multiforme mediante la determinación en una muestra de ensayo, con respecto a una muestra normal del ser humano, de una mutación somática en, como mínimo, un gen o su o proteína o ADNc codificados, seleccionándose dicho gen entre el grupo que comprende aquellos que se enumeran en la figura 10, tabla S7;
asignar el glioblastoma multiforme a un primer grupo de tumores de glioblastoma multiforme que tienen la firma mutacional del gen CAN.

63. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la mutación está en un gen seleccionado entre el grupo que comprende CDKN2A, TP53, EGFR, PTEN, NF1, CDK4, RB1, IDH1, PIK3CA y PIK3R1.
64. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la muestra de ensayo es una muestra de glioblastoma multiforme o sospechosa de metástasis de glioblastoma multiforme.
65. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la muestra normal es una muestra de tejido cerebral.
66. Procedimiento, según la cláusula 62, que comprende además las etapas de:

comparar la eficacia de una terapéutica anticancerígena candidata o conocida en el primer grupo con la eficacia en un segundo grupo de tumores de glioblastoma multiforme que tienen una firma mutacional de gen CAN diferente;
identificar una firma mutacional del gen CAN que se correlaciona con el aumento o la disminución de la eficacia de la terapéutica anticancerígena candidata o conocida en relación a los otros grupos.

67. Procedimiento, según la cláusula 66, en el que la, como mínimo, una mutación está en un gen seleccionado entre el grupo que comprende CDKN2A, TP53, EGFR, PTEN, NF1, CDK4, RB1, IDH1, PIK3CA y PIK3R1.
68. Procedimiento, según la cláusula 66, en el que la muestra de ensayo es una muestra de tejido cerebral o una muestra de sangre.
69. Procedimiento, según la cláusula 66, en el que la muestra normal es una muestra de tejido cerebral o una muestra de sangre.
70. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 2 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
71. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 3 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
72. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 4 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
73. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 5 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
74. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 6 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
75. Procedimiento, según la cláusula 62, en el que la firma mutacional del gen CAN comprende, como mínimo, 7 genes seleccionados de la figura 10, tabla S7.
76. Procedimiento de caracterización de un tumor de glioblastoma multiforme en un ser humano, que comprende las etapas de:

determinar una ruta mutada seleccionada entre el grupo que comprende TP53, RB1 y PI3K/PTEN en un tumor de glioblastoma multiforme mediante la determinación de, como mínimo, una mutación somática en una muestra de ensayo con respecto a una muestra normal del ser humano, en el que la, como mínimo, una mutación somática está en uno o más genes seleccionados entre el grupo que comprende TP53, MDM2, MDM4, RB1, CDK4, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, PIK3R1 y IRS1;
asignar el glioblastoma multiforme a un primer grupo de tumores de glioblastoma multiforme que tienen una mutación en una de dichas rutas, en el que el primer grupo es heterogéneo con respecto a los genes en la ruta que tienen una mutación somática y homogéneo con respecto a la ruta que tiene una mutación somática.

77. Procedimiento, según la cláusula 76, que comprende además las etapas de:

comparar la eficacia de una terapéutica anticancerígena candidata o conocida en el primer grupo con la eficacia en un segundo grupo de tumores de glioblastoma multiforme que no tienen una mutación en dicha ruta;
identificar una ruta que se correlaciona con el aumento o la disminución de la eficacia de la terapéutica anticancerígena candidata o conocida en el primer grupo en relación con los otros grupos.

78. Procedimiento para detectar o diagnosticar glioblastoma multiforme o enfermedad mínima residual de GBM o recaída molecular de GBM en un ser humano que comprende:

determinar la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la figura 10, tabla S5 o S9 (cerebro que sobreexpresa genes de SAGE);
comparar la expresión de uno o más genes en la muestra clínica con la expresión de uno o más genes en una muestra correspondiente de un ser humano de control o grupo de seres humanos de control;
identificar una muestra clínica con expresión elevada respecto a un control como probable que tenga un glioblastoma multiforme o enfermedad mínima residual de GBM o recaída molecular de GBM en un ser humano.

79. Procedimiento, según la cláusula 78, en el que la muestra clínica es una muestra de sangre.
80. Procedimiento, según la cláusula 78, en el que la muestra clínica es una muestra de tejido cerebral.
81. Procedimiento, según la cláusula 78, en el que se determina la expresión proteica de los uno o más genes.
82. Procedimiento, según la cláusula 78, en el que se determina la expresión del ARNm de los uno o más genes.
83. Procedimiento, según la cláusula 78, en el que el uno o más genes se seleccionan entre los enumerados en la figura 10, tabla S10 (proteínas extracelulares que se encuentran por SAGE).
84. Procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme, que comprende:

determinar de la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la figura 10, tabla S5 ó S9 (cerebro que sobreexpresa genes de SAGE);
repetir una o más veces dicha etapa de determinación, e
identificar un aumento, disminución o nivel estable de expresión con el tiempo.

85. Procedimiento, según la cláusula 84, en el que la muestra clínica es una muestra de sangre.
86. Procedimiento, según la cláusula 84, en el que se determina la expresión proteica de los uno o más genes.
87. Procedimiento, según la cláusula 86, en el que los uno o más genes se seleccionan entre los enumerados en la figura 10, tabla S10 (proteínas extracelulares que se encuentran por SAGE).
88. Procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme, que comprende:

determinar una mutación somática en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la figura 10, tabla S7;
repetir una o más veces dicha etapa de determinación, e
identificar un aumento, disminución o nivel estable de dicha mutación somática en el tiempo.

89. Procedimiento para detectar o diagnosticar un glioblastoma multiforme, que comprende:

determinar la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la figura 10, tabla S6 (eliminaciones homocigóticas);
comparar la expresión de los uno o más genes en la muestra clínica con la expresión de los uno o más genes en una muestra correspondiente de un ser humano de control o grupo de seres humanos de control;
identificar una muestra clínica con una expresión reducida respecto a un control como probable que tenga un glioblastoma multiforme.

90. Procedimiento, según la cláusula 89, en el que la muestra clínica es una muestra de sangre o de ganglio linfático.
91. Procedimiento, según la cláusula 89, en el que se determina la expresión proteica de los uno o más genes.
92. Procedimiento para controlar la carga de glioblastoma multiforme, que comprende:

determinar la expresión en una muestra clínica de uno o más genes enumerados en la figura 10, tabla S6 (eliminaciones homocigóticas):
repetir una o más veces dicha etapa de determinación, e
identificar un aumento, disminución o nivel estable de expresión con el tiempo.

93. Procedimiento, según la cláusula 92, en el que la muestra clínica es una muestra de sangre o de ganglio linfático.
94. Procedimiento, según la cláusula 92, en el que se determina la expresión proteica de los uno o más genes.
95. Procedimiento, según la cláusula 89 ó 92 en el que la muestra se selecciona entre el grupo que comprende plasma, suero, sangre completa, heces y aliento.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un par aislado de cebadores polinucleotídicos que comprenden, como mínimo, 10 pero menos de 600, residuos de nucleótidos contiguos de una secuencia codificante de una proteína IDH1 o IDH2 humana, que se encuentra en un tumor humano o su complemento, en la que en uno de dicho par de cebadores polinucleotídicos dichos, como mínimo, 10 residuos de ácido nucleico contiguos comprenden:

los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son C o T en el nucleótido 394 y/o no son G en el nucleótido 395, respectivamente;
el nucleótido 515 de la secuencia codificante de IDH2, en la que dicho nucleótido 515 no es una G;
el complemento de los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son G o A en el complemento del nucleótido 394 y/o no son C en el complemento del nucleótido 395, respectivamente; o
el complemento del nucleótido 515 de la secuencia codificante de IDH2, en la que dicho complemento del nucleótido 515 no es una C.

2. Par aislado de cebadores polinucleotídicos, según la reivindicación 1, en el que uno de dicho par de cebadores polinucleotídicos comprende los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y G o el nucleótido 395 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y T.

3. Par aislado de cebadores polinucleotídicos, según la reivindicación 1, en el que la secuencia codificante es de una proteína IDH2 humana y el nucleótido 515 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende T y A o el nucleótido 514 de dicha secuencia codificante es una G.

4. Sonda de hibridación aislada que comprende, como mínimo, 10 pero menos de 600 residuos de nucleótidos contiguos de una secuencia codificante de una proteína IDH1 o IDH2 humana, que se encuentra en un tumor humano o su complemento, comprendiendo dichos, como mínimo, 10 residuos de ácido nucleico contiguos:

los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son C o T en el nucleótido 394 y/o no son G en el nucleótido 395;
el nucleótido 515 de secuencia codificante de IDH2, en la que dicho nucleótido 515 no es un G;
el complemento de los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son C o T en el nucleótido 394 y/o no son G en el nucleótido 395, respectivamente; o
el complemento del nucleótido 515 de la secuencia codificante de IDH2, en la que dicho nucleótido 515 no es una G, en la que la sonda de hibridación está marcada con un marcador detectable.

5. Sonda de hibridación aislada, según la reivindicación 4, en la que la sonda comprende una secuencia codificante de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y G o el nucleótido 395 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y T.

6. Sonda de hibridación aislada, según la reivindicación 4, en la que la sonda comprende el complemento de una secuencia codificante de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende G o A.

7. Cebador de amplificación aislado que comprende, como mínimo, 10 pero menos de 600, residuos de nucleótidos contiguos de una secuencia codificante de una proteína IDH1 o IDH2 humana que se encuentra en un tumor humano o su complemento, comprendiendo dichos, como mínimo, 10 residuos de ácido nucleico contiguos:

los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son C o T en el nucleótido 394 y/o no son G en el nucleótido 395;
el nucleótido 515 de secuencia codificante de IDH2, en la que dicho nucleótido 515 no es una G;
el complemento de los nucleótidos 394 y/o 395 de la secuencia codificante de IDH1, en la que dichos nucleótidos no son C o T en el nucleótido 394 y/o no son G en el nucleótido 395, respectivamente; o
el complemento del nucleótido 515 de la secuencia codificante de IDH2, en la que dicho nucleótido 515 no es una G.

8. Cebador polinucleotídico aislado, según la reivindicación 7, en el que el cebador comprende una secuencia codificante de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y G o el nucleótido 395 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende A y T.

9. Cebador polinucleotídico aislado, según la reivindicación 7, en el que el cebador comprende el complemento de una secuencia codificante de una proteína IDH1 humana y el nucleótido 394 de dicha secuencia codificante se selecciona entre el grupo que comprende G o A.

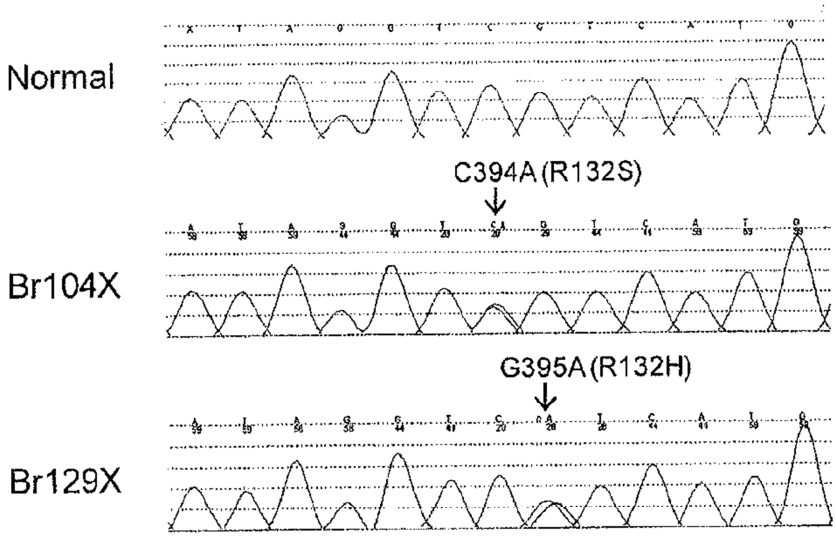


Fig. 1.

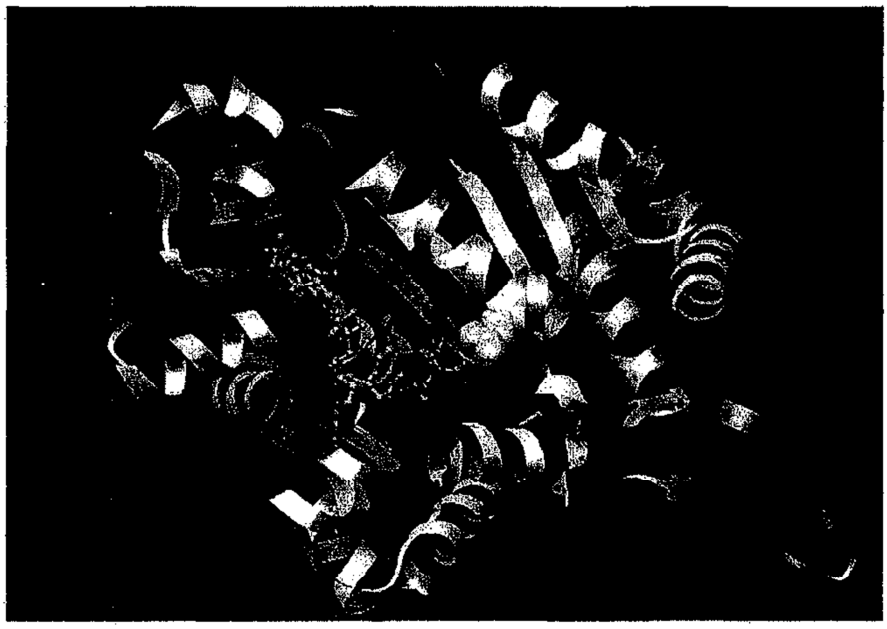


Fig. 2.

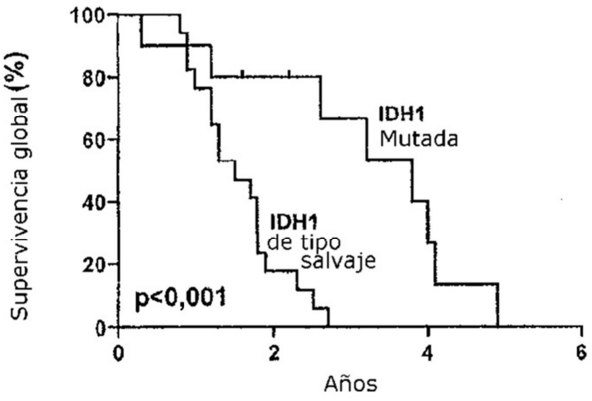

100
80
60
40
20
0
Supervivencia global (%)
IDH1
Mutada
IDH1
de tipo
salvaje
p<0,001
0
2
4
6
Años

Fig. 3.

Fig. 4A

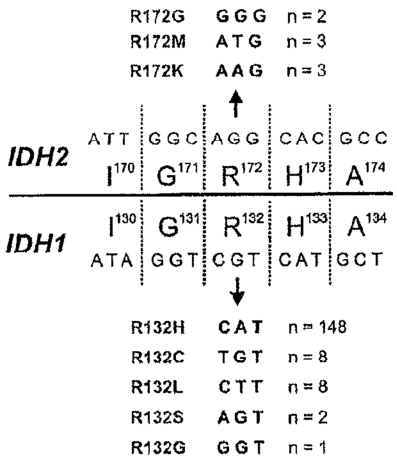

A
R172G GGG n = 2
R172M ATG n = 3
R172K AAG n = 3
IDH2
ATT GGC AGG CAC GCC
I170 G171 R172 H173 A174
IDH1
I130 G131 R132 H133 A134
ATA GGT CGT CAT GCT
R132H CAT n = 148
R132C TGT n = 8
R132L CTT n = 8
R132S AGT n = 2
R132G GGT n = 1

Fig. 4B

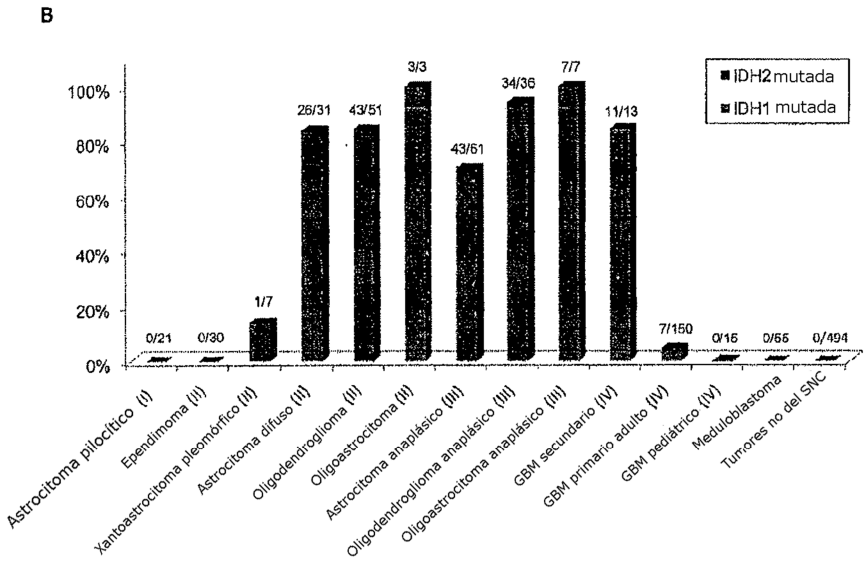

B
IDH2 mutada
IDH1 mutada
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0/21
0/30
1/7
26/31
43/51
3/3
43/61
34/36
7/7
11/13
7/150
0/15
0/55
0/494
Astrocitoma pilocítico (I)
Ependimoma (II)
Xantoastrocitoma pleomórfico (II)
Astrocitoma difuso (II)
Oligodendroglioma (II)
Oligoastrocitoma (II)
Astrocitoma anaplásico (III)
Oligodendroglioma anaplásico (III)
Oligoastrocitoma anaplásico (III)
GBM secundario (IV)
GBM primario adulto (IV)
GBM pediátrico (IV)
Meduloblastoma
Tumores no del SNC

Fig. 5A

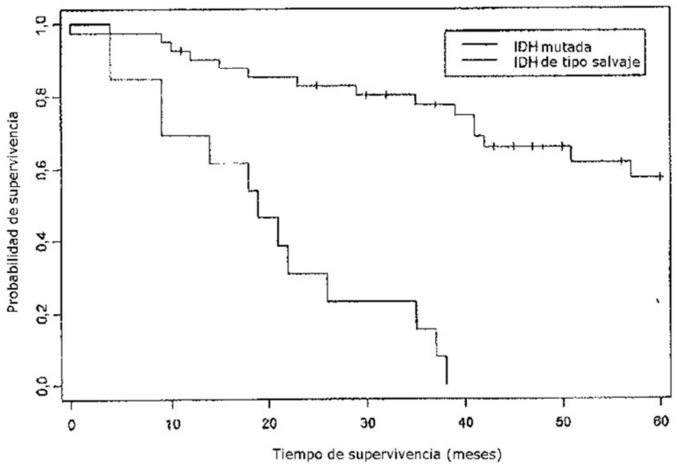

IDH mutada
IDH de tipo salvaje
Probabilidad de supervivencia
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo de supervivencia (meses)

Fig. 5B

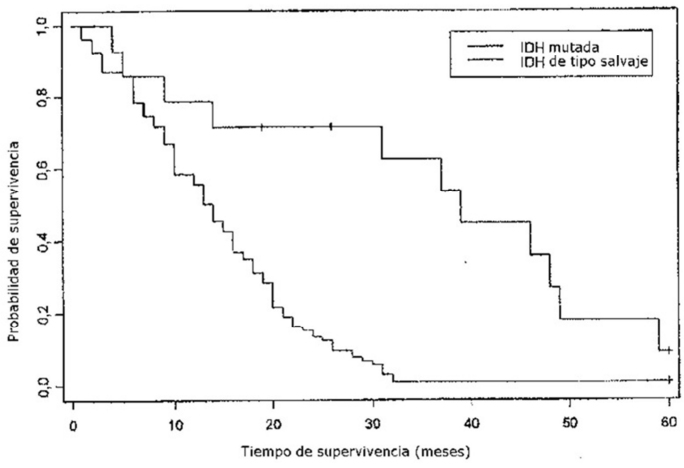
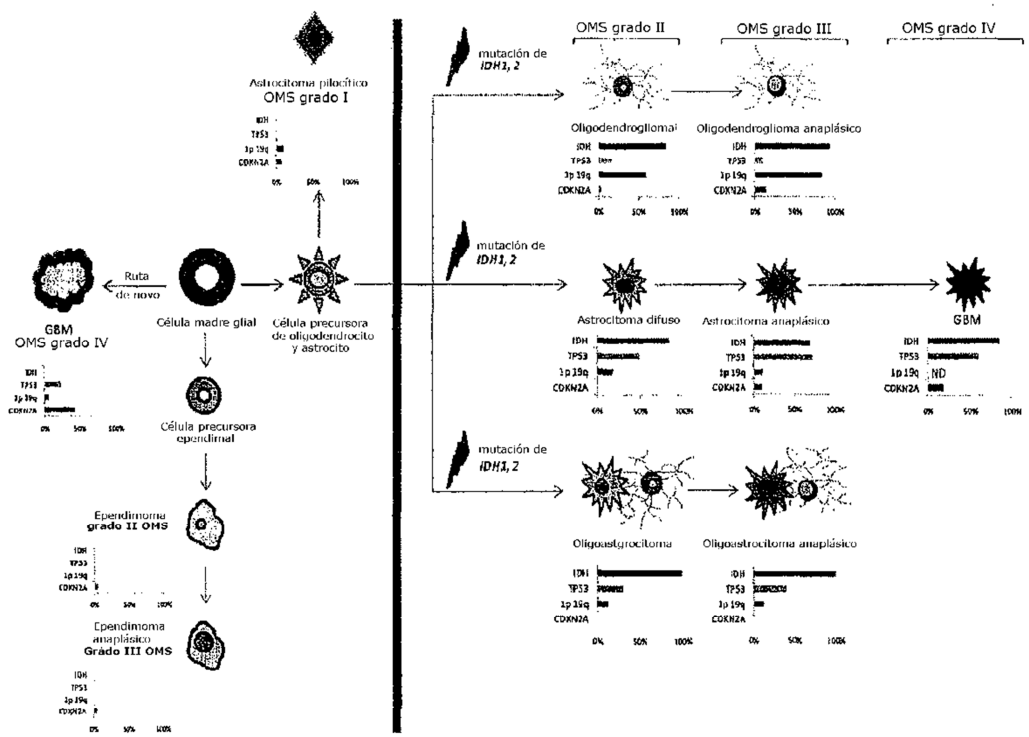

IDH mutada
IDH de tipo salvaje
Probabilidad de supervivencia
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo de supervivencia (meses)

Fig. 6



Ruta independiente de IDH

Ruta dependiente de IDH

Fig. 7

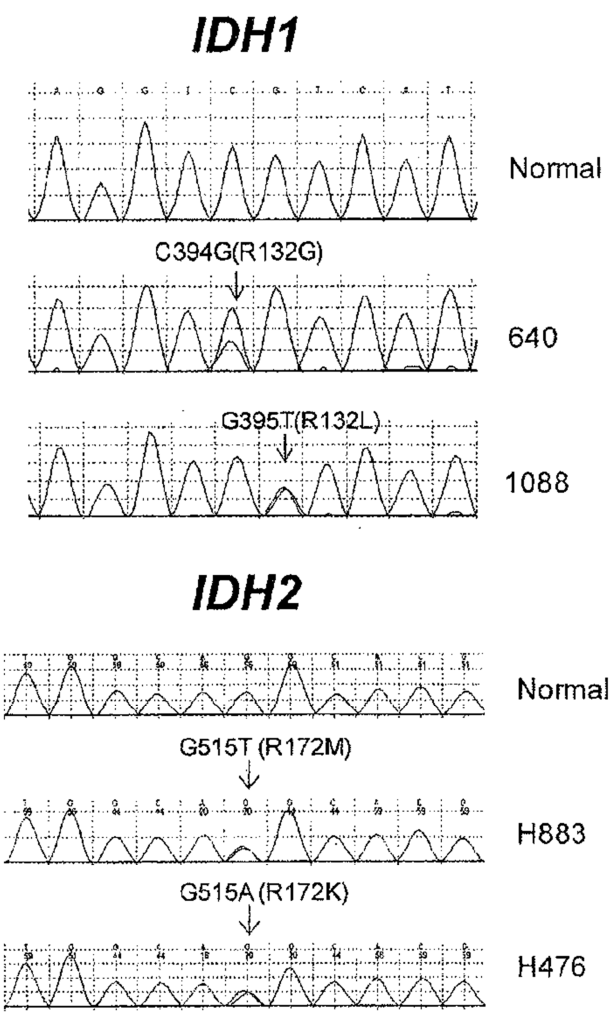

IDH1
Normal
C394G(R132G)
640
G395T(R132L)
1088
IDH2
Normal
G515T (R172M)
H883
G515A (R172K)
H476

Fig. 8

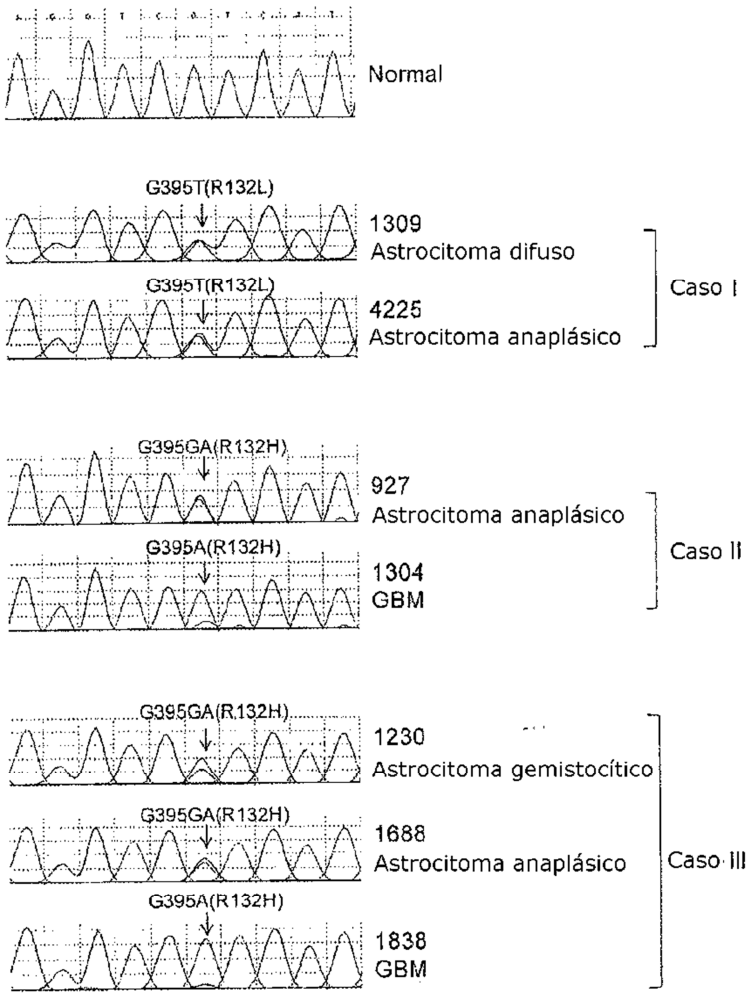

Normal
G395T(R132L)
1309
Astrocitoma difuso
G395T(R132L)
4225
Astrocitoma anaplásico
Caso I
G395GA(R132H)
927
Astrocitoma anaplásico
G395A(R132H)
1304
GBM
Caso II
G395GA(R132H)
1230
Astrocitoma gemistocítico
G395GA(R132H)
1688
Astrocitoma anaplásico
G395A(R132H)
1838
GBM
Caso III

Fig. 9A

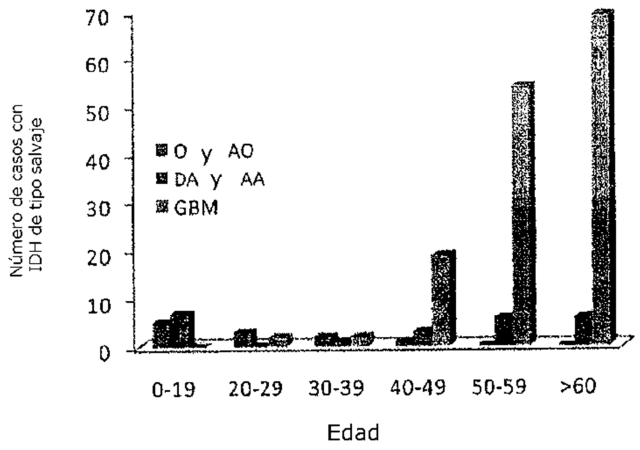

Número de casos con IDH de tipo salvaje
70
60
50
40
30
20
10
0
O y AO
DA y AA
GBM
0-19
20-29
30-39
40-49
50-59
>60
Edad

Fig. 9B

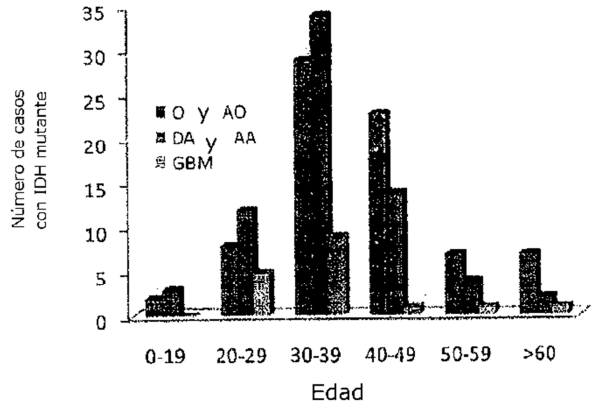

Número de casos con IDH mutante
35
30
25
20
15
10
5
0
O y AO
DA y AA
GBM
0-19
20-29
30-39
40-49
50-59
>60
Edad

Fig. 10

Tabla S3. Mutaciones somáticas identificadas en GBM en el cribado de detección

Gen	Acceso del transcrito	Tumor	Nucleotido (genómico)*	Nucleotido (ADNc)*†	Aminoácido (proteína)*‡	Tipo de mutación
A2M	NM_000014	Br9PT	g.chr12:9150431C>A	c.917C>A	p.T306N	Sentido erróneo
A4GALT	CCDS14041.1	Br08X	g.chr22:41413510G>A	c.946G>A	p.V316M	Sentido erróneo
A4GNT	CCDS3097.1	Br13X	g.chr3:139332465T>G	c.312T>G	p.A104A	Sinónima
AACS	CCDS9263.1	Br27P	g.chr12:124116625C>T	c.846C>T	p.S282S	Sinónima
ABCA10	CCDS11684.1	Br11P	g.chr17:64701274G>C	c.1596G>C	p.Q532H	Sentido erróneo
ABCA12	NM_015657	Br27P	g.chr2:215691839G>A	c.1858G>A	p.E620K	Sentido erróneo
ABCA13	NM_152701	Br27P	g.chr7:48091360C>T	c.4673C>T	p.S1558F	Sentido erróneo
ABCA4	CCDS747.1	Br27P	g.chr1:94232842C>T	c.2433C>T	p.R811R	Sinónima
ABCA4	CCDS747.1	Br14X	g.chr1:94199521G>T	c.4675G>T	p.G1559X	Sentido erróneo
ABCA5	CCDS11685.1	Br27P	g.chr17:64781713C>T	c.2746C>T	p.L916F	Sentido erróneo
ABCA7	CCDS12055.1	Br25X	g.chr19:994398C>T	c.856C>T	p.R286C	Sentido erróneo
ABCA9	CCDS11681.1	Br05X	g.chr17:64551266G>A	c.759G>A	p.T253T	Sinónima
ABCB1	CCDS5608.1	Br27P	g.chr7:86835309G>A	c.748G>A	p.A250T	Sentido erróneo
ABCB6	CCDS2436.1	Br25X	g.chr2:219902670C>T	c.1912C>T	p.R638C	Sentido erróneo
ABCC10	CCDS4896.1	Br27P	g.chr6:43525676C>T	c.4264C>T	p.L1422L	Sinónima
ABCC11	CCDS10732.1	Br27P	g.chr16:46796828C>T	c.1802C>T	p.A601V	Sentido erróneo
ABCC3	NM_003786	Br14X	g.chr17:46123485G>T	c.4513G>T	p.D1505Y	Sentido erróneo
ABCC5	NM_005688	Br04X	g.chr3:185178955C>T	c.1294C>T	p.Q432X	De finalización
ABCD2	CCDS8734.1	Br25X	g.chr12:38266275C>A	c.1738C>A	p.L580M	Sentido erróneo
ABCF2	CCDS5922.1	Br27P	g.chr7:150349640C>T	c.1707C>T	p.V569V	Sinónima
ABCG2	CCDS3628.1	Br27P	g.chr4:89400087G>A	c.568G>A	p.E190K	Sentido erróneo
ABHD3	NM_138340	Br27P	g.chr18:17498163C>T	IVS4-4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ABHD4	CCDS9572.1	Br10P	g.chr14:22148578C>T	c.861C>T	p.Y287Y	Sinónima
ABHD7	CCDS736.1	Br27P	g.chr1:92230203G>A	c.824G>A	p.S275N	Sentido erróneo
ABL2	NM_007314	Br15X	g.chr1:175815771C>T	c.1460C>T	p.P487L	Sentido erróneo
ABTB2	CCDS7890.1	Br26X	g.chr11:34132451C>A	c.2259C>A	p.C753X	De finalización
ACAD9	CCDS3053.1	Br27P	g.chr3:130110513G>A	IVS13-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ACADS	CCDS9207.1	Br15X	g.chr12:119639932G>A	c.1200G>A	p.L400L	Sinónima
ACADS	CCDS9207.1	Br11P	g.chr12:119637983C>T	c.465C>T	p.S155S	Sinónima
ACADSB	CCDS7634.1	Br14X	g.chr10:124800607T>G (homocigótico)	c.1043T>G	p.L348X	Sinónima
ACAT2	CCDS5268.1	Br27P	g.chr6:160160062G>A	c.481G>A	p.G161S	Sentido erróneo
ACCN1	CCDS11276.1	Br27P	g.chr17:28375101C>T	c.1240C>T	p.P414S	Sentido erróneo
ACCN3	CCDS5914.1	Br27P	g.chr7:150185508C>T	c.829C>T	p.P277S	Sentido erróneo
ACF	CCDS7241.1	Br27P	g.chr10:52245937G>A	c.976G>A	p.E326K	Sentido erróneo
ACLY	CCDS11412.1	Br29P	g.chr17:37302840T>G	c.1573T>G	p.S525A	Sentido erróneo
ACOX3	CCDS3401.1	Br27P	g.chr4:85361933G>A	c.127G>A	p.G43S	Sentido erróneo
ACP5	CCDS12265.1	Br27P	g.chr19:11549031G>A	c.102G>A	p.W34X	Sentido erróneo
ACRBP	CCDS8554.1	Br14X	g.chr12:6619514C>T	c.1398C>T	p.S466S	Sinónima
ACTG1	CCDS11782.1	Br15X	g.chr17:77092864C>T	c.747C>T	p.T249T	Sinónima
ACTN1	CCDS9792.1	Br27P	g.chr14:68446506C>T	c.434C>T	p.S145L	Sentido erróneo
ACTR10	NM_018477	Br27P	g.chr14:57739326G>A	c.78G>A	p.K26K	Sinónima
ACTR1A	CCDS7536.1	Br27P	g.chr10:104230676G>A	c.1065G>A	p.K355K	Sinónima
ACTR8	CCDS2875.1	Br27P	g.chr3:53881563C>T	c.1190C>T	p.T397I	Sentido erróneo
ACTRT1	CCDS14611.1	Br03x	g.chrX:126911559G>A (homocigótico)	c.162G>A	p.K54K	Sinónima

Fig. 10

ACTRT1	CCDS14611.1	Br15X	g.chrX:126910589A>T (homocigótico)	UTR+1A>T	3'UTR	3'UTR
ADAM12	CCDS7653.1	Br27P	g.chr10:127796641G>A	c.568G>A	p.A190T	Sentido erróneo
ADAM15	CCDS1084.1	Br27P	g.chr1:151842802G>A	c.1214G>A	p.G405E	Sentido erróneo
ADAM18	CCDS6113.1	Br13X	g.chr8:39644808T>C	c.1461T>C	p.T487T	Sinónima
ADAM18	CCDS6113.1	Br03X	g.chr8:39656829C>T	c.1748C>T	p.T583I	Sentido erróneo
ADAM28	NM_014265	Br26X	g.chr8:24240084C>T	c.963C>T	p.G321G	Sinónima
ADAM29	CCDS53823.1	Br07X	g.chr4:176272525T>C	c.1119T>C	p.D373D	Sinónima
ADAM29	CCDS53823.1	Br07x	g.chr4:176273643C>T (homocigótico)	c.2237C>T	p.T746M	Sentido erróneo
ADAMTS1	NM_006988	Br27P	g.chr21:27132153C>T	c.2520C>T	p.Y840Y	Sinónima
ADAMTS13	CCDS6970.1	Br27P	g.chr9:133337114G>A	c.2009G>A	p.R670H	Sentido erróneo
ADAMTS13	CCDS6970.1	Br27P	g.chr9:133349273G>A	c.3227G>A	p.W1076X	De finalización
ADAMTS17	CCDS10383.1	Br20P	g.chr15:98512929A>G	c.1301A>G	p.D434G	Sentido erróneo
ADAMTS20	NM_175851	Br27P	g.chr12:42134010T>C	c.1727T>C	p.I576T	Sentido erróneo
ADAMTS20	NM_175851	Br27P	g.chr12:42132735C>T	c.1791C>T	p.G597G	Sinónima
ADAMTS4	CCDS1223.1	Br17X	g.chr1:157974131G>A	c.2384G>A	p.R795H	Sentido erróneo
ADAMTS8	NM_007037	Br27P	g.chr11:129783713C>T	c.1955C>T	p.T652I	Sentido erróneo
ADAR	CCDS1071.1	Br27P	g.chr1:151373693C>T	c.3000C>T	p.L1000L	Sinónima
ADARB2	CCDS7058.1	Br15X	g.chr10:13953350G>A (homocigótico)	c.965G>A	p.R322H	Sentido erróneo
ADCY1	NM_021116	Br27P	g.chr7:45498885C>T	c.2158C>T	p.P720S	Sentido erróneo
ADCY8	CCDS6363.1	Br27P	g.chr8:131966156C>T	c.1945C>T	p.L649L	Sinónima
ADRBK2	CCDS13832.1	Br27P	g.chr22:24410762G>A	c.1010G>A	p.G337D	Sentido erróneo
AGC1	NM_001135	Br27P	g.chr15:87199676G>A	c.2856G>A	p.G952G	Sinónima
AGL	CCDS759.1	Br27P	g.chr1:100055259G>A	c.1465G>A	p.D489N	Sentido erróneo
AGPAT1	CCDS4744.1	Br27P	g.chr6:32247183C>T	c.69C>T	p.P23P	Sinónima
AGPS	CCDS2275.1	Br27P	g.chr2:178189966G>A	IVS14+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
AGRN	NM_198576	Br15X	g.chr1:1025272G>C	c.4811G>C	p.R1604P	Sentido erróneo
AGRN	NM_198576	Br27P	g.chr1:1030124C>T	IVS35-3C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
AHDC1	NM_001029882	Br27P	g.chr1:27561935C>T	c.834C>T	p.P278P	Sinónima
AHI1	NM_017651	Br27P	g.chr6:135811225C>T	c.1522C>T	p.P508S	Sentido erróneo
AIM1L	NM_017977	Br17X	g.chr1:26356608C>T	c.683C>T	p.S228L	Sentido erróneo
AIM1L	NM_017977	Br23X	g.chr1:26356352G>A	c.939G>A	p.P313P	Sinónima
AKAP11	CCDS9383.1	Br27P	g.chr13:41775774G>A	c.4892G>A	p.R1631K	Sentido erróneo
AKAP13	NM_007200	Br27P	g.chr15:83924931C>T	c.2628C>T	p.A876A	Sinónima
AKAP13	NM_007200	Br07X	g.chr15:84052299C>T	c.5510C>T	p.S1837F	Sentido erróneo
AKAP13	NM_007200	Br17X	g.chr15:84085604G>A	c.7932G>A	p.K2644K	Sinónima
AKAP4	CCDS14329.1	Br27P	g.chrX:49660730C>T	c.1670C>T	p.T557I	Sentido erróneo
AKAP4	CCDS14329.1	Br27P	g.chrX:49661935C>T	c.465C>T	p.C155C	Sinónima
AKAP9	CCDS5622.1	Br27P	g.chr7:91318999G>A	c.5189G>A	p.R1730K	Sentido erróneo
AKNA	CCDS6805.1	Br05X	g.chr9:114209494G>A	c.1811G>A	p.S537S	Sinónima
AKNA	CCDS6805.1	Br27P	g.chr9:114198755G>A	c.2788G>A	p.E930K	Sentido erróneo
AKR7A2	CCDS194.1	Br27P	g.chr1:19377861C>T	c.875C>T	p.T292I	Sentido erróneo
ALDH18A1	CCDS7443.1	Br27P	g.chr10:97356610C>T	c.2287C>T	p.L763L	Sinónima
ALDH1A2	CCDS10163.1	Br27P	g.chr15:56093392G>A	c.319G>A	p.D107N	Sentido erróneo
ALDH1L1	CCDS3034.1	Br27P	g.chr3:127352019C>T	c.912C>T	p.N304N	Sinónima
ALDH2	CCDS9155.1	Br27P	g.chr12:110700429G>A	IVS10-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ALLC	NM_018436	Br07X	g.chr2:3243411C>T	c.1065C>T	p.D355D	Sinónima
ALOX12	CCDS11084.1	Br27P	g.chr17:6840996C>T	c.263C>T	p.A88V	Sentido erróneo
ALOXE3	CCDS11130.1	Br27P	g.chr17:7940771delC	c.2035delC	fs	INDEL
ALPI	CCDS2492.1	Br15X	g.chr2:233148489C>T	c.1049C>T	p.A350V	Sentido erróneo
ALPK2	CCDS11966.1	Br16X	g.chr18:54397977G>A	c.300G>A	p.T100T	Sinónima

Fig. 10

ALPK2	CCDS11966.1	Br27P	g.chr18:54300218C>T	c.5619C>T	p.T1873T	Sinónima
ALPK3	CCDS10333.1	Br26X	g.chr15:83204060G>A	c.4621G>A	p.V1541I	Sentido erróneo
ALPL	CCDS217.1	Br27P	g.chr1:21649283C>T	c.1411C>T	p.L471L	Sinónima
ALPL	CCDS217.1	Br27P	g.chr1:21634962C>T	c.351C>T	p.Y117Y	Sinónima
ALS2CL	CCDS2743.1	Br27P	g.chr3:46693184G>A	c.1980G>A	p.E660E	Sinónima
ALS2CL	CCDS2743.1	Br27P	g.chr3:46703608C>T	c.403C>T	p.Q135X	Nonsense
ALS2CR12	CCDS2346.1	Br27P	g.chr2:201997816G>A	c.811G>A	p.G271R	Sentido erróneo
AMACO	CCDS7569.1	Br15X	g.chr10:116036087G>A (homocigótico)	c.1397G>A	p.R466H	Sentido erróneo
AMID	CCDS7297.1	Br27P	g.chr10:71544885C>T	IVS6-3C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ANK2	CCDS3702.1	Br27P	g.chr4:114632930C>T	c.5552C>T	p.T1851I	Sentido erróneo
ANK2	CCDS3702.1	Br27P	g.chr4:114515860C>T	c.597C>T	p.A199A	Sinónima
ANK3	CCDS7258.1	Br17X	g.chr10:61538664C>T (homocigótico)	c.3103C>T	p.P1035S	Sentido erróneo
ANKMY1	CCDS2536.1	Br27P	g.chr2:241171315G>A	c.1972G>A	p.G658S	Sentido erróneo
ANKRD10	CCDS9520.1	Br27P	g.chr13:110343498A>G	c.569A>G	p.N190S	Sentido erróneo
ANKRD11	NM_013275	Br27P	g.chr16:87874161C>T	c.6290C>T	p.P2097L	Sentido erróneo
ANKRD12	CCDS11843.1	Br27P	g.chr18:9246519G>A	c.3254G>A	p.S1085N	Sentido erróneo
ANKRD15	CCDS6441.1	Br27P	g.chr9:701831G>A	c.591G>A	p.E197E	Sinónima
ANKRD28	NM_015199	Br9PT	g.chr3:15753569A>C	c.437A>C	p.H146P	Sentido erróneo
ANP32D	NM_012404	Br27P	g.chr12:47152930C>T	c.216C>T	p.S72S	Sinónima
AP3B1	CCDS4041.1	Br27P	g.chr5:77507409G>A	c.1050G>A	p.Q350Q	Sinónima
APG7L	CCDS2605.1	Br27P	g.chr3:11329895G>A	IVS5+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
API5	NM_006595	Br27P	g.chr11:43306005G>A	IVS8+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
APOB	CCDS1703.1	Br27P	g.chr2:21162905T>C	c.17751>C	p.F592S	Sentido erróneo
APOB	CCDS1703.1	Br08X	g.chr2:21146371A>G	c.5021A>G	p.E1674G	Sentido erróneo
APOB	CCDS1703.1	Br07X	g.chr2:21142588G>A	c.8404G>A	p.E2802K	Sentido erróneo
APOBEC3G	CCDS13984.1	Br27P	g.chr22:37802017G>A	c.508G>A	p.E170K	Sentido erróneo
APRG1	NM_178339	Br05X	g.chr3:37433846G>A	c.85G>A	p.A29T	Sentido erróneo
AQP10	CCDS1065.1	Br27P	g.chr1:151108533G>A	c.235G>A	p.A79T	Sentido erróneo
AR	CCDS14387.1	Br12P	g.chrX:66720414C>T	c.2247C>T	p.A749A	Sinónima
ARD1B	ENST00000286794	Br04X	g.chr4:80603788G>A	c.561G>A	p.G187G	Sinónima
ARHGAP4	CCDS14736.1	Br27P	g.chrX:152708075C>T	c.102C>T	p.C34C	Sinónima
ARHGAP5	NM_001173	Br27P	g.chr14:31632997C>T	c.3371C>T	p.S1124L	Sentido erróneo
ARHGAP8	CCDS14058.1	Br27P	g.chr22:43451484G>A	c.596G>A	p.R199H	Sentido erróneo
ARHGDIG	CCDS10404.1	Br27P	g.chr16:2724775>A	c.424G>A	p.E142K	Sentido erróneo
ARHGEF9	NM_015185	Br27P	g.chrX:62646878A>C	IVS9+3A>C	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ARID1A	CCDS285.1	Br27P	g.chr1:26740387G>A	c.12411G>A	p.G414E	Sentido erróneo
ARID1A	CCDS285.1	Br27P	g.chr1:26707082C>T	c.46C>T	p.P16S	Sentido erróneo
ARL1	NM_001177	Br14X	g.chr12:100292678C>T	c.482C>T	p.T161I	Sentido erróneo
ARNT2	NM_014862	Br15X	g.chr15:78659938C>A	c.1745C>A	p.P582Q	Sentido erróneo
ARNT2	NM_014862	Br11P	g.chr15:78549732A>G	c.313A>G	p.I105V	Sentido erróneo
ARP10	CCDS13985.1	Br03x	g.chr22:37821842C>T	c.251C>T	p.P84L	Sentido erróneo
ARSE	CCDS14122.1	Br9PT	g.chrX:2871804_2871802delACA	UTR-2_1delACA	Desconocido	INDEL
ASB4	CCDS5541.1	Br27P	g.chr7:94801932C>T	c.644C>T	p.A215V	Sentido erróneo
ASCL4	NM_203436	Br27P	g.chr12:106671712C>T	c.250C>T	p.R84W	Sentido erróneo
ASCL5	ENST00000344317	Br27P	g.chr1:197816276C>T	c.26C>T	p.S9F	Sentido erróneo
ASGR1	CCDS11089.1	Br27P	g.chr17:7017734G>A	c.844G>A	p.D282N	Sentido erróneo
ASH1L	CCDS1113.1	Br15X	g.chr1:152262607G>C	c.3127G>C	p.G1043R	Sentido erróneo
ASIP	CCDS13232.1	Br07X	g.chr20:32320560G>A	c.325G>A	p.D109N	Sentido erróneo
ASTN	CCDS1319.1	Br9PT	g.chr1:173733563G>A	c.551G>A	p.R184H	Sentido erróneo
ASTN	CCDS1319.1	Br04X	g.chr1:173733513A>G	c.601A>G	p.I201V	Sentido erróneo

Fig. 10

ATAD2B	ENST00000295142	Br27P	g.chr2:24061283C>T	c.9C>T	p.N3N	Sinónima
ATP10B	ENST00000327245	Br03X	g.chr5:159958513T>A	c.3406T>A	p.F1136I	Sentido erróneo
ATP12A	NM_001676	Br27P	g.chr13:241708386C>T	c.1555C>T	p.L519F	Sentido erróneo
ATP12A	NM_001676	Br13X	g.chr13:241786566C>G	c.2134C>G	p.Q712E	Sentido erróneo
ATP13A1	NM_020410	Br27P	g.chr19:19626975G>A	c.1254G>A	p.G418G	Sinónima
ATP13A2	CCDS175.1	Br27P	g.chr1:17060192C>T	c.2693C>T	p.A898V	Sentido erróneo
ATP1A2	CCDS1196.1	Br27P	g.chr1:159918456G>A	c.2275G>A	p.V759M	Sentido erróneo
ATP2A1	CCDS10643.1	Br27P	g.chr16:28820696C>T	c.2112C>T	p.G704G	Sinónima
ATP2A3	CCDS11041.1	Br9PT	g.chr17:3787662C>T	c.2118C>T	p.N706N	Sinónima
ATP2B1	CCDS8035.1	Br12P	g.chr12:88531401T>A	c.502T>A	p.L168I	Sentido erróneo
ATP2B2	CCDS2601.1	Br27P	g.chr3:10392328G>A	c.1067G>A	p.G356D	Sentido erróneo
ATP6V1G3	CCDS1396.1	Br26X	g.chr1:195237514A>T	IVS1-3A>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ATP7B	NM_000053	Br27P	g.chr13:51407782G>A	c.4072G>A	p.A1358T	Sentido erróneo
ATP8A1	CCDS3466.1	Br27P	g.chr4:42421311G>A	c.1022G>A	p.G341E	Sentido erróneo
ATP8B1	CCDS11965.1	Br27P	g.chr18:53503330C>T	c.1445C>T	p.A482V	Sentido erróneo
ATP8B1	CCDS11965.1	Br16X	g.chr18:53512891C>A	c.950C>A	p.T317N	Sentido erróneo
ATRNL1	CCDS7592.1	Br27P	g.chr10:117476771G>A	c.3819G>A	p.Q1273Q	Sinónima
ATXN1	NM_000332	Br27P	g.chr6:16436254G>A	c.267G>A	p.P89P	Sinónima
AUTS2	CCDS5539.1	Br27P	g.chr7:69699955C>T	c.3142C>T	p.P1048S	Sentido erróneo
AXIN2	CCDS11662.1	Br27P	g.chr17:60962242C>T	c.2201C>T	p.A734V	Sentido erróneo
AZI1	NM_001009811	Br27P	g.chr17:76790689G>A	c.734G>A	p.G245E	Sentido erróneo
B3Gn-T6	NM_138706	Br27P	g.chr11:76429072C>T	c.829C>T	p.P277S	Sentido erróneo
BAD	CCDS8065.1	Br27P	g.chr11:63795668C>T	c.371C>T	p.S124F	Sentido erróneo
BAI2	CCDS346.1	Br25X	g.chr1:318656000C>T	c.4238C>T	p.P1413L	Sentido erróneo
BAMBI	CCDS7162.1	Br06X	g.chr10:29011167dupA	c.614dupA	fs	INDEL
BAT2D1	CCDS1296.1	Br27P	g.chr1:168241275G>A	c.3006G>A	p.R1002R	Sinónima
BAZ1A	CCDS9651.1	Br27P	g.chr14:34333728G>A	c.1341G>A	p.E447E	Sinónima
BCAR3	CCDS745.1	Br17X	g.chr1:93760355C>T	c.1210C>T	p.P404S	Sentido erróneo
BCL2L1	CCDS13188.1	Br27P	g.chr20:29717517G>A	c.409G>A	p.A137T	Sentido erróneo
BCL2L12	CCDS12776.1	Br27P	g.chr19:54865490C>T	c.887C>T	p.T296I	Sentido erróneo
BCL2L2	CCDS9591.1	Br9PT	g.chr14:22847208A>G	c.392A>G	p.E131G	Sentido erróneo
BCL6	CCDS3289.1	Br27P	g.chr3:188930420G>A	c.475G>A	p.G159S	Sentido erróneo
BCOR	CCDS14250.1	Br08X	g.chrX:39670947C>T	c.4537C>T	p.R1513X	Nonsense
BFSP1	CCDS13126.1	Br27P	g.chr20:17423130G>A	c.1587G>A	p.Q529Q	Sinónima
BIN1	CCDS2137.1	Br07X	g.chr2:127524280C>G	c.1204C>G	p.L402V	Sentido erróneo
BIN1	CCDS2137.1	Br27P	g.chr2:127537450G>A	c.608G>A	p.R203H	Sentido erróneo
BIRC1	CCDS4009.1	Br26X	g.chr5:70344085C>T	c.414C>T	p.Y138Y	Sinónima
BIRC6	NM_016252	Br27P	g.chr2:32555957G>A	c.28811G>A	p.E961K	Sentido erróneo
BMP3	CCDS3588.1	Br08X	g.chr4:82324498C>G	c.744C>G	p.A248A	Sinónima
BMPER	CCDS5442.1	Br17X	g.chr7:33965986C>T	c.1919C>T	p.P640L	Sentido erróneo
BNC2	CCDS6482.1	Br27P	g.chr9:16572987G>A	c.193G>A	p.A65T	Sentido erróneo
BOC	CCDS2971.1	Br27P	g.chr3:114474608C>T	c.964C>T	p.P322S	Sentido erróneo
BPY2IP1	NM_018174	Br08X	g.chr19:17698128G>A	c.935G>A	p.R312H	Sentido erróneo
BRAF	CCDS5863.1	Br27P	g.chr7:139953397C>T	c.929C>T	p.T310I	Sentido erróneo
BRF1	CCDS10001.1	Br20P	g.chr14:104756379G>A	IVS14+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
BRF44L	CCDS5293.1	Br27P	g.chr6:166749339G>A	c.319G>A	p.A107T	Sentido erróneo
BRPF1	CCDS2575.1	Br27P	g.chr3:9760305C>T	c.2337C>T	p.H779H	Sinónima
BSN	CCDS2800.1	Br27P	g.chr3:49673702C>T	c.9420C>T	p.A3140A	Sinónima
BST1	CCDS3416.1	Br04X	g.chr4:15409723A>C	c.943A>C	p.R315R	Sinónima
BTAF1	CCDS7419.1	Br27P	g.chr10:93776485G>A	c.5232G>A	p.G1744G	Sinónima

Fig. 10

BTBD1	CCDS10322.1	Br27P	g.chr15:81489869G>A	c.978G>A	p.R326R	Sinónima
BTBD3	CCDS13113.1	Br27P	g.chr20:11851652G>A	c.907G>A	p.A303T	Sentido erróneo
BTC	CCDS3566.1	Br27P	g.chr4:76033011G>A	c.379G>A	p.V127I	Sentido erróneo
BTK	CCDS14482.1	Br27P	g.chrX:100417280C>T	c.1471C>T	p.H491Y	Sentido erróneo
BTNL2	CCDS4749.1	Br27P	g.chr6:32471943G>A	c.928G>A	p.G310E	Sentido erróneo
BTNL9	CCDS4460.1	Br07X	g.chr5:180407717G>A (homocigótico)	c.294G>A	p.P98P	Sinónima
BUCS1	CCDS10587.1	Br27P	g.chr16:20609893G>A	c.119G>A	p.W40X	Sentido erróneo
C10orf18	ENST00000263123	Br05X	g.chr10:5843371G>A	c.3784G>A	p.E1262K	Sentido erróneo
C10orf26	CCDS7540.1	Br27P	g.chr10:104562539C>T	c.493C>T	p.P164S	Sentido erróneo
C10orf33	CCDS7474.1	Br27P	g.chr10:100133609G>T	c.1682G>T	p.G561V	Sentido erróneo
C10orf47	CCDS7085.1	Br04X	g.chr10:11948752G>T	c.355G>T	p.E119X	De finalización
C10orf64	ENST00000265453	Br14X	g.chr10:49710728C>T (homocigótico)	c.889C>T	p.R297W	Sentido erróneo
C10orf71	ENST00000323868	Br27P	g.chr10:50203424G>A	c.215G>A	p.S72N	Sentido erróneo
C10orf80	NM_001008723	Br27P	g.chr10:106118299G>A	c.921G>A	p.L307L	Sinónima
C10orf81	CCDS7583.1	Br27P	g.chr10:115516387C>T	c.144C>T	p.I48I	Sinónima
C11orf11	NM_006133	Br27P	g.chr11:61264574G>A	c.1917G>A	p.E639E	Sinónima
C11ORF4	CCDS8066.1	Br27P	g.chr11:63812220G>A	c.741G>A	p.R247R	Sinónima
C12orf11	CCDS8708.1	Br27P	g.chr12:26955452C>T	c.1871C>T	p.P624L	Sentido erróneo
C12orf42	NM_198521	Br27P	g.chr12:102297915C>T	c.84C>T	p.S28S	Sinónima
C14orf115	CCDS9830.1	Br9PT	g.chr14:73894110G>A	c.871G>A	p.V291I	Sentido erróneo
C14orf131	NM_018335	Br27P	g.chr14:101878133C>T	c.1151C>T	p.S384F	Sentido erróneo
C14orf133	CCDS9862.1	Br26X	g.chr14:76965843G>C	c.1200G>C	p.K400N	Sentido erróneo
C14orf145	NM_152446	Br26X	g.chr14:80398895C>T	c.721C>T	p.R241C	Sentido erróneo
C14orf155	CCDS9679.1	Br17X	g.chr14:44045852G>A	c.89G>A	p.R30H	Sentido erróneo
C14orf159	NM_024962	Br27P	g.chr14:90725215C>T	c.1128C>T	p.D376D	Sinónima
C14orf159	NM_024952	Br27P	g.chr14:90735956C>T	c.1383C>T	p.D461D	Sinónima
C14orf31	CCDS9704.1	Br02X	g.chr14:51264389C>T	c.1737C>T	p.C579C	Sinónima
C14orf43	CCDS9819.1	Br05X	g.chr14:73276371C>T	c.94C>T	p.L32L	Sinónima
C14orf49	CCDS9935.1	Br27P	g.chr14:94991706G>A	c.898G>A	p.G300R	Sentido erróneo
C15orf2	CCDS10015.1	Br23X	g.chr15:22472605G>A	c.498G>A	p.P166P	Sinónima
C15orf42	ENST00000268138	Br17X	g.chr15:87920393T>C	c.575T>C	p.L192S	Sentido erróneo
C15orf42	ENST00000268138	Br27P	g.chr15:87920406G>A	c.585G>A	p.K195K	Sinónima
C16orf9	CCDS10402.1	Br11P	g.chr16:2548437G>A	c.1474G>A	p.A492T	Sentido erróneo
C17orf27	NM_020914	Br27P	g.chr17:75961478G>A	c.7079G>A	p.R2360Q	Sentido erróneo
C17orf31	CCDS11016.1	Br27P	g.chr17:2086668C>T	c.2737C>T	p.P913S	Sentido erróneo
C17orf31	CCDS11016.1	Br27P	g.chr17:21499810C>T	c.816C>T	p.G272G	Sinónima
C18orf25	NM_001008239	Br07X	g.chr18:42087709C>T	c.764C>T	p.A255V	Sentido erróneo
C18orf4	CCDS11995.1	Br25X	g.chr18:63330753C>G	c.2103C>G	p.S701R	Sentido erróneo
C19orf29	ENST00000221899	Br04X	g.chr19:35699020G>C	c.929G>C	p.R310P	Sentido erróneo
C1orf147	NM_001025592	Br27P	g.chr1:203059417C>T	c.29C>T	p.S10F	Sentido erróneo
C1orf151	NM_001032363	Br27P	g.chr1:196953013C>T	c.140C>T	p.S47F	Sentido erróneo
C1orf16	CCDS1355.1	Br15X	g.chr1:180234495G>A	c.1034G>A	p.C345Y	Sentido erróneo
C1orf173	NM_001002912	Br27P	g.chr1:74750303G>A	c.3112G>A	p.A1038T	Sentido erróneo
C1orf84	NM_015284	Br27P	g.chr1:43582385C>T	c.6666C>T	p.Y2222Y	Sinónima
C1orf84	NM_015284	Br27P	g.chr1:43577029T>A	IVS39-3T>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
C1QDC1	CCDS8720.1	Br27P	g.chr12:30754328G>A	c.3009G>A	p.K1003K	Sinónima
C20orf10	CCDS13352.1	Br27P	g.chr20:43435985G>A	c.849G>A	p.W283X	De finalización
C20orf102	CCDS13299.1	Br27P	g.chr20:35965280C>T	c.114C>T	p.S38S	Sinónima
C20orf114	CCDS13218.1	Br27P	g.chr20:31355429C>T	c.1146C>T	p.A382V	Sentido erróneo
C20orf114	CCDS13218.1	Br27P	g.chr20:31355490C>T	c.1206C>T	p.I402I	Sinónima

Fig. 10

C20orf23	CCDS13122.1	Br27P	g.chr20:16307605G>A	c.3042G>A	p.R1014R	Sinónima
C20orf78	ENST00000278779	Br08X	g.chr20:18753915delA	c.111delA	fs	INDEL
C21orf29	CCDS13712.1	Br17X	g.chr21:44771612C>T	c.1140C>T	p.I380I	Sinónima
C21orf29	CCDS13712.1	Br9PT	g.chr21:44748134T>A	c.1813T>A	p.S605T	Sentido erróneo
C21orf29	CCDS13712.1	Br05X	g.chr21:44772876C>T	c.809C>T	p.T270M	Sentido erróneo
C21orf5	CCDS13643.1	Br29P	g.chr21:36508719A>T	c.1124A>T	p.E375V	Sentido erróneo
C21orf69	NM_058189	Br27P	g.chr21:45178476C>T	c.51C>T	p.A17A	Sinónima
C2orf17	CCDS2434.1	Br02X	g.chr2:219872581C>T	c.1357C>T	p.L453F	Sentido erróneo
C2orf29	CCDS2050.1	Br27P	g.chr2:101332505G>A	c.649G>A	p.D217N	Sentido erróneo
C2orf3	CCDS1961.1	Br27P	g.chr2:75845376G>A	c.322G>A	p.E108K	Sentido erróneo
C3orf14	CCDS2896.1	Br27P	g.chr3:62292081C>T	c.219C>T	p.H73H	Sinónima
C4orf7	CCDS3537.1	Br03X	g.chr4:71277680A>T	c.9A>T	p.K3N	Sentido erróneo
C5AR1	NM_001736	Br9PT	g.chr19:52515442G>A	c.568G>A	p.V190M	Sentido erróneo
C6	CCDS3936.1	Br27P	g.chr5:41189823C>T	c.2136C>T	p.V712V	Sinónima
C6	CCDS3936.1	Br13X	g.chr5:41189744G>T	c.2215G>T	p.A739S	Sentido erróneo
C6orf103	ENST00000326929	Br9PT	g.chr6:147063896T>C	c.1704T>C	p.S568S	Sinónima
C6orf150	CCDS4978.1	Br27P	g.chr6:74191797G>A	c.1443G>A	p.E481E	Sinónima
C6orf163	NM_001010868	Br27P	g.chr6:88131789C>T	c.566C>T	p.P190S	Sentido erróneo
C6orf165	CCDS5009.1	Br27P	g.chr6:88180261G>A	c.207G>A	p.R69R	Sinónima
C6orf168	NM_032511	Br27P	g.chr6:99878221C>T	c.643C>T	p.R215W	Sentido erróneo
C6orf170	NM_152730	Br04X	g.chr6:121680381C>T (homocigótico)	c.454C>T	p.R152C	Sentido erróneo
C6orf170	NM_152730	Br04X	g.chr6:121680365C>T (homocigótico)	c.470C>T	p.S157F	Sentido erróneo
C8orf21	NM_001003693	Br27P	g.chr6:31786174G>A	c.869G>A	p.G290D	Sentido erróneo
C6orf213	NM_001010852	Br27P	g.chr6:123373937C>T	c.498C>T	p.N166N	Sinónima
C6orf29	CCDS4724.1	Br27P	g.chr6:31940771G>A	c.1832G>A	p.G611D	Sentido erróneo
C6orf4	CCDS5092.1	Br27P	g.chr6:111987373G>A	c.1653G>A	p.R551R	Sinónima
C6orf68	CCDS5118.1	Br27P	g.chr6:118103684G>A	c.158G>A	p.G53D	Sentido erróneo
C7orf16	CCDS5436.1	Br20P	g.chr7:31508388G>A	c.1448G>A	p.V50I	Sentido erróneo
C8A	CCDS606.1	Br03X	g.chr1:57090167G>A	c.1451G>A	p.R484H	Sentido erróneo
C8B	NM_000066	Br27P	g.chr1:57107246C>T	c.1628C>T	p.P543L	Sentido erróneo
C8B	NM_000066	Br27P	g.chr1:57137786C>T	c.177C>T	p.T59T	Sinónima
C8orf77	NM_001039382	Br29P	g.chr8:146199285_146199288delGAAG	c.109_112delGAAG	fs	INDEL
C8ORFK23	NM_001039112	Br9PT	g.chr8:125037438A>C	c.19A>C	p.K7Q	Sentido erróneo
C9orf126	NM_173690	Br07x	g.chr9:124813204G>A (homocigótico)	c.1742G>A	p.R581Q	Sentido erróneo
C9orf19	CCDS6588.1	Br27P	g.chr9:36152520C>T	UTR+1C>T	3'UTR	3'UTR
C9orf5	NM_032012	Br04X	g.chr9:108878134C>T	c.2306C>T	p.T769I	Sentido erróneo
C9orf50	NM_199350	Br27P	g.chr8:129462058G>A	c.350G>A	p.R117K	Sentido erróneo
CA2	CCDS6239.1	Br15X	g.chr8:86564771A>C	c.53A>C	p.K18T	Sentido erróneo
CAB39	CCDS2478.1	Br27P	g.chr2:231450239G>A	c.18G>A	p.G6G	Sinónima
CABIN1	CCDS13823.1	Br27P	g.chr22:22785070C>T	c.1903C>T	p.L635L	Sinónima
CABP1	CCDS9204.1	Br27P	g.chr12:119561719G>A	c.456G>A	p.G152G	Sinónima
CACNA1A	NM_000068	Br15X	g.chr19:13184518C>T	c.5980C>T	p.P1994S	Sentido erróneo
CACNA1C	NM_000719	Br17X	g.chr12:2094747C>A	c.146C>A	p.A49D	Sentido erróneo
CACNA1C	NM_000719	Br27P	g.chr12:2585197G>A	c.3140G>A	p.G1047E	Sentido erróneo
CACNA1E	NM_000721	Br27P	g.chr1:178439999C>T	c.3672C>T	p.I1224I	Sinónima
CACNA1E	NM_000721	Br27P	g.chr1:178476959C>T	c.5205C>T	p.I1735I	Sinónima
CACNA1H	NM_021098	Br15X	g.chr16:1199144C>T	c.3475C>T	p.Q1159X	Sentido erróneo
CACNA1H	NM_021098	Br05X	g.chr16:1201735G>A	c.4495G>A	p.V1499M	Sentido erróneo
CACNA1I	NM_001003406	Br27P	g.chr22:38321132C>T	c.456C>T	p.R152R	Sinónima
CACNA1S	CCDS1407.1	Br27P	g.chr1:197748332C>T	c.4521C>T	p.D1507D	Sinónima

Fig. 10

CACNA2D3	NM_018398	Br07X	g.chr3:54905889G>A	c.2320G>A	p.A774T	Sentido erróneo
CACNB2	CCDS7125.1	Br27P	g.chr10:18730945G>A	c.300G>A	p.E100E	Sinónima
CACNG4	CCDS11667.1	Br05X	g.chr17:62451481C>A	c.348C>A	p.I116I	Sinónima
CADPS	CCDS2898.1	Br27P	g.chr3:62553378G>A	c.1411G>A	p.A471T	Sentido erróneo
CADPS	CCDS2898.1	Br08X	g.chr3:62360136C>T	c.3810C>T	p.D1270D	Sinónima
CADPS2	NM_017954	Br23X	g.chr7:121627314C>T	c.2796C>T	p.I932I	Sinónima
CALM1	CCDS9892.1	Br27P	g.chr14:89937439C>T	c.118C>T	p.L40L	Sinónima
CAMSAP1	NM_015447	Br27P	g.chr9:135939001G>A	c.2617G>A	p.D873N	Sentido erróneo
CAPN12	CCDS12519.1	Br27P	g.chr19:43920121C>T	IVS8-3C>T		Sitio de empalme
CAPN3	CCDS10084.1	Br08X	g.chr15:40419220T>C (homocigótico)	c.1905T>C	p.A635A	Sinónima
CAPN3	CCDS10084.1	Br08X	g.chr15:40419268G>A (homocigótico)	c.1953G>A	p.K651K	Sinónima
CAPZA3	CCDS8681.1	Br12P	g.chr12:18782589T>C	c.120T>C	p.D40D	Sinónima
CARD11	CCDS5336.1	Br27P	g.chr7:2719519G>A	c.3438G>A	p.Q1146Q	Sinónima
CART1	CCDS9028.1	Br02X	g.chr12:84197515G>C	c.775G>C	p.D259H	Sentido erróneo
CASC5	NM_170589	Br27P	g.chr15:38702625C>T	c.2949C>T	p.S983S	Sinónima
CASQ1	CCDS1198.1	Br27P	g.chr1:116978791A>G	c.665A>G	p.E222G	Sentido erróneo
CCDC15	NM_025004	Br27P	g.chr11:124352627G>A	c.674G>A	p.G225E	Sentido erróneo
CCNF	CCDS10467.1	BR27P	g.chr16:2438947C>G	c.1185C>G	p.G395G	Sinónima
CCNL2	ENST00000321423	Br05x	g.chr1:1419932G>T	c.22G>T	p.A8S	Sentido erróneo
CCNYL1	ENST00000339882	Br27P	g.chr19:33166187C>T	c.634C>T	p.L212L	Sinónima
CD19	CCDS10644.1	Br27P	g.chr16:28855877G>A	c.1117G>A	p.G373S	Sentido erróneo
CD84	CCDS1206.1	Br27P	g.chr1:157348537C>T	c.118C>T	p.P40S	Sentido erróneo
CD96	CCDS2958.1	Br15X	g.chr3:112802268T>C	c.904T>C	p.Y302H	Sentido erróneo
CDA08	CCDS10728.1	Br27P	g.chr16:46042831C>T	c.537C>T	p.N179N	Sinónima
CDC2L6	CCDS5085.1	Br04X	g.chr6:111049193C>T (homocigótico)	c.1184C>T	p.A395V	Sentido erróneo
CDC7	CCDS734.1	Br27P	g.chr1:91689195G>A	c.356G>A	p.G119E	Sentido erróneo
CDCA8	CCDS424.1	Br27P	g.chr1:37843121C>T	c.833C>T	p.T278I	Sentido erróneo
CDH23	NM_022124	Br27P	g.chr10:73120311G>A	c.2140G>A	p.E714K	Sentido erróneo
CDH23	NM_022124	Br27P	g.chr10:73134729C>T	c.2789C>T	p.P930L	Sentido erróneo
CDH24	CCDS9585.1	Br27P	g.chr14:22594316G>A	c.288G>A	p.E96E	Sinónima
CDH26	CCDS13485.1	Br27P	g.chr20:58009809C>T	c.2114C>T	p.P705L	Sentido erróneo
CDH5	CCDS10804.1	Br27P	g.chr16:64980825T>A	c.680T>A	p.V227E	Sentido erróneo
CDK5	NM_004935	Br27P	g.chr7:150191887G>A	c.46G>A	p.G16R	Sentido erróneo
CDK6	CCDS5628.1	Br27P	g.chr7:91889102C>T	UTR+3C>T	3'UTR	3'UTR
CDT1	NM_030928	Br27P	g.chr16:87399960C>T	c.863C>T	p.A288V	Sentido erróneo
CDX1	CCDS4304.1	Br9PT	g.chr5:149527044C>T	c.412C>T	p.R138C	Sentido erróneo
CDYL2	NM_152342	Br25X	g.chr16:79212311C>A	c.857C>A	p.A286E	Sentido erróneo
CEACAM1	CCDS12609.1	Br02X	g.chr19:47717317C>T	c.900C>T	p.H300H	Sinónima
CELSR3	CCDS2775.1	Br27P	g.chr3:48671847G>A	c.3225G>A	p.R1075R	Sinónima
CELSR3	CCDS2775.1	Br25X	g.chr3:48655321G>A	c.8407G>A	p.G2803R	Sentido erróneo
CENPF	NM_016343	Br27P	g.chr1:211204488G>A	c.4412G>A	p.G1471E	Sentido erróneo
CENTG3	NM_031946	Br27P	g.chr7:150258594G>A	c.1086G>A	p.G362G	Sinónima
CENTG3	NM_031946	Br27P	g.chr7:150278288C>T	c.2378C>T	p.S793F	Sentido erróneo
CEP135	NM_025009	Br11P	g.chr4:56678377G>A	c.1124G>A	p.C375Y	Sentido erróneo
Cep164	NM_014956	Br27P	g.chr11:116737784C>T	c.427C>T	p.P143S	Sentido erróneo
CEP2	CCDS13255.1	Br27P	g.chr20:33530983C>T	c.2387C>T	p.T796I	Sentido erróneo
CETP	CCDS10772.1	Br27P	g.chr16:55569609G>A	c.1087G>A	p.V363M	Sentido erróneo
CFTR	CCDS5773.1	Br20P	g.chr7:116844526_116844528delGTT	c.2991_2993delGTT	p.L997del	INDEL
CGI-38	CCDS10835.1	Br17X	g.chr16:65981979G>A	c.246G>A	p.L82L	Sinónima
CGI-96	CCDS14036.1	Br27P	g.chr22:41235186G>A	c.558G>A	p.E186E	Sinónima

Fig. 10

CGNL1	CCDS10161.1	Br27P	g.chr15:55518870C>T	c.1381C>T	p.P461S	Sentido erróneo
CHAD	CCDS11568.1	Br20P	g.chr17:45898161C>G	c.844C>G	p.Q282E	Sentido erróneo
CHD4	CCDS8552.1	Br27P	g.chr12:6575522G>A	c.1935G>A	p.R645R	Sinónima
CHD4	CCDS8552.1	Br27P	g.chr12:6661156G>A	c.4601G>A	p.G1534E	Sentido erróneo
CHD5	CCDS57.1	Br05X	g.chr1:6106151C>T	c.5199C>T	p.Y1733Y	Sinónima
CHD6	CCDS13317.1	Br27P	g.chr20:39574945G>A	c.806G>A	p.G269D	Sentido erróneo
CHD9	NM_025134	Br11P	g.chr16:51906311delA	c.7441delA	fs	INDEL
CHDH	CCDS2873.1	Br29P	g.chr3:53832926G>A	c.150G>A	p.S50S	Sinónima
CHEK1	CCDS8459.1	Br27P	g.chr11:125019230G>A	c.958G>A	p.E320K	Sentido erróneo
ChGn	CCDS6010.1	Br27P	g.chr8:19320489A>G	c.1185A>G	p.I395M	Sentido erróneo
ChGn	CCDS6010.1	Br27P	g.chr8:19320471A>C	c.1203A>C	p.A401A	Sinónima
CHKA	CCDS8178.1	Br27P	g.chr11:67589923G>A	c.1031G>A	p.G344E	Sentido erróneo
CHL1	CCDS2556.1	Br14X	g.chr3:342738C>A (homocigótico)	c.188C>A	p.P63Q	Sentido erróneo
CHL1	CCDS2556.1	Br27P	g.chr3:336466C>T	c.7C>T	p.P3S	Sentido erróneo
CHRM2	CCDS5843.1	Br27P	g.chr7:136156899G>A	c.32G>A	p.S11N	Sentido erróneo
CHRM5	CCDS10031.1	Br07X	g.chr15:32143031C>T	c.821C>T	p.S274F	Sentido erróneo
CHRNA3	CCDS10305.1	Br14X	g.chr15:78681620T>C	c.419T>C	p.L140S	Sentido erróneo
CHRNA4	CCDS13517.1	Br16X	g.chr20:61452004G>C	c.1203G>C	p.L401L	Sinónima
CHRNA9	CCDS3459.1	Br15X	g.chr4:40197220C>T	c.1195C>T	p.R399C	Sentido erróneo
CHST13	CCDS3039.1	Br07X	g.chr3:127743526G>A	c.433G>A	p.A145T	Sentido erróneo
CIDEA	CCDS11856.1	Br27P	g.chr18:12267216G>A	c.607G>A	p.E203K	Sentido erróneo
CIDEC	CCDS2587.1	Br27P	g.chr3:9863918C>T	c.617C>T	p.S206F	Sentido erróneo
CIZ1	CCDS6894.1	Br27P	g.chr9:128011331C>T	c.2053C>T	p.P685S	Sentido erróneo
CIZ1	CCDS6894.1	Br04X	g.chr9:128010960C>A	c.2220C>A	p.F740L	Sentido erróneo
CKLFSF5	CCDS9599.1	Br27P	g.chr14:22916453C>T	c.153C>T	p.A51A	Sinónima
CLASP1	NM_015282	Br27P	g.chr2:122079677C>T	c.25C>T	p.L9L	Sinónima
CLASP2	NM_015097	Br27P	g.chr3:33700903G>A	c.596G>A	p.G199E	Sentido erróneo
CLCN1	CCDS5881.1	Br02X	g.chr7:142560556A>G	c.2332A>G	p.R778G	Sentido erróneo
CLCN5	CCDS14328.1	Br27P	g.chrX:49554214G>A	c.998G>A	p.G333E	Sentido erróneo
CLDN11	CCDS3213.1	Br27P	g.chr3:171623728C>T	c.302C>T	p.T101I	Sentido erróneo
CLEC1A	CCDS8612.1	Br08X	g.chr12:10125204C>G	c.290C>G	p.S97C	Sentido erróneo
CLEC4E	CCDS8594.1	Br29P	g.chr12:8578507T>C	c.654T>C	p.S218S	Sinónima
CLEC7A	CCDS8613.1	Br27P	g.chr12:10169201G>A	c.316G>A	p.G106S	Sentido erróneo
CLIC6	CCDS13638.1	Br27P	g.chr21:34963705G>A	c.148G>A	p.A50T	Sentido erróneo
CLN8	CCDS5956.1	Br27P	g.chr8:17066920G>A	c.65G>A	p.G22E	Sentido erróneo
CLSPN	CCDS396.1	Br15X	g.chr1:35895144C>T	c.1471C>T	p.R491W	Sentido erróneo
CLSTN2	CCDS3112.1	Br27P	g.chr3:141748193C>T	c.1646C>T	p.S549F	Sentido erróneo
CLTA	CCDS6600.1	Br27P	g.chr9:36181248C>T	c.195C>T	p.H65H	Sinónima
CMIP	NM_198390	Br27P	g.chr16:80290889G>A	c.1635G>A	p.G545G	Sinónima
CMYA1	CCDS2683.1	Br10P	g.chr3:39205833G>A	c.108G>A	p.P36P	Sinónima
CMYA4	CCDS11292.1	Br27P	g.chr17:30521366G>A	c.1668G>A	p.Q556Q	Sinónima
CMYA4	CCDS11292.1	Br27P	g.chr17:30522577C>T	c.1819C>T	p.P607S	Sentido erróneo
CNNM2	CCDS7543.1	Br27P	g.chr10:104668323C>T	c.96C>T	p.S32S	Sinónima
CNOT1	CCDS10799.1	Br27P	g.chr16:57172165C>T	c.1216C>T	p.L406F	Sentido erróneo
CNOT1	CCDS10799.1	Br27P	g.chr16:57137819G>A	c.3913G>A	p.D1305N	Sentido erróneo
CNOT10	CCDS2655.1	Br27P	g.chr3:32789963G>A	c.2091G>A	p.Q697Q	Sinónima
CNOT7	CCDS6000.1	Br27P	g.chr8:17134378C>T	c.589C>T	p.R197W	Sentido erróneo
CNR2	CCDS245.1	Br12P	g.chr1:23946883C>G	c.731C>G	p.A244G	Sentido erróneo
CNTN4	CCDS2558.1	Br27P	g.chr3:2942424C>T	c.335C>T	p.T112I	Sentido erróneo
CNTNAP2	CCDS5889.1	Br02X	g.chr7:147038402C>T	c.2196C>T	p.I732I	Sinónima

Fig. 10

COCH	CCDS9640.1	Br27P	g.chr14:30424416C>T	c.799C>T	p.P267S	Sentido erróneo
COG5	CCDS5742.1	Br27P	g.chr7:106798271G>A	c.115G>A	p.V39I	Sentido erróneo
COG5	CCDS5742.1	Br15X	g.chr7:106515735A>G	c.1629A>G	p.A543A	Sinónima
COH1	CCDS6280.1	Br27P	g.chr8:100229314C>T	c.1913C>T	p.T638I	Sentido erróneo
COH1	CCDS6280.1	Br11P	g.chr8:100916970A>C	c.9845A>C	p.K3282T	Sentido erróneo
COL14A1	NM_021110	Br07X	g.chr8:121391472C>T (homocigótico)	c.4445C>T	p.P1482L	Sentido erróneo
COL18A1	NM_030582	Br27P	g.chr21:45724863G>A	IVS11+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
COL23A1	CCDS4436.1	Br10P	g.chr5:177605917C>G	IVS23-3C>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
COL24A1	NM_152890	Br27P	g.chr1:85954126G>A	c.3991G>A	p.A1331T	Sentido erróneo
COL3A1	CCDS2297.1	Br9PT	g.chr2:189684824C>T	c.1345C>T	p.R449C	Sentido erróneo
COL3A1	CCDS2297.1	Br11P	g.chr2:189693990C>T	c.2632C>T	p.R878C	Sentido erróneo
COL3A1	CCDS2297.1	Br25X	g.chr2:189693991G>A	c.2633G>A	p.R878H	Sentido erróneo
COL4A2	NM_001846	Br27P	g.chr13:109541590G>A	c.3356G>A	p.G1119E	Sentido erróneo
COL4A2	NM_001846	Br27P	g.chr13:109889015G>A	c.911G>A	p.R304K	Sentido erróneo
COL4A4	NM_000092	Br15X	g.chr2:227772380G>A	c.1652G>A	p.G551D	Sentido erróneo
COL4A4	NM_000092	Br27P	g.chr2:227746289C>T	c.2593C>T	p.P865S	Sentido erróneo
COL4A4	NM_000092	Br13X	g.chr2:227698287A>G	c.4761A>G	p.P1587P	Sinónima
COL4A5	CCDS14543.1	Br04X	g.chrX:107656189C>T	c.2317C>T	p.P773S	Sentido erróneo
COL5A3	CCDS12222.1	Br27P	g.chr19:99413335C>T	c.4014C>T	p.P1338P	Sinónima
COL6A3	NM_004369	Br15X	g.chr2:238071893C>T	c.1562C>T	p.S521L	Sentido erróneo
COL6A3	NM_057167	Br27P	g.chr2:238062591G>T	c.3451G>T	p.V1151L	Sentido erróneo
COL8A2	CCDS403.1	Br27P	g.chr1:162335584G>A	c.791G>A	p.G264E	Sentido erróneo
COPB	CCDS7815.1	Br17X	g.chr11:14444432G>A	c.2262G>A	p.Q754Q	Sinónima
COQ2	NM_015697	Br27P	g.chr4:84551918C>T	c.602C>T	p.A201V	Sentido erróneo
CPB1	NM_001871	Br27P	g.chr3:150060415C>T	c.1182C>T	p.I394I	Sinónima
CPN1	CCDS7486.1	Br04X	g.chr10:101831232G>A (homocigótico)	c.141G>A	p.R47R	Sinónima
CPN1	CCDS7486.1	Br14X	g.chr10:101825715G>A (homocigótico)	c.363G>A	p.T121T	Sinónima
CPNE2	CCDS10774.1	Br27P	g.chr16:55710629C>T	c.529C>T	p.P177S	Sentido erróneo
CPNE4	CCDS3072.1	Br27P	g.chr3:132751540C>T	c.1251C>T	p.I417I	Sinónima
CPS1	CCDS2393.1	Br04X	g.chr2:211266579C>T	c.240C>T	p.Y80Y	Sinónima
CPS1	CCDS2393.1	Br25X	g.chr2:211281096G>C	c.907G>C	p.A303P	Sentido erróneo
CPS1	CCDS2393.1	Br27P	g.chr2:211358515G>A	IVS34+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
CPSF4	CCDS5664.1	Br27P	g.chr7:98996339G>A	c.670G>A	p.V224I	Sentido erróneo
CPT1B	CCDS14098.1	Br27P	g.chr22:49298869C>T	c.2139C>T	p.G713G	Sinónima
CPT1C	CCDS12779.1	Br27P	g.chr19:54905550C>T	c.1728C>T	p.F576F	Sinónima
CRA	CCDS942.1	Br27P	g.chr1:146718400C>T	c.741C>T	p.H247H	Sinónima
CRAT	CCDS6919.1	Br27P	g.chr8:128942508G>A	c.820G>A	p.D274N	Sentido erróneo
CREB1	CCDS2374.1	Br27P	g.chr2:208265665C>T	c.669C>T	p.S223S	Sinónima
CRIM2	ENST00000257704	Br27P	g.chr7:128124271C>T	c.2406C>T	p.C802C	Sinónima
CRISPLD1	CCDS6219.1	Br27P	g.chr8:76007316C>T	c.352C>T	p.Q118X	De finalización
CRR9	CCDS3862.1	Br20P	g.chr5:1371499G>A	c.1602G>A	p.A534A	Sinónima
CRX	CCDS12706.1	Br10P	g.chr19:53034727G>A	c.591G>A	p.P197P	Sinónima
CRY2	CCDS7915.1	Br27P	g.chr11:45847672C>T	c.922C>T	p.Q308X	De finalización
CRYAA	CCDS13695.1	Br27P	g.chr21:43463779C>T	c.273C>T	p.D91D	Sinónima
CSK	CCDS10269.1	Br27P	g.chr15:72878223C>T	c.133C>T	p.P45S	Sentido erróneo
CSMD1	NM_033225	Br27P	g.chr8:3032853C>T	c.5568C>T	p.S1856S	Sinónima
CSN3	CCDS3538.1	Br13X	g.chr4:71295569A>G	c.182A>G	p.N61S	Sentido erróneo
CSNK2A2	CCDS10794.1	Br27P	g.chr16:56758648G>A	c.690G>A	p.R230R	Sinónima
CSPG2	CCDS4060.1	Br27P	g.chr5:82869679G>A	c.5101G>A	p.V1701M	Sentido erróneo
CSPG5	CCDS2757.1	Br27P	g.chr3:47594194G>A	c.326G>A	p.G109E	Sentido erróneo

Fig. 10

CSPG6	NM_005445	Br20P	g.chr10:112325084C>T	c.131C>T	p.A44V	Sentido erróneo
CSTF1	CCDS13452.1	Br27P	g.chr20:54404114C>T	c.99C>T	p.G33G	Sinónima
CTEN	CCDS11368.1	Br05X	g.chr17:35896828C>A	c.1274C>A	p.T425N	Sentido erróneo
CTNNA2	NM_004389	Br07X	g.chr2:80747066G>A	c.2398G>A	p.V800M	Sentido erróneo
CTNNA3	CCDS7269.1	Br27P	g.chr10:68610122C>T	c.1006C>T	p.R336C	Sentido erróneo
CTSW	CCDS8117.1	Br27P	g.chr11:65407132G>A	c.762G>A	p.L254L	Sinónima
CUBN	CCDS7113.1	Br12P	g.chr10:17123136A>T	c.3919A>T	p.N1307Y	Sentido erróneo
CUGBP1	CCDS7938.1	Br27P	g.chr11:47452615C>T	c.347C>T	p.S116F	Sentido erróneo
CUGBP1	CCDS7939.1	Br27P	g.chr11:47455001G>A	c.967G>A	p.A323T	Sentido erróneo
CUL4B	NM_003588	Br27P	g.chrX:119476321G>A	c.109G>A	p.E37K	Sentido erróneo
CUTL1	CCDS5721.1	Br27P	g.chr7:101438232C>T	c.2220C>T	p.I740I	Sinónima
CX40.1	CCDS7191.1	Br27P	g.chr10:35937292C>T	c.845C>T	p.S282F	Sentido erróneo
CXCR3	CCDS14416.1	Br05X	g.chrX:70619233C>T (homocigótico)	UTR+3C>T	3'UTR	3'UTR
CXorf17	CCDS14356.1	Br27P	g.chrX:54069008C>T	c.762C>T	p.F254F	Sinónima
CXorf20	CCDS14184.1	Br23X	g.chrX:17955368G>A	c.1608G>A	p.P536P	Sinónima
CXorf27	ENST00000341016	Br02X	g.chrX:37606403G>A (homocigótico)	c.94G>A	p.V32M	Sentido erróneo
CXorf37	CCDS14322.1	Br25X	g.chrX:48856200G>A (homocigótico)	c.615G>A	p.S205S	Sinónima
CXXC5	NM_016463	Br27P	g.chr5:139041147G>A	c.570G>A	p.K190K	Sinónima
CYBB	CCDS14242.1	Br27P	g.chrX:37414473G>C	c.727G>C	p.V243L	Sentido erróneo
CYP26C1	CCDS7425.1	Br03X	g.chr10:94818111G>A (homocigótico)	c.1236G>A	p.R412R	Sinónima
CYP2C19	CCDS7436.1	Br07x	g.chr10:96592767C>T	c.1145C>T	p.P382L	Sentido erróneo
CYP2R1	CCDS7818.1	Br27P	g.chr11:14858371C>T	c.887C>T	p.S296F	Sentido erróneo
CYP4F12	NM_023944	Br05X	g.chr19:15667782C>T	c.1152C>T	p.C384C	Sinónima
CYP4F12	NM_023944	Br6PT	g.chr19:15650138C>T	c.266C>T	p.T89M	Sentido erróneo
DAB2IP	CCDS6832.1	Br11P	g.chr9:121614666G>A	c.1933G>A	p.V645I	Sentido erróneo
DCBLD2	NM_080927	Br27P	g.chr3:100001354G>C	c.1880G>C	p.G627A	Sentido erróneo
DCC	CCDS11952.1	Br27P	g.chr18:48937844C>T	c.1382C>T	p.T461I	Sentido erróneo
DCT	CCDS9470.1	Br27P	g.chr13:93912394G>A	c.914G>A	p.G305D	Sentido erróneo
DCTN4	CCDS4310.1	Br06X	g.chr5:150078134G>T	c.968G>T	p.S323I	Sentido erróneo
DDB1	NM_001923	Br27P	g.chr11:60853576C>T	c.384C>T	p.C128C	Sinónima
DDR1	CCDS4690.1	Br27P	g.chr6:30972618G>A	c.1755G>A	p.G585G	Sinónima
DDX1	CCDS1686.1	Br27P	g.chr2:15711008G>A	c.1285G>A	p.V429I	Sentido erróneo
DDX1	CCDS1686.1	Br27P	g.chr2:15693314G>A	c.352G>A	p.E118K	Sentido erróneo
DDX31	CCDS6951.1	Br27P	g.chr9:132574954G>A	c.237G>A	p.S79S	Sinónima
DDX54	NM_024072	Br25X	g.chr12:112063803C>G	IVS15-4C>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
DEFB112	NM_001037498	Br14X	g.chr6:50124236C>T (homocigótico)	c.88C>T	p.R30X	De finalización
DEFB125	CCDS12989.1	Br14X	g.chr20:24953G>T	c.354G>T	p.M118I	Sentido erróneo
DELGEF	CCDS7928.1	Br27P	g.chr11:17979375C>T	c.568C>T	p.P190S	Sentido erróneo
DEPDC5	NM_014662	Br13X	g.chr22:30567431G>T	c.3052G>T	p.E1018X	De finalización
DFNB31	CCDS6806.1	Br27P	g.chr9:114320539G>A	c.685G>A	p.V229I	Sentido erróneo
DGCR6	CCDS13753.1	Br27P	g.chr22:17273070G>A	c.488G>A	p.G163D	Sentido erróneo
DGKD	CCDS2504.1	Br27P	g.chr2:234140016G>A	c.1882G>A	p.E628K	Sentido erróneo
DHPS	CCDS12276.1	Br14X	g.chr19:12653377C>T (homocigótico)	c.204C>T	p.A68A	Sinónima
DHX29	NM_019030	Br27P	g.chr5:54601040G>A	c.3252G>A	p.K1084K	Sinónima
DIO3	NM_001362	Br27P	g.chr14:101097940G>A	c.276G>A	p.W92X	De finalización
DKFZp434I099	CCDS10787.1	Br17X	g.chr16:56314542C>T	c.1536C>T	p.R512R	Sinónima
DKFZp547A023	CCDS845.1	Br27P	g.chr1:112711988C>T	c.1832C>T	p.T611I	Sentido erróneo
DKFZp547A023	CCDS845.1	Br27P	g.chr1:112711154C>T	c.998C>T	p.T333I	Sentido erróneo
DKFZp547B1713	CCDS1591.1	Br27P	g.chr1:227683603C>T	c.20C>T	p.A7V	Sentido erróneo
DKFZP564B1023	CCDS1403.1	Br05X	g.chr1:19736814G>C	c.862G>C	p.E288Q	Sentido erróneo

Fig. 10

DKFZp564I1922	CCDS14124.1	Br07x	g.chrX:3234086C>T	c.3001C>T	p.L1001F	Sentido erróneo
DKFZp761L1417	CCDS5658.1	Br08X	g.chr7:98090906T>C	c.1070T>C	p.I357T	Sentido erróneo
DKFZp761N1114	CCDS1455.1	Br27P	g.chr1:202293007G>A	c.1232G>A	p.G411D	Sentido erróneo
DLD	CCDS5749.1	Br27P	g.chr7:107152438G>A	c.1355G>A	p.G452E	Sentido erróneo
DLEC1	ENST00000337335	Br27P	g.chr3:38114268C>T	c.560C>T	p.P187L	Sentido erróneo
DLEC1	ENST00000337335	Br27P	g.chr3:38114287C>T	c.579C>T	p.S193S	Sinónima
DLGAP2	NM_004745	Br27P	g.chr8:1612130A>G	c.1987A>G	p.T663A	Sentido erróneo
DLGAP2	NM_004745	Br26X	g.chr8:1632768T>A	c.2605T>A	p.W869R	Sentido erróneo
DLGAP2	NM_004745	Br27P	g.chr8:1636761G>A	c.2710G>A	p.E904K	Sentido erróneo
DLGAP2	NM_004745	Br27P	g.chr8:1485167G>A	c.901G>A	p.E301K	Sentido erróneo
DMN	NM_015286	Br08X	g.chr15:97487568G>A	c.1480G>A	p.V494I	Sentido erróneo
DMTF1	CCDS5601.1	Br27P	g.chr7:86458488C>T	c.945C>T	p.T315T	Sinónima
DNAH1	NM_015512	Br27P	g.chr3:52372148C>T	c.5192C>T	p.A1731V	Sentido erróneo
DNAH10	CCDS9255.1	Br27P	g.chr12:122799405G>A	c.943G>A	p.G315R	Sentido erróneo
DNAH11	NM_003777	Br27P	g.chr7:21713926C>T	c.13386C>T	p.C4462C	Sinónima
DNAH3	CCDS10594.1	Br27P	g.chr16:20867333C>T	c.11316C>T	p.Y3772Y	Sinónima
DNAH3	CCDS10594.1	Br11P	g.chr16:20960912G>A	c.4576G>A	p.A1526T	Sentido erróneo
DNAH5	CCDS3882.1	Br27P	g.chr5:13864853G>A	c.7310G>A	p.R2437H	Sentido erróneo
DNAH8	CCDS4638.1	Br17X	g.chr6:38810301G>A	c.33G>A	p.P11P	Sinónima
DNAH9	CCDS11160.1	Br03X	g.chr17:11781538G>A	c.12634G>A	p.G4212R	Sentido erróneo
DNAH9	CCDS11160.1	Br27P	g.chr17:11786432C>T	c.12748C>T	p.P4250S	Sentido erróneo
DNAI2	CCDS11697.1	Br27P	g.chr17:69789555G>A	c.4G>A	p.E2K	Sentido erróneo
DNCH1	CCDS9986.1	Br27P	g.chr14:101511876G>A	c.3331G>A	p.V1111	Sentido erróneo
DNCH1	CCDS9986.1	Br20P	g.chr14:101558902C>T	c.8569C>T	p.H2857Y	Sentido erróneo
DNCLI2	CCDS10818.1	Br17X	4032_85334009dupGTACCACACAAAGGCCT>.339_362dupGTACCACAAAGGCCTGCTGCTGAAATT		Indel	INDEL
DNHD3	NM_020877	Br25X	g.chr17:7635980G>A	c.6921G>A	p.E2307E	Sinónima
DNTTIP1	CCDS13369.1	Br27P	g.chr20:43853128G>A	c.381G>A	p.L127L	Sinónima
DOCK4	NM_014705	Br27P	g.chr7:110999193C>T	c.3925C>T	p.Q1309X	De finalización
DOCK8	CCDS6440.1	Br27P	g.chr9:404942G>A	c.3487G>A	p.D1163N	Sentido erróneo
DOCK9	NM_015296	Br27P	g.chr13:98281996G>A	c.4294G>A	p.V1432I	Sentido erróneo
DOK6	NM_152721	Br25X	g.chr18:65576033C>T	c.800C>T	p.A267V	Sentido erróneo
DONSON	CCDS13632.1	Br23X	g.chr21:33882755C>G	c.63C>G	p.L21L	Sinónima
DRCTNNB1A	CCDS5377.1	Br16X	g.chr7:22758535C>T	c.1479C>T	p.Y493Y	Sinónima
DRD3	CCDS2978.1	Br05X	g.chr3:115332900G>A	c.761G>A	p.R254H	Sentido erróneo
DRG1	CCDS13897.1	Br15X	g.chr22:30143902G>A	c.665G>A	p.R222H	Sentido erróneo
DSG1	CCDS11896.1	Br27P	g.chr18:27170353T>C	c.1044T>C	p.S348S	Sinónima
DSG2	NM_001943	Br26X	g.chr18:27332233C>T	c.21C>T	p.R7R	Sinónima
DSG3	CCDS11898.1	Br27P	g.chr18:27303304C>T	c.1891C>T	p.L631L	Sinónima
DSG4	CCDS11897.1	Br16X	g.chr18:27240203C>T	c.1802C>T	p.A601V	Sentido erróneo
DSG4	CCDS11897.1	Br26X	g.chr18:27225138G>A	c.784G>A	p.V262I	Sentido erróneo
DSPP	NM_014208	Br27P	g.chr4:88892193G>A	c.1200G>A	p.E400E	Sinónima
DST	CCDS4959.1	Br27P	g.chr6:56604068G>A	c.2431G>A	p.A811T	Sentido erróneo
DST	CCDS4959.1	Br27P	g.chr6:56613211C>T	c.568C>T	p.P190S	Sentido erróneo
DTX1	CCDS9164.1	Br27P	g.chr12:111978112C>T	c.423C>T	p.D141D	Sinónima
DTX4	ENST00000227451	Br27P	g.chr11:58706180G>A	c.96G>A	p.A286T	Sentido erróneo
DULLARD	CCDS11093.1	Br27P	g.chr17:70885993G>A	IVS7+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
DUSP22	CCDS4468.1	Br07X	g.chr6:293155G>A	c.316G>A	p.V106I	Sentido erróneo
DUSP3	CCDS11469.1	Br9PT	g.chr17:39202506delC	c.555delC	fs	INDEL
DYRK3	NM_001004023	Br27P	g.chr1:203209612G>A	c.614G>A	p.R205K	Sentido erróneo
DZIP3	CCDS2952.1	Br27P	g.chr3:109874107G>A	c.2503G>A	p.E835K	Sentido erróneo

Fig. 10

E2F4	NM_001950	Br04X	g.chr16:65784512C>T	c.345C>T	p.D115D	Sinónima
EAF1	CCDS2626.1	Br08X	g.chr3:15453048G>T	c.722G>T	p.S241I	Sentido erróneo
EBF	CCDS4343.1	Br08X	g.chr5:158071816C>T	c.1473C>T	p.Y491Y	Sinónima
EBF3	NM_001005463	Br27P	g.chr10:131556126G>T	c.795G>T	p.W265C	Sentido erróneo
ECEL1	CCDS2493.1	Br13X	g.chr2:233174379C>T	c.1244C>T	p.P415L	Sentido erróneo
ECEL1	CCDS2493.1	Br27P	g.chr2:233171842G>A	c.1868G>A	p.G623D	Sentido erróneo
ECHDC2	CCDS571.1	Br07X	g.chr1:53085564A>G	c.361A>G	p.I121V	Sentido erróneo
ECOP	NM_030796	Br05X	g.chr7:55334248G>A	c.254G>A	p.P88P	Sinónima
EDD1	NM_015902	Br23X	g.chr8:103354043G>A	c.6863G>A	p.G2288D	Sentido erróneo
EDG3	CCDS6680.1	Br27P	g.chr9:88846179C>T	c.510C>T	p.A170A	Sinónima
EDG8	CCDS12240.1	Br17X	g.chr19:10486558C>T	c.130C>T	p.L44L	Sinónima
EEF1A1	ENST00000331523	Br26X	g.chr5:99360721A>G	c.551A>G	p.Y184C	Sentido erróneo
EFCBP1	NM_022351	Br27P	g.chr8:92032543C>T	c.965C>T	p.T322I	Sentido erróneo
EFHC2	NM_025184	Br27P	g.chrX:43857775G>A	c.1126G>A	p.V376I	Sentido erróneo
EGF	CCDS3689.1	Br27P	g.chr4:111192180C>T	c.85C>T	p.P29S	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br02X	g.chr7:55007252G>T (homocigótico)	c.1793G>T	p.G598V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br20P	g.chr7:54944747T>G	c.655T>G	p.C219G	Sentido erróneo
EHBP1L1	ENST00000309295	Br14X	g.chr11:65106679C>T	c.1921C>T	p.Q641X	De finalización
EIF2A	NM_032025	Br27P	g.chr3:151782223C>T	c.1618C>T	p.L540L	Sinónima
EIF3S12	CCDS12517.1	Br27P	g.chr19:43806626C>T	c.228C>T	p.N76N	Sinónima
EIF4G1	CCDS3259.1	Br04X	g.chr3:185525375A>T	c.2627A>T	p.E876V	Sentido erróneo
EIF4G2	NM_001418	Br27P	g.chr11:10784151C>T	c.127C>T	p.P43S	Sentido erróneo
EME2	NM_001010865	Br26X	g.chr16:1766094C>T	c.1189C>T	p.R397W	Sentido erróneo
EML4	CCDS1807.1	Br15X	g.chr2:42456214C>A	IVS18-4C>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
EMR4	ENST00000359590	Br06X	g.chr19:6932130G>A	c.502G>A	p.A168T	Sentido erróneo
EN2	CCDS5940.1	Br03X	g.chr7:154754861C>T	UTR+3C>T	3'UTR	3'UTR
ENO1	CCDS97.1	Br27P	g.chr1:8859757G>A	c.718G>A	p.V240M	Sentido erróneo
ENPP2	CCDS6329.1	Br14X	g.chr8:120677325A>G	c.1071A>G	p.K357K	Sinónima
ENPP2	CCDS6329.1	Br13X	g.chr8:120667672C>G	c.1458C>G	p.H486Q	Sentido erróneo
ENPP6	CCDS3834.1	Br05X	g.chr4:185413167A>G (homocigótico)	c.846A>G	p.K282K	Sinónima
ENPP7	CCDS11763.1	Br27P	g.chr17:75323463C>T	c.426C>T	p.Y142Y	Sinónima
ENPP7	CCDS11763.1	Br27P	g.chr17:75323749C>T	c.712C>T	p.R238C	Sentido erróneo
ENSA	CCDS958.1	Br27P	g.chr1:147413099G>A	c.100G>A	p.E34K	Sentido erróneo
ENST00000294635	ENST00000294635	Br27P	g.chr1:74657904C>T	c.858C>T	p.L286L	Sinónima
ENST00000310882	ENST00000310882	Br17X	g.chr19:22112927G>A	c.178G>A	p.E60K	Sentido erróneo
ENST00000326382	ENST00000326382	Br27P	g.chr7:75509139C>T	c.104C>T	p.A35V	Sentido erróneo
ENST00000328067	ENST00000328067	Br08X	g.chr7:143292764G>A	c.752G>A	p.R251Q	Sentido erróneo
ENST00000331583	ENST00000331583	Br27P	g.chr1:209990554G>A	c.261G>A	p.R87R	Sinónima
ENST00000334627	ENST00000334627	Br03X	g.chr2:106363959C>T	c.69C>T	p.I23I	Sinónima
ENST00000336168	ENST00000336168	Br27P	g.chr22:23607224G>A	c.2297G>A	p.G766E	Sentido erróneo
ENST00000336168	ENST00000336168	Br27P	g.chr22:23576119C>T	c.848C>T	p.S283F	Sentido erróneo
ENST00000355177	ENST00000355177	Br07X	g.chr8:27261015G>A (homocigótico)	c.327G>A	p.W109X	De finalización
ENST00000355324	ENST00000355324	Br14X	g.chr6:32535582C>A	c.261C>A	p.H87Q	Sentido erróneo
ENST00000355324	ENST00000355324	Br13X	g.chr6:32535582C>G (homocigótico)	c.261C>G	p.H87Q	Sentido erróneo
ENST00000355607	ENST00000355607	Br27P	g.chr11:4867746G>A	c.608G>A	p.G203D	Sentido erróneo
ENST00000357689	ENST00000357689	Br02X	g.chr18:31241161dupA	c.108dupA	fs	INDEL
ENST00000358347	ENST00000358347	Br27P	g.chr19:53875256C>T	c.164C>T	p.P55L	Sentido erróneo
ENST00000359736	ENST00000359736	Br27P	g.chr14:69108537G>A	c.1508G>A	p.R503Q	Sentido erróneo
EPB41L2	CCDS5141.1	Br27P	g.chr6:131232577C>T	c.2426C>T	p.T809I	Sentido erróneo
EPB41L4B	NM_019114	Br07X	g.chr9:109055589G>A (homocigótico)	c.1698G>A	p.L566L	Sinónima

Fig. 10

EPB49	CCDS6020.1	Br27P	g.chr8:21983345C>T	c.402C>T	p.S134S	Sinónima
EPC1	CCDS7172.1	Br27P	g.chr10:32600999G>A	c.2035G>A	p.V679M	Sentido erróneo
EPHA2	CCDS169.1	Br27P	g.chr1:16203547C>T	c.2450C>T	p.P817L	Sentido erróneo
EPHA5	CCDS35513.1	Br07X	g.chr4:66042690delT	IVS14-3delT	Sitio de empalme	INDEL
EPHA6	ENST00000334709	Br05X	g.chr3:98839497G>C	c.838G>C	p.V280L	Sentido erróneo
EPHA8	CCDS225.1	Br04X	g.chr1:226708190>T (homocigótico)	c.2361C>T	p.D787D	Sinónima
EPO	CCDS5705.1	Br26X	g.chr7:99964988C>T	c.307C>T	p.R103W	Sentido erróneo
ERCC5	NM_000123	Br11P	g.chr13:102313361C>G	c.1861C>G	p.Q621E	Sentido erróneo
ERF	CCDS12600.1	Br27P	g.chr19:47444614G>A	c.1490G>A	p.G497D	Sentido erróneo
ERN1	NM_001433	Br27P	g.chr17:59495158C>T	c.1007C>T	p.P336L	Sentido erróneo
ESCO2	NM_001017420	Br27P	g.chr8:27706167C>T	c.1417C>T	p.P473S	Sentido erróneo
ESPNP	ENST00000270691	Br27P	g.chr1:16771684C>T	c.1308C>T	p.R436R	Sinónima
ESR1	CCDS5234.1	Br07X	g.chr6:152357683C>T	c.1022C>T	p.S341L	Sentido erróneo
ESR2	CCDS9762.1	Br17X	g.chr14:63786151delG	c.1091delG	fs	INDEL
ETV1	NM_004956	Br27P	g.chr7:13744503C>G	c.666C>G	p.F222L	Sentido erróneo
EVI1	CCDS3205.1	Br27P	g.chr3:170290545G>A	c.2782G>A	p.D928N	Sentido erróneo
EVPL	CCDS11737.1	Br27P	g.chr17:71523187C>T	c.1828C>T	p.L610F	Sentido erróneo
EXOC6B	ENST00000272427	Br15X	g.chr2:72318160G>T	c.1006G>T	p.A336S	Sentido erróneo
EXOC6B	ENST00000272427	Br27P	g.chr2:72518562C>T	c.684C>T	p.L228L	Sinónima
EXTL1	CCDS271.1	Br27P	g.chr1:26045806G>T	c.1857G>T	p.G619G	Sinónima
F13B	CCDS1388.1	Br16X	g.chr1:193756636T>C	c.1220T>C	p.V407A	Sentido erróneo
F2RL1	CCDS4033.1	Br14X	g.chr5:76164865G>C	c.677G>C	p.C226S	Sentido erróneo
F3	CCDS750.1	Br27P	g.chr1:94713672G>A	c.282G>A	p.E94E	Sinónima
F5	CCDS1281.1	Br07X	g.chr1:166251632G>A	c.1300G>A	p.V434M	Sentido erróneo
FAD158	CCDS725.1	Br27P	g.chr1:89891718G>A	c.1568G>A	p.G523D	Sentido erróneo
FADS1	CCDS8011.1	Br27P	g.chr11:61340759C>T	c.48C>T	p.T16T	Sinónima
FAM43A	NM_153690	Br27P	g.chr3:195889463G>A	c.611G>A	p.R204Q	Sentido erróneo
FAM46B	CCDS294.1	Br27P	g.chr1:27017291C>T	c.561C>T	p.S187S	Sinónima
FAM47A	NM_203408	Br27P	g.chrX:33908975T>A	c.1078T>A	p.S360T	Sentido erróneo
FAM48A	ENST00000360252	Br27P	g.chr13:36510638C>G	c.104C>G	p.T35R	Sentido erróneo
FAM63B	NM_019092	Br27P	g.chr15:58850904G>A	c.18G>A	p.E6E	Sinónima
FAM78B	NM_001017961	Br27P	g.chr1:162867048G>A	c.96G>A	p.T32T	Sinónima
FAM92B	NM_198491	Br27P	g.chr16:83696470G>A	c.501G>A	p.V167V	Sinónima
FANCA	NM_000135	Br27P	g.chr16:88352505C>T	c.2962C>T	p.L988L	Sinónima
FANCD2	CCDS2595.1	Br02X	g.chr3:10091272dupT	c.2774dupT	fs	INDEL
FASN	CCDS11801.1	Br27P	g.chr17:77644540G>A	c.499G>A	p.A167T	Sentido erróneo
FAT	NM_005245	Br15X	g.chr4:187885152A>G	c.13510A>G	p.K4504E	Sentido erróneo
FBN3	CCDS12196.1	Br14X	g.chr19:8044008G>A	c.7876G>A	p.A2626T	Sentido erróneo
FBXO40	NM_016298	Br03X	g.chr3:122823199G>A	c.233G>A	p.R78H	Sentido erróneo
FBXW7	CCDS3777.1	Br27P	g.chr4:153604789C>T	c.1618C>T	p.H540Y	Sentido erróneo
FCGBP	CCDS12546.1	Br15X	g.chr19:45100663C>A	c.4016C>A	p.P1339H	Sentido erróneo
FCHSD1	NM_033449	Br27P	g.chr5:141004098G>A	c.1734G>A	p.R578R	Sinónima
FECH	CCDS11964.1	Br27P	g.chr18:53372525C>T	c.1042C>T	p.L348L	Sinónima
FEZ1	NM_005103	Br04X	g.chr11:124864772dupC	c.112dupC	fs	INDEL
FGD1	CCDS14359.1	Br27P	g.chrX:54356791G>A	c.2554G>A	p.V852M	Sentido erróneo
FGD4	CCDS8727.1	Br02X	g.chr12:32699913G>A	c.1684G>A	p.C565Y	Sentido erróneo
FGF2	NM_002006	Br14X	g.chr4:124155122A>G	c.619A>G	p.I207V	Sentido erróneo
FGFR3	CCDS3353.1	Br08X	g.chr4:1773911G>A	c.1396G>A	p.E466K	Sentido erróneo
FGIF	CCDS8300.1	Br27P	g.chr11:93870897C>T	c.271C>T	p.R91W	Sentido erróneo
FIGF	CCDS14166.1	Br23X	g.chrX:15130895A>G	c.694A>G	p.K232E	Sentido erróneo

Fig. 10

FLII						
FLJ10276	CCDS11192.1	Br27P	g.chr17:18091971G>A	c.2292G>A	p.R764R	Sinónima
FLJ10514	CCDS363.1	Br05X	g.chr1:32513483A>G	c.514A>G	p.K172E	Sentido erróneo
FLJ10514	CCDS1311.1	Br27P	g.chr1:170554272G>A	c.1473G>A	p.E491E	Sinónima
FLJ10514	CCDS1311.1	Br17X	g.chr1:170539044A>G	c.830A>G	p.E277G	Sentido erróneo
FLJ11088	CCDS8716.1	Br27P	g.chr12:28351015G>A	c.341G>A	p.G114E	Sentido erróneo
FLJ11535	CCDS12043.1	Br27P	g.chr19:772530C>T	c.30C>T	p.I10I	Sinónima
FLJ12529	CCDS8006.1	Br27P	g.chr11:60940424C>T	c.694C>T	p.L232F	Sentido erróneo
FLJ12644	CCDS12843.1	Br27P	g.chr19:57086230G>A	c.971G>A	p.G324E	Sentido erróneo
FLJ12671	CCDS1153.1	Br27P	g.chr1:153510252G>A	c.266G>A	p.G89E	Sentido erróneo
FLJ12700	CCDS5898.1	Br27P	g.chr7:148756207C>T	c.116C>T	p.T39I	Sentido erróneo
FLJ13273	CCDS3672.1	Br27P	g.chr4:106996452C>T	c.78C>T	p.I26I	Sinónima
FLJ13576	CCDS5757.1	Br13X	g.chr7:112018093T>A	c.7397T>A	p.S247T	Sentido erróneo
FLJ13725	CCDS10840.1	Br27P	g.chr16:66136884G>A	c.3136G>A	p.E1046K	Sentido erróneo
FLJ13841	CCDS11819.1	Br27P	g.chr17:78381727G>A	c.1752G>A	p.K584K	Sinónima
FLJ13941	CCDS40.1	Br26X	g.chr1:2349494C>T	c.363C>T	p.H121H	Sinónima
FLJ14397	CCDS1945.1	Br27P	g.chr2:74520958G>A	c.662G>A	p.S221N	Sentido erróneo
FLJ16165	NM_001004318	Br27P	g.chr19:44289446C>T	c.1133C>T	p.T378M	Sentido erróneo
FLJ16331	NM_001004326	Br27P	g.chr11:64738196G>A	c.277G>A	p.A93T	Sentido erróneo
FLJ16478	NM_001004341	Br27P	g.chr1:153875934C>T	c.666C>T	p.V222V	Sinónima
FLJ20035	NM_017631	Br11P	g.chr4:169571321C>T	c.2209C>T	p.R737W	Sentido erróneo
FLJ20097	ENST00000317751	Br27P	g.chr7:92565717C>T	c.187C>T	p.L63L	Sinónima
FLJ20186	CCDS10989.1	Br04X	g.chr16:88548186C>T	c.208C>T	p.R70C	Sentido erróneo
FLJ20232	CCDS13995.1	Br27P	g.chr22:38234449G>A	c.1013G>A	p.R338Q	Sentido erróneo
FLJ20272	NM_017735	Br25X	g.chr2:32895125G>A	c.1568G>A	p.R523Q	Sentido erróneo
FLJ20294	NM_017749	Br11P	g.chr11:46411689C>T	c.2617C>T	p.R873X	De finalización
FLJ20298	CCDS14522.1	Br13X	g.chrX:105890141G>A	c.1601G>A	p.R534H	Sentido erróneo
FLJ21159	CCDS3792.1	Br27P	g.chr4:156639161G>A	c.814G>A	p.E272K	Sentido erróneo
FLJ21963	CCDS9022.1	Br27P	g.chr12:80149797G>A	c.1875G>A	p.Q625Q	Sinónima
FLJ22709	CCDS12351.1	Br27P	g.chr19:17198552G>A	c.120G>A	p.R40R	Sinónima
FLJ23049	CCDS3199.1	Br27P	g.chr3:168489411G>A	c.991G>A	p.G331S	Sentido erróneo
FLJ23447	CCDS12300.1	Br27P	g.chr19:13905800C>T	c.679C>T	p.L227F	Sentido erróneo
FLJ23577	ENST00000303168	Br27P	g.chr5:35775790delT	c.1534delT	fs	fNDEL
FLJ23577	CCDS3910.1	Br17X	g.chr5:35590509C>G	c.902C>G	p.A301G	Sentido erróneo
FLJ23790	CCDS6346.1	Br05X	g.chr6:124887510G>A	c.1166G>A	p.R389H	Sentido erróneo
FLJ25715	NM_182570	Br27P	g.chr18:75540448C>T	c.157C>T	p.Q53X	De finalización
FLJ25715	NM_182570	Br27P	g.chr18:75503080G>A	c.437G>A	p.R146K	Sentido erróneo
FLJ25715	NM_182570	Br27P	g.chr18:75502987G>A	c.530G>A	p.R177K	Sentido erróneo
FLJ25801	CCDS3850.1	Br08X	g.chr4:189401232T>A	c.43T>A	p.L15I	Sentido erróneo
FLJ25801	CCDS3850.1	Br17X	g.chr4:189388102G>A	c.738G>A	p.A246A	Sinónima
FLJ27465	NM_001039843	Br26X	g.chr15:99346452C>T	c.515C>T	p.T172M	Sentido erróneo
FLJ27465	NM_001039843	Br26X	g.chr15:99282375G>A	c.6G>A	p.S2S	Sinónima
FLJ30525	CCDS787.1	Br04X	g.chr1:108905031C>T	c.600C>T	p.R200R	Sinónima
FLJ30655	CCDS3740.1	Br27P	g.chr4:130235848G>A	c.1084G>A	p.E362K	Sentido erróneo
FLJ30707	CCDS9427.1	Br27P	g.chr13:50753176C>T	c.1532C>T	p.A511V	Sentido erróneo
FLJ31438	NM_152385	Br17X	g.chr2:55316398G>A	c.1555G>A	p.G519S	Sentido erróneo
FLJ32796	CCDS1507.1	Br27P	g.chr1:209187813G>A	c.1199G>A	p.S400N	Sentido erróneo
FLJ32934	CCDS1082.1	Br27P	g.chr1:151819045G>A	c.205G>A	p.G69D	Sentido erróneo
FLJ33167	CCDS3837.1	Br27P	g.chr4:185978613G>A	c.1070G>A	p.G357E	Sentido erróneo
FLJ33387	CCDS9783.1	Br27P	g.chr14:67010125C>T	c.269C>T	p.T90I	Sentido erróneo
FLJ34512	CCDS10424.1	Br27P	g.chr16:7149356C>T	c.1017C>T	p.G339G	Sinónima

Fig. 10

FLJ34658	CCDS3913.1	Br27P	g.chr5:35990085G>A	c.1548G>A	p.G516G	Sinónima
FLJ35709	CCDS7767.1	Br27P	g.chr11:8476395A>G	c.374A>G	p.D125G	Sentido erróneo
FLJ35728	CCDS1537.1	Br13X	g.chr1:219939893C>T	c.1297C>T	p.R433W	Sentido erróneo
FLJ36004	CCDS8704.1	Br11P	g.chr12:25590734C>T	c.269C>T	p.P90L	Sentido erróneo
FLJ36208	NM_145270	Br20P	g.chr16:5540664C>T	c.769C>T	p.R257C	Sentido erróneo
FLJ36601	CCDS14238.1	Br03x	g.chrX:3585110 1G>T	c.379G>T	p.G127X	De finalización
FLJ37440	CCDS2095.1	Br27P	g.chr2:112659027G>A	c.827G>A	p.G276D	Sentido erróneo
FLJ38964	NM_173527	Br27P	g.chr14:22425960C>T	UTR+2C>T	3'UTR	3'UTR
FLJ38973	NM_153689	Br27P	g.chr2:200615404G>A	c.99G>A	p.V33V	Sinónima
FLJ39058	CCDS8498.1	Br27P	g.chr11:130048243G>A	c.160G>A	p.V54I	Sentido erróneo
FLJ39198	NM_001039769	Br27P	g.chr8:64053832G>A	c.173G>A	p.S58N	Sentido erróneo
FLJ39873	CCDS2980.1	Br27P	g.chr3:115501183C>T	c.441C>T	p.A147A	Sinónima
FLJ40243	NM_173489	Br23X	g.chr5:41040284T>C	c.4115T>C	p.I1372T	Sentido erróneo
FLJ40243	NM_173489	Br17X	g.chr5:41040244C>T	c.4155C>T	p.F1385F	Sinónima
FLJ40342	CCDS11512.1	Br14X	g.chr17:42793835C>T	c.754C>T	p.P252S	Sentido erróneo
FLJ40869	CCDS1691.1	Br27P	g.chr2:178756 27C>T	c.901C>T	p.H301Y	Sentido erróneo
FLJ41170	NM_001004332	Br11P	g.chr14:100542038T>C	c.112T>C	p.W38R	Sentido erróneo
FLJ41766	ENST00000338573	Br26X	g.chr16:21235757G>A	c.134G>A	p.R45H	Sentido erróneo
FLJ43706	NM_001039774	Br27P	g.chr4:62122281G>A	c.409G>A	p.G137S	Sentido erróneo
FLJ44186	CCDS5854.1	Br07X	g.chr7:138595683C>T	c.1135C>T	p.L379L	Sinónima
FLJ44861	CCDS11778.1	Br27P	g.chr17:76755104C>T	c.214C>T	p.P72S	Sentido erróneo
FLJ45300	NM_001001681	Br27P	g.chr11:119007338C>T	c.41C>T	p.A14V	Sentido erróneo
FLJ45744	CCDS12424.1	Br27P	g.chr19:37859283G>A	c.274G>A	p.D92N	Sentido erróneo
FLJ45964	CCDS2530.1	Br27P	g.chr2:240236539C>T	c.166C>T	p.Q56X	De finalización
FLJ45974	NM_001001707	Br07X	g.chr7:53653463C>T	c.363C>T	p.Y121Y	Sinónima
FLJ46072	CCDS5410.1	Br08x	g.chr8:144882513C>T	c.227C>T	p.P76L	Sentido erróneo
FLJ90650	CCDS4124.1	Br23X	g.chr5:115374362G>A	c.2119G>A	p.A707T	Sentido erróneo
FLT1	CCDS9330.1	Br26X	g.chr13:27899451A>T	c.1281A>T	p.K427N	Sentido erróneo
FLT1	CCDS9330.1	Br27P	g.chr13:27811340G>A	c.2453G>A	p.S818N	Sentido erróneo
FMN2	NM_020066	Br27P	g.chr1:236581393G>A	c.372G>A	p.E124E	Sinónima
FMNL2	NM_001004417	Br27P	g.chr2:153301602C>T	c.1699C>T	p.P567S	Sentido erróneo
FMNL2	NM_001004417	Br27P	g.chr2:153314055G>A	c.2576G>A	p.R859K	Sentido erróneo
FN1	CCDS2399.1	Br05X	g.chr2:216123657A>G	c.311A>G	p.N104S	Sentido erróneo
FNBP1	NM_015033	Br26X	g.chr9:129769094G>C	c.723G>C	p.V241V	Sinónima
FNDC1	NM_032532	Br13X	g.chr6:159625258G>A	c.3147G>A	p.K1049K	Sinónima
FOXA2	CCDS13147.1	Br07X	g.chr20:22510578G>A	c.1284G>A	p.T428T	Sinónima
FOXB1	NM_012182	Br17X	g.chr15:58084861G>A	c.407G>A	p.R136Q	Sentido erróneo
FOXI1	CCDS4372.1	Br20P	g.chr5:169465925C>T	c.386C>T	p.S129L	Sentido erróneo
FOXM1	CCDS8515.1	Br27P	g.chr12:2838919G>A	c.1438G>A	p.E480K	Sentido erróneo
FOXR2	NM_198451	Br26X	g.chrX:55533654C>T	c.489C>T	p.D163D	Sinónima
FRAS1	NM_025074	Br26X	g.chr4:79710934C>T	c.5211C>T	p.Y1737Y	Sinónima
FREM2	NM_207361	Br27P	g.chr13:38163333G>A	c.3852G>A	p.G1284G	Sinónima
FRMD3	NM_174938	Br27P	g.chr9:83194176C>T	c.346C>T	p.P116S	Sentido erróneo
FRMD4B	ENST00000264546	Br27P	g.chr3:69434212G>A	c.472G>A	p.G158S	Sentido erróneo
FRMPD1	CCDS6612.1	Br27P	g.chr9:37730100C>T	c.1575C>T	p.D525D	Sinónima
FRMPD1	CCDS6612.1	Br17X	g.chr9:37719830G>A (homocigótico)	c.718G>A	p.E240K	Sentido erróneo
FRMPD4	NM_014728	Br15X	g.chrX:12479743G>A (homocigótico)	c.1027G>A	p.V343I	Sentido erróneo
FRMPD4	NM_014728	Br9PT	g.chrX:12493874C>T	c.1639C>T	p.L547F	Sentido erróneo
FSD2	NM_001007122	Br27P	g.chr15:81244821G>A	c.1062G>A	p.L354L	Sinónima
FSTL1	CCDS2998.1	Br11P	g.chr3:121613429G>C	c.260G>C	p.G87A	Sentido erróneo

Fig. 10

FSTL4	NM_015082	Br27P	g.chr5:132552801T>A	c.2414T>A	p.L805H	Sentido erróneo
FSTL5	CCDS3802.1	Br03X	g.chr4:163390100G>A	c.54G>A	p.S18S	Sinónima
FUBP1	CCDS683.1	Br27P	g.chr1:78127001G>A	c.1786G>A	p.A596T	Sentido erróneo
FUBP1	CCDS683.1	Br27P	g.chr1:78142058C>T	c.842C>T	p.P281L	Sentido erróneo
FUT2	NM_000511	Br27P	g.chr19:53898686C>T	c.661C>T	p.R221X	De finalización
FXYD6	CCDS8387.1	Br27P	g.chr11:117217109G>A	c.173G>A	p.S58N	Sentido erróneo
FYCO1	CCDS2734.1	Br27P	g.chr3:45984943C>T	c.887C>T	p.A296V	Sentido erróneo
FZD10	CCDS9267.1	Br14X	g.chr12:129172394G>T	c.27G>T	p.W9C	Sentido erróneo
FZD3	CCDS6069.1	Br07x	g.chr8:28441140C>A	c.944C>A	p.A315D	Sentido erróneo
FZD6	CCDS6298.1	Br27P	g.chr8:104409743C>T	c.1464C>T	p.I488I	Sinónima
FZD9	CCDS5548.1	Br27P	g.chr7:72294706C>T	c.1716C>T	p.T573I	Sentido erróneo
G3BP2	CCDS3571.1	Br27P	g.chr4:76927904G>A	c.1338G>A	p.M446I	Sentido erróneo
GABPA	CCDS13575.1	Br27P	g.chr21:26058805G>A	c.972G>A	p.Q324Q	Sinónima
GABRA6	CCDS4356.1	Br15X	g.chr5:161048645C>T	c.338C>T	p.T113M	Sentido erróneo
GABRD	CCDS36.1	BR14X	g.chr1:1993815G>A	c.1291G>A	p.A431T	Sentido erróneo
GAD2	CCDS7149.1	Br06X	g.chr10:26615288G>A	c.1245G>A	p.M415I	Sentido erróneo
GALNT13	CCDS2199.1	Br27P	g.chr2:154626633G>A	c.115G>A	p.E39K	Sentido erróneo
GALNT3	CCDS2226.1	Br27P	g.chr2:166446952C>T	c.637C>T	p.P213S	Sentido erróneo
GALNT3	CCDS2226.1	Br27P	g.chr2:166441475C>T	c.951C>T	p.N317N	Sinónima
GALNT7	CCDS3815.1	Br27P	g.chr4:174597947G>A	c.1168G>A	p.G390R	Sentido erróneo
GALNTL1	NM_020692	Br27P	g.chr14:68883523G>A	c.1285G>A	p.E429K	Sentido erróneo
GANAB	CCDS8026.1	Br27P	g.chr11:621529274G>A	c.2023G>A	p.A675T	Sentido erróneo
GAPVD1	NM_015635	Br27P	g.chr9:125154427G>A	c.1584G>A	p.G528G	Sinónima
GAS5	CCDS9540.1	Br27P	g.chr13:113583934C>T	c.1437C>T	p.F479F	Sinónima
GAS6	CCDS9540.1	Br12P	g.chr13:113588531G>A	c.1801G>A	p.A601T	Sentido erróneo
GATA4	CCDS5983.1	Br17X	g.chr8:11653376G>A	c.1312G>A	p.D438N	Sentido erróneo
GATA6	CCDS11872.1	Br02X	g.chr18:18005370G>T	c.267G>T	p.G89G	Sinónima
GBF1	CCDS7533.1	Br27P	g.chr10:104125238G>A	c.3790G>A	p.A1264T	Sentido erróneo
GCGR	NM_000160	Br27P	g.chr17_random:1868957C>T	c.1101C>T	p.V367L	Sentido erróneo
GCGR	NM_000160	Br27P	g.chr17_random:1869577G>A	c.1228G>A	p.E410K	Sentido erróneo
GCM1	CCDS4950.1	Br15X	g.chr6:53101613C>T	c.661C>T	p.H221Y	Sentido erróneo
GCM2	CCDS4517.1	Br11P	g.chr6:10982864C>G	c.871C>G	p.L291V	Sentido erróneo
GCNT3	CCDS10172.1	Br20P	g.chr15:57698490C>T	c.761C>T	p.S254L	Sentido erróneo
GDF3	CCDS8581.1	Br27P	g.chr12:7739324G>A	c.268G>A	p.G90S	Sentido erróneo
GEFT	CCDS8947.1	Br27P	g.chr12:56294613G>A	c.774G>A	p.K258K	Sinónima
GFI1B	CCDS6957.1	Br27P	g.chr9:132894043C>T	c.552C>T	p.R184R	Sinónima
GFM1	NM_024996	Br27P	g.chr3:159846698G>A	c.277G>A	p.E93K	Sentido erróneo
GGA2	CCDS10611.1	Br08X	g.chr16:23412191G>A	c.342G>A	p.L114L	Sinónima
GGPS1	CCDS1604.1	Br27P	g.chr1:231831786G>A	c.561G>A	p.R187R	Sinónima
GHSR	CCDS3218.1	Br08X	g.chr3:173648161G>A	c.745G>A	p.V249M	Sentido erróneo
GIMAP1	CCDS5906.1	Br27P	g.chr7:149855143G>A	c.403G>A	p.V135M	Sentido erróneo
GIMAP5	CCDS5907.1	Br20P	g.chr7:149877039C>A	c.164C>A	p.S55Y	Sentido erróneo
GIMAP8	NM_175571	Br27P	g.chr7:149612139G>A	c.1621G>A	p.D541N	Sentido erróneo
GIT2	CCDS9138.1	Br27P	g.chr12:108860392G>A	c.1079G>A	p.S360N	Sentido erróneo
GJA4	NM_002060	Br27P	g.chr1:34929843C>T	c.936C>T	p.P312P	Sinónima
GJB4	CCDS383.1	Br27P	g.chr1:34896194C>T	c.246C>T	p.J82I	Sinónima
GK	CCDS14225.1	Br04X	g.chrX:30497838C>T	c.1205C>T	p.A402V	Sentido erróneo
GLRA1	CCDS4320.1	Br15X	g.chr5:151211320C>T	c.736C>T	p.R246W	Sentido erróneo
GMCL1L	CCDS4433.1	Br27P	g.chr5:177545346C>T	c.1561C>T	p.P521S	Sentido erróneo
GMDS	CCDS4474.1	Br27P	g.chr6:2062772G>A	c.165G>A	p.R55R	Sinónima

Fig. 10

GML	CCDS6391.1	Br07X	g.chr8:143919589C>G (homocigótico)	c.127C>G	p.P43A	Sentido erróneo
GNAI2	CCDS2813.1	Br04X	g.chr3:50269450C>T	c.601C>T	p.L267L	Sinónima
GNAT1	CCDS2812.1	Br27P	g.chr3:50205604G>A	c.141G>A	p.K47K	Sinónima
GNL2	CCDS421.1	Br10P	g.chr1:37709400T>A	c.1261T>A	p.F421I	Sentido erróneo
GNPTG	CCDS10436.1	Br27P	g.chr16:1352223G>A	c.427G>A	p.G143R	Sentido erróneo
GNS	CCDS8970.1	Br27P	g.chr12:63424926C>T	c.554C>T	p.T185I	Sentido erróneo
GOLGA3	CCDS9281.1	Br27P	g.chr12:131994862G>A	c.1143G>A	p.G381G	Sinónima
GOLGA3	CCDS9281.1	Br27P	g.chr12:131995273G>A	c.732G>A	p.R244R	Sinónima
GOLGA4	CCDS2666.1	Br27P	g.chr2:171633368C>G	c.1312G>A	p.D438N	Sentido erróneo
GORASP2	NM_015530	Br23X	g.chr16:57309940G>A	c.459C>G	p.I153M	Sentido erróneo
GOT2	CCDS10801.1	Br27P	g.chr19:60218165G>A	c.589G>A	p.D197N	Sentido erróneo
GP6	NM_016363	Br26X	g.chr5:56577880G>A	c.956G>A	p.R319Q	Sentido erróneo
GPBP1	NM_022913	Br27P	g.chr4:5176777T>C	IVS4-4G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
GPI7	CCDS3336.1	Br04X	g.chr16:56156501C>T	c.2618T>C	p.I873T	Sentido erróneo
GPR114	CCDS10785.1	Br27P	g.chr6:46944735delT	c.484C>T	p.H162Y	Sentido erróneo
GPR116	CCDS4919.1	Br03X	g.chr14:104589052G>A	c.1465delT	fs	INDEL
GPR132	CCDS9997.1	Br14X	g.chr17:69879732C>T	c.467G>A	p.R156Q	Sentido erróneo
GPR142	CCDS11698.1	Br27P	g.chr9:124295843G>A	c.787C>T	p.P263S	Sentido erróneo
GPR144	NM_182611	Br27P	g.chr6:100475803G>A	c.991G>A	p.E331K	Sentido erróneo
GPR145	CCDS5044.1	Br27P	g.chrX:78233393C>A	c.757G>A	p.V253M	Sentido erróneo
GPR174	CCDS14443.1	Br9PT	g.chr7:123998902C>T	c.744C>A	p.F248L	Sentido erróneo
GPR37	CCDS5792.1	Br27P	g.chr1:198828929G>A	c.80C>T	p.A27V	Sentido erróneo
GPR37L1	CCDS1420.1	Br27P	g.chr19:40534646C>T	c.1034G>A	p.C345Y	Sentido erróneo
GPR40	CCDS12458.1	Br26X	g.chr19:40633189G>A	c.352C>T	p.R118W	Sentido erróneo
GPR43	CCDS12461.1	Br27P	g.chr1:109797705C>T	c.733G>A	p.G245R	Sentido erróneo
GPR61	CCDS801.1	Br27P	g.chr1:109797705C>T	c.19C>T	p.P7S	Sentido erróneo
GPR61	CCDS801.1	Br27P	g.chr1:109798263C>T	c.577C>T	p.P193S	Sentido erróneo
GPR73L1	CCDS13089.1	Br27P	g.chr20:5231346G>A	c.495G>A	p.M165I	Sentido erróneo
GPR74	CCDS3551.1	Br17X	g.chr4:73378053T>C	c.1058T>C	p.V353A	Sentido erróneo
GPR78	CCDS3403.1	Br08X	g.chr4:87008700C>T	c.90C>T	p.C30C	Sinónima
GPR83	CCDS8297.1	Br27P	g.chr11:93773974G>A	c.88G>A	p.E30K	Sentido erróneo
GPR83	CCDS8297.1	Br27P	g.chr11:93766298G>A	IVS3+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
GPR85	CCDS5758.1	Br23X	g.chr7:112317674A>C	c.1054A>C	p.T352P	Sentido erróneo
GPRC5C	CCDS11699.1	Br14X	g.chr17:69948219C>T	c.844C>T	p.R282C	Sentido erróneo
GPS1	CCDS11800.1	Br11P	g.chr17:77604512T>C	c.227T>C	p.V76A	Sentido erróneo
GPS2	NM_032442	Br27P	g.chr17:71649076>A	c.3420G>A	p.K1140K	Sinónima
GPSM2	CCDS792.1	Br27P	g.chr1:109156547C>T	c.870C>T	p.D290D	Sinónima
GPT	CCDS6430.1	Br27P	g.chr8:145702560C>T	c.1094C>T	p.P365L	Sentido erróneo
GRAP2	CCDS13999.1	Br13X	g.chr22:38691505T>C (homocigótico)	c.910T>C	p.S304P	Sentido erróneo
GRASP	CCDS8817.1	Br27P	g.chr12:50694842G>A	c.780G>A	p.G260G	Sinónima
GRCA	CCDS8563.1	Br04X	g.chr12:6805701C>T	c.1137C>T	p.S379S	Sinónima
GREB1	NM_014668	Br15X	g.chr2:11689443C>T	c.2192C>T	p.T731M	Sentido erróneo
GRIA4	CCDS8333.1	Br27P	g.chr11:105302713G>A	c.1884G>A	p.W628X	De finalización
GRIK4	CCDS8433.1	Br17X	g.chr11:120343207G>A	c.2360G>A	p.G787E	Sentido erróneo
GRIN2B	CCDS8662.1	Br04X	g.chr12:13910212C>A	c.198C>A	p.P66P	Sinónima
GRIN2B	CCDS8662.1	Br13X	g.chr12:13608123G>A	c.3316G>A	p.E1106K	Sentido erróneo
GRIN2B	CCDS8662.1	Br27P	g.chr12:13607612C>T	c.3827C>T	p.A1276V	Sentido erróneo
GRIN3A	CCDS6758.1	Br29P	g.chr9:101512338A>G	c.1911A>G	p.A637A	Sinónima
GRINA	NM_001009184	Br27P	g.chr8:145138181C>T	c.640C>T	p.L214F	Sentido erróneo
GRM1	CCDS5209.1	Br15X	g.chr6:146761918C>T	c.2050C>T	p.R684C	Sentido erróneo

Fig. 10

GRM3	CCDS5600.1	Br08X	g.chr7:86113754C>T	c.2273C>T	p.T758M	Sentido erróneo
GRM3	CCDS5600.1	Br15X	g.chr7:86060570G>A	c.811G>A	p.V271I	Sentido erróneo
GSR	NM_000637	Br27P	g.chr8:30655684G>A	c.1464G>A	p.L488L	Sinónima
GSTO2	CCDS7556.1	Br27P	g.chr10:106029187G>A	c.436G>A	p.A146T	Sentido erróneo
GTF2A2	CCDS10173.1	Br27P	g.chr15:57718645C>T	c.308C>T	p.T103I	Sinónima
GTF2H4	NM_020442	Br20P	g.chr6:31001736G>C	c.3062G>C	p.G1021A	Sentido erróneo
GTF3C4	CCDS6953.1	Br27P	g.chr8:132584539G>A	c.1979G>A	p.G660E	Sentido erróneo
GUCY1A3	NM_000856	Br08X	g.chr4:156989502dupG	c.580dupG	fs	INDEL
GUCY1B2	CCDS9426.1	Br27P	g.chr13:50500400G>A	c.344G>A	p.R115K	Sentido erróneo
GZMH	CCDS9632.1	Br17X	g.chr14:24145771G>A	c.619G>A	p.V207M	Sentido erróneo
HAMP	CCDS12454.1	Br27P	g.chr19:40467743C>T	c.213C>T	p.G71G	Sinónima
HB8	NM_000519	Br07X	g.chr11:5211942G>C	c.170G>C	p.G57A	Sentido erróneo
HBXAP	CCDS8253.1	Br27P	g.chr11:77063772T>C	c.3519T>C	p.D1173D	Sinónima
HBXAP	CCDS8253.1	Br27P	g.chr11:77091173G>A	c.749G>A	p.S250N	Sentido erróneo
HCFC2	CCDS9097.1	Br06X	g.chr12:102977024G>A	c.716G>A	p.G239E	Sentido erróneo
HDAC2	NM_001527	Br03X	g.chr6:114381275G>C	c.498G>C	p.K166N	Sentido erróneo
HDAC9	NM_178425	Br27P	g.chr7:18398170G>A	c.49G>A	p.G17S	Sentido erróneo
HDAC9	NM_178425	Br25X	g.chr7:18447540A>G	c.847A>G	p.N283D	Sentido erróneo
HDC	CCDS10134.1	Br27P	g.chr15:48333110C>T	c.766C>T	p.L256L	Sinónima
HECW2	NM_020760	Br27P	g.chr2:196982979G>A	c.2816G>A	p.S939N	Sentido erróneo
HERC1	NM_003922	Br27P	g.chr15:61754010C>T	c.7430C>T	p.S2477F	Sentido erróneo
HERC1	NM_003922	Br06X	g.chr15:61748950G>A	c.8046G>A	p.R2682R	Sinónima
HERC2	CCDS10021.1	Br15X	g.chr15:25088302C>T	c.10152C>T	p.L3384L	Sinónima
HGSNAT	ENST00000332689	Br27P	g.chr8:43114876G>A	c.68G>A	p.G23D	Sentido erróneo
HHIP	CCDS3762.1	Br11P	g.chr4:146013538delG	c.1801delG	fs	INDEL
HIF3A	CCDS12681.1	Br27P	g.chr19:51524515G>A	c.1652G>A	p.C551Y	Sentido erróneo
HIP1	NM_005338	Br27P	g.chr7:74832210G>A	c.1376G>A	p.R459K	Sentido erróneo
HIVEP1	NM_002114	Br23X	g.chr6:12232178C>A	c.4164C>A	p.F1388L	Sentido erróneo
HIVEP2	NM_006734	Br9PT	g.chr6:143137172G>A	c.397G>A	p.V133I	Sentido erróneo
HIVEP3	CCDS463.1	Br27P	g.chr1:41719464C>T	c.98C>T	p.S33F	Sentido erróneo
HMG20A	CCDS10295.1	Br02X	g.chr15:75558704G>A	c.1036G>A	p.D346N	Sentido erróneo
HMGCL	CCDS243.1	Br27P	g.chr1:23888551G>A	c.268G>A	p.E90K	Sentido erróneo
HMP19	CCDS4391.1	Br27P	g.chr5:173423841G>A	c.130G>A	p.V44M	Sentido erróneo
HNT	CCDS8491.1	Br27P	g.chr11:131710194G>A	c.979G>A	p.A327T	Sentido erróneo
HORMAD1	CCDS967.1	Br27P	g.chr1:147493950C>T	c.402C>T	p.N134N	Sinónima
HOXA6	CCDS5407.1	Br07X	g.chr7:26956626C>T	c.591C>T	p.R197R	Sinónima
HP	NM_005143	Br14X	g.chr16:706518955G>A	c.826G>A	p.G276R	Sentido erróneo
HP1BP3	NM_016287	Br17X	g.chr1:20829004_20829000delAGAAC	c.942_946delAGAAC	fs	INDEL
HPCAL4	CCDS441.1	Br04X	g.chr1:39819340C>A	c.29C>A	p.P10H	Sentido erróneo
HRB	CCDS2467.1	Br26X	g.chr2:228243952_228243955delCAAA	c.1565_1568delCAAA	fs	INDEL
HRBL	CCDS5697.1	Br27P	g.chr7:99792782G>A	c.428G>A	p.R143K	Sentido erróneo
HRG	CCDS3280.1	Br27P	g.chr3:187878168G>A	c.1372G>A	p.V458M	Sentido erróneo
HS2ST1	CCDS712.1	Br27P	g.chr1:87310212C>T	c.423C>T	p.G141G	Sinónima
HS2ST1	CCDS711.1	Br27P	g.chr1:87282172A>T	IVS6-2A>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
HSA9761	CCDS3981.1	Br23X	g.chr5:61730453G>A	c.253G>A	p.E85K	Sentido erróneo
HSD17B2	CCDS10936.1	Br15X	g.chr18:80659286C>T	c.276C>T	p.C92C	Sinónima
HSD17B8	CCDS4769.1	Br27P	g.chr6:33281662G>A	c.646G>A	p.D216N	Sentido erróneo
HSPA4L	CCDS3734.1	Br9PT	g.chr4:129086786T>C	c.1275T>C	p.P425P	Sinónima
HSPC111	NM_016391	Br27P	g.chr5:175743906C>T	c.469C>T	p.R157C	Sentido erróneo
HSPG2	NM_005529	Br27P	g.chr1:21936825C>T	c.4443C>T	p.L1481L	Sinónima

Fig. 10

HTR3C	CCDS3250.1	Br26X	g.chr3:185256780C>T	IVS4+4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
HTR3E	CCDS3251.1	Br10P	g.chr3:185300897G>A	c.35G>A	p.R12H	Sentido erróneo
HXMA	CCDS10586.1	Br14X	g.chr16:20461790C>T	c.1456C>T	p.P486S	Sentido erróneo
HYPB	CCDS2749.1	Br27P	g.chr3:47133202T>G	c.2992T>G	p.C998G	Sentido erróneo
IBTK	NM_015525	Br02X	g.chr6:82979143G>C	c.2291G>C	p.C764S	Sentido erróneo
IBTK	NM_015525	Br27P	g.chr6:82939856C>T	c.3744C>T	p.T1248T	Sinónima
ICAM3	CCDS12235.1	Br17X	g.chr19:10310614G>A	c.87G>A	p.G29G	Sinónima
ICEBERG	NM_021571	Br26X	g.chr11:104514773G>A	c.250G>A	p.A84T	Sentido erróneo
IDE	CCDS7421.1	Br27P	g.chr10:94281604G>A	c.542G>A	p.R181K	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br10P	g.chr2:208938618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br11P	g.chr2:208938618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br12P	g.chr2:208938618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br27P	g.chr2:208938618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br29P	g.chr2:208938618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IFI44	CCDS688.1	Br25X	g.chr1:78833091C>T	c.714C>T	p.D238D	Sinónima
IFIT3	CCDS7402.1	Br27P	g.chr10:91089032G>A	c.640G>A	p.G214S	Sentido erróneo
IFNAR1	CCDS13624.1	Br17X	g.chr21:33639513G>A	c.765G>A	p.M255I	Sentido erróneo
IFRD1	NM_001007245	Br27P	g.chr7:111684744G>A	c.50G>A	p.G17D	Sentido erróneo
IGF1	CCDS9091.1	Br27P	g.chr12:101372044G>A	c.64G>A	p.V22M	Sentido erróneo
IGF2	CCDS7728.1	Br27P	g.chr11:2110805C>T	c.531C>T	p.S177S	Sinónima
IGFBP7	CCDS3512.1	Br27P	g.chr4:57739618G>A	c.731G>A	p.G244E	Sentido erróneo
IGSF1	CCDS14629.1	Br03X	g.chrX:130135064A>G (homocigótico)	c.3107A>G	p.Y1036C	Sentido erróneo
IGSF10	CCDS3160.1	Br03X	g.chr3:152646824C>G	c.3643C>G	p.P1215A	Sentido erróneo
IGSF9	CCDS1190.1	Br27P	g.chr1:156713171G>A	c.1897G>A	p.V633I	Sentido erróneo
IGSF9	CCDS1190.1	Br27P	g.chr1:156720567G>A	c.382G>A	p.V128M	Sentido erróneo
IKBKE	NM_014002	Br27P	g.chr1:203054848G>A	IVS17+1G>A		
IL12RB2	CCDS638.1	Br23X	g.chr1:67498069G>T	UTR-4G>T	Sitio de empalme 5'UTR	Sitio de empalme 5'UTR
IL17B	CCDS4297.1	Br17X	g.chr5:148734262C>T	c.406C>T	p.R136C	Sentido erróneo
IL17RE	CCDS2589.1	Br27P	g.chr3:9920722C>T	c.155C>T	p.S52F	Sentido erróneo
IL1F9	CCDS2108.1	Br9PT	g.chr2:113452488C>T	c.42C>T	p.A14A	Sinónima
IL1RL1	CCDS2057.1	Br27P	g.chr2:102418056G>A	c.725G>A	p.G242D	Sentido erróneo
IL3	CCDS4149.1	Br27P	g.chr5:131424345C>T	c.47C>T	p.P16L	Sentido erróneo
ILT7	CCDS12890.1	Br03X	g.chr19:59541295G>A (homocigótico)	c.379G>A	p.A127T	Sentido erróneo
IMP4	CCDS2160.1	Br03X	g.chr2:130816898G>A	c.13G>A	p.E5K	Sentido erróneo
IMP4	CCDS2160.1	Br29P	g.chr2:130819902T>C	c.676T>C	p.Y226H	Sentido erróneo
IMPDH1	NM_183243	Br27P	g.chr7:127643787G>A	c.1110G>A	p.S37N	Sentido erróneo
INDO	NM_002164	Br27P	g.chr8:39904750C>T	c.1101C>T	p.T367T	Sinónima
INDO	NM_002164	Br27P	g.chr8:39896791G>A	IVS5+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
INSIG2	CCDS2122.1	Br27P	g.chr2:118570375G>A	c.13G>A	p.E5K	Sentido erróneo
IPO13	CCDS503.1	Br08X	g.chr1:44091688_44091690delTGA	c.1218_1220delTGA	p.D406del	INDEL
IPO8	CCDS8719.1	Br27P	g.chr12:30683785C>T	c.2420C>T	p.P807L	Sentido erróneo
IQGAP2	NM_006633	Br27P	g.chr5:76003350G>A	c.2854G>A	p.D952N	Sentido erróneo
IQWD1	CCDS1267.1	Br27P	g.chr1:164745940G>A	c.863G>A	p.S288N	Sentido erróneo
IRS1	CCDS2453.1	Br02X	g.chr2:227488820A>G	c.140A>G	p.Y47C	Sentido erróneo
IRTA2	CCDS1155.1	Br26X	g.chr1:154327353C>A	c.616C>A	p.P206T	Sentido erróneo
IRX6	NM_024335	Br14X	g.chr16:53917924C>A	c.221C>A	p.P74H	Sentido erróneo
IRX6	NM_024335	Br27P	g.chr16:53920286G>A	c.895G>A	p.A299T	Sentido erróneo
IRX6	NM_024335	Br04X	chr16:53917795_53917806delACGCTCTGT	c.93_103delACGCTCTGT	fs	INDEL
ISLI	NM_002202	Br27P	g.chr5:50721259G>A	c.492G>A	p.Q164Q	Sinónima
ITGA4	NM_000885	Br25X	g.chr2:182224557C>A	c.2837C>A	p.P946Q	Sentido erróneo

Fig. 10

ITGA7	CCDS8888.1	Br27P	g.chr12:54383206C>T	c.230C>T	p.A77V	Sentido erróneo
ITGAL	NM_002209	Br04X	g.chr16:30436684G>T	c.3099G>T	p.V1033V	Sinónima
ITGAL	NM_002209	Br26X	g.chr16:30398277G>A	c.570G>A	p.S190S	Sinónima
ITGAX	CCDS10711.1	Br17X	g.chr16:31282136G>T	c.1650G>T	p.R550R	Sinónima
ITIH5	NM_032817	Br12P	g.chr10:7645217G>T	c.2022G>T	p.V674V	Sinónima
ITIH5	NM_032817	Br27P	g.chr10:76619778G>A	c.522G>A	p.V174V	Sinónima
ITLN1	CCDS1211.1	Br05X	g.chr1:157666290G>A	IVS2+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ITPKB	CCDS1555.1	Br27P	g.chr1:223132114G>A	IVS6+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
ITPR3	CCDS4783.1	Br16X	g.chr6:33761264G>A	c.5458G>A	p.E1820K	Sentido erróneo
IVNS1ABP	CCDS1368.1	Br05X	g.chr1:181999070_181999067delGTTT	c.1683_1686delGTTT	fs	INDEL
JMJD1A	CCDS1990.1	Br27P	g.chr2:86605545G>A	c.1400G>A	p.C467Y	Sentido erróneo
JMJD1B	NM_016604	Br27P	g.chr5:137736306G>A	c.237G>A	p.W79X	De finalización
JUNB	CCDS12280.1	Br27P	g.chr19:127636386C>T	c.53C>T	p.T18M	Sentido erróneo
KIAA1274	ENST00000261275	Br27P	g.chr15:272058331G>A	c.757G>A	p.V253M	Sentido erróneo
KATNAL2	NM_031303	Br27P	g.chr18:42849857G>T	c.680G>T	p.G227V	Sentido erróneo
KBTBD3	CCDS8334.1	Br27P	g.chr11:105429606C>T	c.1020C>T	p.Y340Y	Sinónima
KBTBD4	CCDS7940.1	Br27P	g.chr11:47551919G>A	IVS2-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KCNA4	NM_002233	Br29P	g.chr11:29990620C>T	c.182C>T	p.S61F	Sentido erróneo
KCNA7	CCDS12755.1	Br02X	g.chr19:54265675C>T	c.828C>T	p.I276I	Sinónima
KCNB2	CCDS6209.1	Br11P	g.chr8:74011087G>A	c.943G>A	p.A315T	Sentido erróneo
KCNC4	CCDS821.1	Br20P	g.chr1:110478374C>T	c.1425C>T	p.F475F	Sinónima
KCND2	CCDS5776.1	Br27P	g.chr7:119976568C>T	c.1428C>T	p.T476T	Sinónima
KCND2	CCDS5776.1	Br27P	g.chr7:119979914C>T	c.1597C>T	p.R533X	De finalización
KCNG3	CCDS1809.1	Br03X	g.chr2:42631881G>A	c.412G>A	p.D138N	Sentido erróneo
KCNH1	CCDS1496.1	Br26X	g.chr1:207365704G>T	c.1662G>T	p.K554N	Sentido erróneo
KCNH5	CCDS9756.1	Br9PT	g.chr14:62316201C>T	c.2017C>T	p.R573W	Sentido erróneo
KCNJ15	CCDS13656.1	Br03X	g.chr21:38593138G>A	c.85G>A	p.V29I	Sentido erróneo
KCNK1	CCDS1598.1	Br26X	g.chr1:230109198G>A	c.478G>A	p.V160I	Sentido erróneo
KCNK5	CCDS4841.1	Br27P	g.chr6:39304718C>T	c.148C>T	p.P50S	Sentido erróneo
KCNN1	NM_002248	Br27P	g.chr19:17946067G>A	c.370G>A	p.E124K	Sentido erróneo
KCNQ3	NM_004519	Br27P	g.chr8:133211412G>A	c.1898G>A	p.G633E	Sentido erróneo
KCNQ4	CCDS456.1	Br27P	g.chr1:40954145G>A	c.742G>A	p.V248M	Sentido erróneo
KCTD7	CCDS5534.1	Br27P	g.chr7:65538336G>A	c.135G>A	p.L45L	Sinónima
KCTD8	CCDS3467.1	Br27P	g.chr4:44291341C>T	c.128C>T	p.P43L	Sentido erróneo
KCTD8	CCDS3467.1	Br27P	g.chr4:44291181C>T	c.288C>T	p.R96R	Sinónima
KDELR2	CCDS5551.1	Br27P	g.chr7:6276044C>T	c.607C>T	p.L203F	Sentido erróneo
KDR	CCDS3497.1	Br03X	g.chr4:55797122G>A	c.3121G>A	p.V1041M	Sentido erróneo
KEL	NM_000420	Br27P	g.chr7:142158572G>A	c.1408G>A	p.D470N	Sentido erróneo
KIAA0082	CCDS4835.1	Br16X	g.chr6:37555001C>T	c.2367C>T	p.A789A	Sinónima
KIAA0101	CCDS10193.1	Br27P	g.chr15:62456131C>T	c.154C>T	p.P52S	Sentido erróneo
KIAA0103	CCDS6309.1	Br20P	g.chr8:109551279G>A	c.412G>A	p.V138M	Sentido erróneo
KIAA0133	NM_014777	Br07X	g.chr1:226080304T>A	c.3209T>A	p.F1070Y	Sentido erróneo
KIAA0133	NM_014777	Br17X	g.chr1:226077736G>A	c.641G>A	p.G214E	Sentido erróneo
KIAA0143	NM_015137	Br17X	g.chr8:133065700G>C	c.1600G>C	p.D534H	Sentido erróneo
KIAA0153	CCDS14047.1	Br27P	g.chr22:41901418C>T	c.374C>T	p.T125M	Sentido erróneo
KIAA0317	NM_001039479	Br27P	g.chr14:74206524G>A	c.1667G>A	p.G556E	Sentido erróneo
KIAA0329	NM_014844	Br27P	g.chr14:101970983C>T	c.2076C>T	p.H692H	Sinónima
KIAA0350	NM_015225	Br17X	g.chr16:11052915C>G	c.1911C>G	p.I637M	Sentido erróneo
KIAA0367	NM_015225	Br03X	g.chr9:76552682G>A	c.2985G>A	p.G995G	Sinónima
KIAA0404	NM_015104	Br27P	g.chr11:64434704C>T	c.1667C>T	p.A556V	Sentido erróneo

Fig. 10

KIAA0406	CCDS13300.1	Br27P	g.chr20:36068178C>T	c.2338C>T	p.L780F	Sentido erróneo
KIAA0528	NM_014802	Br27P	g.chr12:22557563G>A	c.970G>A	p.A324T	Sentido erróneo
KIAA0649	CCDS6988.1	Br23X	g.chr9:135605495G>A	c.3194G>A	p.G1065D	Sentido erróneo
KIAA0652	CCDS7921.1	Br05X	t g.chr11:46627297_46627301delAAATG	c.305_309delAAATG	fs	INDEL
KIAA0664	NM_015229	Br27P	g.chr17:2542135C>T	c.3450C>T	p.H1150H	Sinónima
KIAA0664	NM_015229	Br27P	g.chr17:2544166G>A	IVS17+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KIAA0672	NM_014859	Br15X	g.chr17:12802872G>A	c.1456G>A	p.E486K	Sentido erróneo
KIAA0672	NM_014859	Br27P	g.chr17:12740531G>A	c.176G>A	p.G59E	Sentido erróneo
KIAA0690	CCDS7457.1	Br06X	g.chr10:99113648G>A	c.3520G>A	p.E1174K	Sentido erróneo
KIAA0701	NM_001006947	Br27P	g.chr12:98979356C>T	c.1313C>T	p.T438I	Sentido erróneo
KIAA0703	NM_014861	Br20P	g.chr16:83008699G>A	IVS5+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KIAA0748	ENST00000316577	Br27P	g.chr12:53643162G>A	c.373G>A	p.D125N	Sentido erróneo
KIAA0759	CCDS9852.1	Br27P	g.chr14:76345743C>T	IVS1-4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KIAA0774	NM_001033602	Br15X	g.chr13:28506145C>T (homocigótico)	c.2359C>T	p.R787C	Sentido erróneo
KIAA0774	NM_001033602	Br05X	g.chr13:28497704C>T	c.899C>T	p.S300L	Sentido erróneo
KIAA0802	CCDS11841.1	Br9PT	g.chr18:8774394C>T	c.1284C>T	p.F428F	Sinónima
KIAA0831	NM_014924	Br9PT	g.chr14:54918591C>A	c.719C>A	p.A240D	Sentido erróneo
KIAA0863	NM_014913	Br27P	g.chr18:75996793G>A	c.2506G>A	p.E836K	Sentido erróneo
KIAA0980	NM_025176	Br27P	g.chr20:25404789G>A	c.3138G>A	p.E1046E	Sinónima
KIAA1024	NM_015206	Br27P	g.chr15:77547735C>T	c.2705C>T	p.T902I	Sentido erróneo
KIAA1033	NM_015275	Br27P	g.chr12:104011475G>A	IVS5+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KIAA1086	ENST00000262961	Br04X	g.chr19:3771285G>C	c.1524G>C	p.R508R	Sinónima
KIAA1109	ENST00000264501	Br27P	g.chr4:123583744G>A	IVS20+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
KIAA1223	NM_020337	Br25X	g.chr4:125947835A>T	c.4202A>T	p.E1401V	Sinónima
KIAA1274	NM_014431	Br27P	g.chr10:71962517G>A	c.768G>A	p.R256R	Sinónima
KIAA1328	NM_020776	Br27P	g.chr18:32901211G>A	c.937G>A	p.D313N	Sentido erróneo
KIAA1377	NM_020802	Br13X	g.chr11:101338494A>T	c.1518A>T	p.K506N	Sentido erróneo
KIAA1411	NM_020819	Br27P	g.chr6:71247348C>T	c.437C>T	p.T146I	Sentido erróneo
KIAA1441	CCDS992.1	Br04X	g.chr1:148073883G>C	c.2043G>C	p.Q681H	Sentido erróneo
KIAA1441	CCDS992.1	Br04X	g.chr1:148073884T>A	c.2044T>A	p.C682S	Sentido erróneo
KIAA1441	CCDS992.1	Br27P	g.chr1:148076955C>T	c.3651C>T	p.T1217T	Sinónima
KIAA1467	NM_020853	Br11P	:13124806_13124822delCGATAACTCTTT	IVS12-20_IVS12-4delCGATAACTCTTTTTCCA	Sitio de empalme	INDEL
KIAA1505	NM_020879	Br27P	g.chr7:76530454_76530455delTT	c.661_662delTT	fs	INDEL
KIAA1524	NM_020880	Br17X	g.chr3:109766959_109766955delTTGAT	c.1448_1452delTTGAT	fs	INDEL
KIAA1576	NM_020927	Br27P	g.chr16:76416695G>A	c.415G>A	p.V139I	Sentido erróneo
KIAA1618	CCDS11772.1	Br27P	g.chr17:75876488G>A	c.539G>A	p.G180E	Sentido erróneo
KIAA1754L	NM_178495	Br26X	g.chr2:96415170C>T	c.951C>T	p.T317T	Sinónima
KIAA1804	CCDS1598.1	Br07X	g.chr1:229822156A>C	c.2669A>C	p.H890P	Sentido erróneo
KIAA1804	CCDS1598.1	Br07X	g.chr1:229822168T>C	c.2681T>C	p.M894T	Sentido erróneo
KIAA1862	NM_032534	Br27P	g.chr7:148857534G>A	c.611G>A	p.G204E	Sentido erróneo
KIAA1909	NM_052909	Br27P	g.chr5:216616C>T	c.2361C>T	p.P787P	Sinónima
KIAA1909	NM_052909	Br26X	g.chr5:196353G>A	c.601G>A	p.G201R	Sentido erróneo
KIAA1946	NM_177454	Br06X	g.chr2:187452911C>T	c.2336C>T	p.S779L	Sentido erróneo
KIAA1967	NM_021174	Br07X	g.chr8:22529222C>T (homocigótico)	c.1460C>T	p.A487V	Sentido erróneo
KIAA2022	NM_001008537	Br05X	g.chrX:73746128C>G	c.1285C>G	p.L42SV	Sentido erróneo
KIAA2026	NM_001017969	Br12P	g.chr9:5912152G>T	c.1369G>T	p.V457F	Sentido erróneo
KIDINS220	NM_020738	Br27P	g.chr2:8840972G>A	c.3282G>A	p.G1094G	Sinónima
KIF2	CCDS6427.1	Br27P	g.chr8:145668629C>T	c.1685C>T	p.A562V	Sentido erróneo
KIF3	CCDS10789.1	Br27P	g.chr16:56362003G>A	c.459G>A	p.V153V	Sinónima
KIRREL2	CCDS12479.1	Br27P	g.chr19:41049219C>T	c.1843C>T	p.P615S	Sentido erróneo

Fig. 10

KIRREL3	NM_032531	Br27P	g.chr11:125800102C>T	c.1920C>T	p.V640V	Sinónima
KLHDC5	NM_020782	Br02X	g.chr12:27825052A>G	c.522A>G	p.Q174Q	Sinónima
KLHL10	NM_152467	Br04X	g.chr17:37257996G>A	c.1738G>A	p.E580K	Sentido erróneo
KLHL4	CCDS14456.1	Br27P	g.chrX:86695014C>T	c.1670C>T	p.S557L	Sentido erróneo
KLK9	CCDS12816.1	Br11P	g.chr19:56198214T>G	c.718T>G	p.Y240D	Sentido erróneo
KLP1	CCDS12926.1	Br29P	g.chr19:60689674G>A	c.160G>A	p.G54S	Sentido erróneo
KLRG1	CCDS8599.1	Br07X	g.chr12:9039068G>A (homocigótico)	c.274G>A	p.E92K	Sentido erróneo
KNTC1	NM_014708	Br06X	g.chr12:121580488A>G	c.1954A>G	p.I652V	Sentido erróneo
KREMEN2	CCDS10484.1	Br27P	g.chr16:2957845G>A	c.1133G>A	p.R378Q	Sentido erróneo
KREMEN2	CCDS10483.1	Br27P	g.chr16:2955005G>A	c.239G>A	p.R80H	Sentido erróneo
KRT9	NM_000226	Br27P	g.chr17:36978068G>A	c.1266G>A	p.Q422Q	Sinónima
KRTAP12-3	NM_198697	Br27P	g.chr21:44902470C>T	c.146C>T	p.S49F	Sentido erróneo
KRTAP20-2	CCDS13604.1	Br27P	g.chr21:30929456G>A	c.3G>A	p.M1I	Sentido erróneo
KRTHA4	CCDS11390.1	Br04X	g.chr17:36787862C>A	c.1286C>A	p.T429N	Sentido erróneo
KSR1	NM_014238	Br27P	g.chr17:2295841C>T	c.1524C>T	p.G508G	Sinónima
L1CAM	CCDS14733.1	Br20P	g.chrX:152654161C>T	c.1880C>T	p.T627M	Sentido erróneo
L3MBTL2	CCDS14011.1	Br27P	g.chr22:39944621C>T	c.1040C>T	p.T347I	Sentido erróneo
LACE1	CCDS5067.1	Br9PT	g.chr6:108784598delC	c.528delC	fs	INDEL
LACRT	CCDS6883.1	Br27P	g.chr12:53313235G>A	c.108G>A	p.G36G	Sinónima
LAMA1	NM_005559	Br12P	g.chr18:6967742G>A	c.6329G>A	p.R2110H	Sentido erróneo
LAMA3	CCDS11880.1	Br14X	g.chr18:19738532G>A	c.1664G>A	p.S555N	Sentido erróneo
LAMA4	NM_002290	Br20P	g.chr6:112558910C>T	c.3900C>T	p.Y1300Y	Sinónima
LAMB3	CCDS1487.1	Br27P	g.chr1:206186654G>A	c.1550G>A	p.R517H	Sentido erróneo
LAMB3	CCDS1487.1	Br17X	g.chr1:206180232G>A	c.2869G>A	p.A957T	Sentido erróneo
LAMP3	CCDS3242.1	Br15X	g.chr3:184354455C>A	c.476C>A	p.T159N	Sentido erróneo
LAP1B	CCDS1335.1	Br27P	g.chr1:176618341C>T	c.1062C>T	p.F354F	Sinónima
LARGE	CCDS13912.1	Br27P	g.chr22:31994984C>T	UTR+3C>T	3'UTR	3'UTR
LARP5	NM_015155	Br17X	g.chr10:8489009G>A	c.2174G>A	p.R725H	Sentido erróneo
LATS1	NM_004690	Br27P	g.chr6:150093563G>A	c.2155G>A	p.V719I	Sentido erróneo
LATS2	CCDS9294.1	Br27P	g.chr13:20451877G>A	c.2725G>A	p.G909R	Sentido erróneo
LAX	CCDS1441.1	Br27P	g.chr1:200475255G>A	c.758G>A	p.G253E	Sentido erróneo
LBP	CCDS13304.1	Br04X	g.chr20:36431158G>A	c.1087G>A	p.E363K	Sentido erróneo
LCA10	NM_001039768	Br27P	g.chrX:152573310C>T	c.343C>T	p.P115S	Sentido erróneo
LCT	CCDS2178.1	Br04X	g.chr2:136408661T>A	c.1694T>A	p.V565E	Sentido erróneo
LCT	CCDS2178.1	Br03x	g.chr2:136400046C>T	c.3603C>T	p.A1201A	Sinónima
LDLRAD3	NM_174902	Br27P	g.chr11:86059887G>A	c.302G>A	p.S101N	Sentido erróneo
LEMD2	CCDS4785.1	Br27P	g.chr6:33864486C>T	c.376C>T	p.P126S	Sentido erróneo
LENG8	CCDS12894.1	Br12P	g.chr19:59657433G>A	c.439G>A	p.G147S	Sentido erróneo
LETM1	CCDS3355.1	Br27P	g.chr4:1791230G>A	c.1517G>A	p.R506K	Sentido erróneo
LETMD1	CCDS8806.1	Br27P	g.chr12:49739469G>A	c.1071G>A	p.G357G	Sinónima
LETMD1	CCDS8806.1	Br04X	g.chr12:49735994A>G	c.583A>G	p.I195V	Sentido erróneo
LIPE	CCDS11126.1	Br20P	g.chr17:7784239C>G	c.1265C>G	p.A422G	Sentido erróneo
LIPN	ENST00000282673	Br26X	g.chr10:90569974T>C (homocigótico)	c.861T>C	p.T287T	Sinónima
LMNB1	CCDS4140.1	Br27P	g.chr5:126141304G>A	c.205G>A	p.E69K	Sentido erróneo
LMX1A	CCDS1247.1	Br23X	g.chr1:162054049G>A	c.185G>A	p.C62Y	Sentido erróneo
LMX1A	CCDS1247.1	Br16X	g.chr1:161911626G>A	c.715G>A	p.V239I	Sentido erróneo
LMX1A	CCDS1247.1	Br15X	g.chr1:161904931C>T	c.993C>T	p.A331A	Sinónima
LNX	CCDS3492.1	Br27P	g.chr4:54188918C>T	c.1094C>T	p.S365F	Sentido erróneo
LNX	CCDS3492.1	Br27P	g.chr4:54185756G>A	c.1279G>A	p.A427T	Sentido erróneo
LNX2	CCDS9323.1	Br27P	g.chr13:27022629G>A	IVS7-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme

Fig. 10

LOC113655	CCDS6431.1	Br27P	g.chr8:145705898A>C	c.374A>C	p.Q125P	Sentido erróneo
LOC113655	CCDS6431.1	Br27P	g.chr8:145705899G>T	c.375G>T	p.Q125H	Sentido erróneo
LOC124842	CCDS11283.1	Br27P	g.chr17:29984030C>T	c.1407C>T	p.L469L	Anónima
LOC126248	CCDS12429.1	Br27P	g.chr19:38343191G>A	c.1029G>A	p.R343R	Anónima
LOC131368	CCDS2947.1	Br16X	g.chr2:103657744A>T	c.393A>T	p.G131G	Anónima
LOC131873	ENST00000358511	Br05X	g.chr2:131767096C>T	c.1147C>T	p.R383W	Sentido erróneo
LOC134145	NM_199133	Br27P	g.chr5:10289727G>A	c.307G>A	p.V103I	Sentido erróneo
LOC146562	CCDS10521.1	BR27P	g.chr16:4730662G>A	IVS3+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
LOC158830	NM_001025265	Br27P	g.chrX:70106912C>T	c.498C>T	p.D166D	Anónima
LOC200312	NM_001017981	Br27P	g.chr22:29106470C>T	c.564C>T	p.T188T	Anónima
LOC221955	CCDS5350.1	Br27P	g.chr7:6229509G>A	c.1416G>A	p.R472R	Anónima
LOC257106	CCDS1215.1	Br27P	g.chr1:157831186C>T	c.2065C>T	p.P689S	Sentido erróneo
LOC257106	CCDS1215.1	Br27P	g.chr1:157839375G>A	c.221G>A	p.R74Q	Sentido erróneo
LOC283537	CCDS8332.1	Br15X	g.chr13:28189947G>C	c.189G>C	p.E63D	Sentido erróneo
LOC284912	CCDS13918.1	Br11P	g.chr22:34348002C>T	c.230C>T	p.A77V	Sentido erróneo
LOC284948	CCDS1976.1	Br07X	g.chr2:85573774C>T	c.38C>T	p.S13F	Sentido erróneo
LOC339977	NM_001024611	Br27P	g.chr4:52703222G>A	c.894G>A	p.R298R	Anónima
LOC374768	NM_199339	Br27P	g.chr17:7267592C>T	c.461C>T	p.A154V	Sentido erróneo
LOC387755	NM_001031853	Br16X	g.chr11:152137454>T	c.1333A>T	p.M445L	Sentido erróneo
LOC387856	NM_001013635	Br27P	g.chr12:46864265G>A	c.93G>A	p.V31V	Anónima
LOC388595	NM_001013541	Br27P	g.chr1:15814859C>T	c.200C>T	p.A67V	Sentido erróneo
LOC388969	NM_001013649	Br15X	g.chr2:85748258C>T	c.336C>T	p.Y112Y	Anónima
LOC391123	NM_001013661	Br27P	g.chr1:156641726C>T	c.99C>T	p.Y33Y	Anónima
LOC392617	ENST00000333066	Br03X	g.chr7:1559311C>T	c.1796C>T	p.A599V	Sentido erróneo
LOC392617	ENST00000333066	Br16X	g.chr7:1557860C>T	c.387C>T	p.R129R	Anónima
LOC400707	NM_001013673	Br27P	g.chr19:51690107C>T	c.378C>T	p.A126A	Anónima
LOC441136	NM_001013719	Br27P	g.chr6:27465110G>A	c.498G>A	p.R166R	Anónima
LOC441233	NM_001013724	Br15X	g.chr7:57282870G>A	c.170G>A	p.R57H	Sentido erróneo
LOC442213	NM_001013732	Br27P	g.chr6:47954784C>T	c.1704C>T	p.F568F	Anónima
LOC494115	NM_001008662	Br27P	g.chr1:89126934C>T	c.900C>T	p.D300D	Anónima
LOC51058	CCDS476.1	Br27P	g.chr1:42985811G>A	c.89G>A	p.G30D	Sentido erróneo
LOC54103	NM_017439	Br27P	g.chr7:76636587G>A	c.268G>A	p.G90R	Sentido erróneo
LOC54499	CCDS1251.1	Br13X	g.chr1:162469112A>G	c.123A>G	p.A41A	Anónima
LOC550631	NM_001017437	Br27P	g.chr22:29094218C>T	c.1261C>T	p.L421L	Anónima
LOC63928	CCDS10617.1	Br27P	g.chr16:23674524G>A	c.109G>A	p.A37T	Sentido erróneo
LOC643866	NM_001039771	Br02X	g.chr14:23967927G>A	c.174G>A	p.G58G	Anónima
LOC648272	ENST00000343945	Br27P	g.chr19:140543777G>A	c.548G>A	p.G183D	Sentido erróneo
LOC651746	ENST00000296657	BR02X	g.chr5:10702532G>A	c.792G>A	p.P264P	Anónima
LOC651863	ENST00000333744	Br26X	g.chr5:176881340C>T	c.230C>T	p.A77V	Sentido erróneo
LOC90379	NM_138353	Br27P	g.chr19:13932775G>A	c.1771G>A	p.D591N	Sentido erróneo
LOC90826	CCDS3771.1	Br15X	g.chr4:148932669G>A	c.1984G>A	p.D662N	Sentido erróneo
LOC92154	NM_138383	Br27P	g.chr16:69256483C>T	c.1146C>T	p.G382G	Anónima
LOC93349	NM_138402	Br27P	g.chr2:231082415G>A	c.812G>A	p.R271H	Sentido erróneo
LPAL2	ENST00000342479	Br9PT	g.chr6:160858400C>T	c.299C>T	p.T100M	Sentido erróneo
LPHN1	CCDS12307.1	Br27P	g.chr19:14122991G>A	c.4104G>A	p.R1368R	Anónima
LPHN2	CCDS689.1	Br15X	g.chr1:82133746A>G	c.1947A>G	p.S649S	Anónima
LPHN3	NM_015236	Br07X	g.chr4:62604044T>A (homocigótico)	c.1684T>A	p.L562M	Sentido erróneo
LPIN3	NM_022896	Br27P	g.chr20:39414891C>T	c.1497C>T	p.S499S	Anónima
LPL	CCDS6012.1	Br04X	g.chr8:19853707C>A	c.397C>A	p.Q133K	Sentido erróneo
LRAT	CCDS3789.1	Br02X	g.chr4:156023524G>C	c.441G>C	p.K147N	Sentido erróneo

Fig. 10

LRCH1	NM_015116	Br14X	g.chr13:46177267C>G	c.1464C>G	p.A488A	Sinónima
LRFN5	CCDS9678.1	Br26X	g.chr14:41425765G>A	c.187G>A	p.V63I	Sentido erróneo
LRP1	CCDS8932.1	Br17X	g.chr12:55857636C>T	c.4356C>T	p.D1452D	Sinónima
LRP10	CCDS9578.1	Br27P	g.chr14:22414270G>A	c.382G>A	p.G128S	Sentido erróneo
LRP1B	CCDS2182.1	Br27P	g.chr2:141405026G>A	c.5291G>A	p.G1764D	Sentido erróneo
LRP1B	CCDS2182.1	Br27P	g.chr2:141047846C>T	c.9873C>T	p.A3291A	Sinónima
LRP2	CCDS2232.1	Br27P	g.chr2:169928866G>A	c.3046G>A	p.D1016N	Sentido erróneo
LRP2	CCDS2232.1	Br03x	g.chr2:169926886G>A	c.3254G>A	p.R1085H	Sentido erróneo
LRP2	CCDS2232.1	Br05X	g.chr2:169886257G>A	c.7747G>A	p.V2583M	Sentido erróneo
LRP2	CCDS2232.1	Br17X	g.chr2:169870167G>A	c.9148G>A	p.V3050I	Sentido erróneo
LRRC16	NM_017640	Br27P	g.chr6:25689597C>T	c.2957C>T	p.T986I	Sentido erróneo
LRRC4	CCDS5799.1	Br27P	g.chr7:127264318C>T	c.327C>T	p.N109N	Sinónima
LRRC4B	ENST00000253728	Br03X	g.chr19:55713328C>T	c.809C>T	p.T270I	Sentido erróneo
LRRC7	CCDS645.1	Br16X	g.chr1:70214215_70214218delCTCA	c.2061_2064delCTCA	fs	INDEL
LRRC7	CCDS645.1	Br04X	g.chr1:70216830G>C	c.3188G>C	p.S1063T	Sentido erróneo
LRRIQ1	NM_032165	Br20P	g.chr12:84018016C>T	c.3451C>T	p.R1151C	Sentido erróneo
LRRK1	NM_024652	Br9PT	g.chr15:99410752C>A	c.1677C>A	p.G559G	Sinónima
LRRK1	NM_024652	Br11P	g.chr15:99424368delG	c.3654delG	fs	INDEL
LRRN1	NM_020873	Br27P	g.chr3:38622810C>T	c.956C>T	p.A319V	Sentido erróneo
LRRN3	CCDS5754.1	Br26X	g.chr7:110357189C>T	c.410C>T	p.S137F	Sentido erróneo
LRRN5	CCDS1448.1	Br27P	g.chr1:201319504C>T	c.1274C>T	p.S425F	Sentido erróneo
LTB4R2	CCDS9624.1	Br14X	g.chr14:23843301G>A	c.1625G>A	p.R542H	Sentido erróneo
LTBP1	NM_000627	Br27P	g.chr2:33502134G>A	c.3649G>A	p.G1217S	Sentido erróneo
LTBP3	CCDS8103.1	Br27P	g.chr11:65065753C>T	c.2619C>T	p.D873D	Sinónima
LTBP4	NM_003573	Br03X	g.chr19:41524922G>T	c.4278G>T	p.E1426D	Sentido erróneo
LTK	CCDS10077.1	Br13X	g.chr15:39590689C>T	c.962C>T	p.A321V	Sentido erróneo
LUC7L	CCDS10401.1	Br27P	g.chr16:1980077G>A	IVS4+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
LY6K	CCDS6385.1	Br10P	g.chr8:143778899C>T	c.126C>T	p.G42G	Sinónima
LYNX1	ENST00000317543	Br04X	g.chr8:143848208_143848207delCT	c.19_20delCT	fs	INDEL
LYPLA1	CCDS6157.1	Br08X	g.chr8:55127795G>T	c.435G>T	p.W145C	Sentido erróneo
LYRIC	CCDS6274.1	Br27P	g.chr8:98800512C>T	c.1440C>T	p.T480T	Sinónima
LYST	NM_000081	Br27P	g.chr1:232176318C>T	c.10772C>T	p.A3591V	Sentido erróneo
LYST	NM_000081	Br27P	g.chr1:232282899G>A	c.4061G>A	p.C1354Y	Sentido erróneo
LYZL4	CCDS2697.1	Br20P	g.chr3:42413815G>A	c.387G>A	p.R129R	Sinónima
LZTR2	NM_033127	Br27P	g.chr1:174652727G>A	c.1524G>A	p.G508G	Sinónima
M160	CCDS8577.1	Br27P	g.chr12:74132219G>A	IVS15+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
MACF1	CCDS435.1	Br27P	g.chr1:39570389C>T	c.11665C>T	p.L3889L	Sinónima
MACF1	CCDS435.1	Br27P	g.chr1:39583523G>A	c.14076G>A	p.V4692V	Sinónima
MACF1	CCDS435.1	Br17X	g.chr1:39493468C>T	c.5764C>T	p.R1922X	De finalización
MAEA	NM_001017405	Br27P	g.chr4:1322210C>T	c.1070C>T	p.P357L	Sentido erróneo
MAGEA4	CCDS14702.1	Br27P	g.chrX:150763365G>A	c.661G>A	p.E221K	Sentido erróneo
MAGEB10	NM_182506	Br9PT	g.chrX:27599243G>T	c.163G>T	p.D55Y	Sentido erróneo
MAGEC1	NM_005462	Br02X	g.chrX:140721711A>T (homocigótico)	c.3001A>T	p.I1001F	Sentido erróneo
MAGEH1	CCDS14369.1	Br23X	g.chrX:55361867G>A	c.39G>A	p.A13A	Sinónima
MAGI-3	CCDS859.1	Br27P	g.chr1:113905733G>T	c.2378G>T	p.R793L	Sentido erróneo
MAK10	CCDS6673.1	Br27P	g.chr9:85854359G>A	c.1249G>A	p.A417T	Sentido erróneo
MALT1	CCDS11967.1	Br27P	g.chr18:54565995G>A	c.2416G>A	p.E806K	Sentido erróneo
MAMDC2	CCDS6631.1	Br27P	g.chr9:70070265G>A	c.1957G>A	p.A653T	Sentido erróneo
MAN1B1	CCDS7029.1	Br27P	g.chr9:137277846G>A	c.1791G>A	p.R597R	Sinónima
MAN2A1	NM_002372	Br27P	g.chr5:109148487G>A	c.1721G>A	p.G574E	Sentido erróneo

Fig. 10

MAN2B1	NM_000528	Br17X	g.chr19:12619121G>A	c.2849G>A	p.R950H	Sentido erróneo
MAN2B1	NM_000528	Br27P	g.chr19:12619070G>A	c.2900G>A	p.R967K	Sentido erróneo
MAP1B	CCDS4012.1	Br27P	g.chr5:71526970G>A	c.2032G>A	p.E678K	Sentido erróneo
MAP3K11	CCDS8107.1	Br9PT	g.chr11:65123671G>A	c.1976G>A	p.R659H	Sentido erróneo
MAP3K14	NM_003954	Br27P	g.chr17:40719883C>T	c.850C>T	p.L284L	Sinónima
MAP3K8	CCDS7166.1	Br27P	g.chr10:30788322G>A	c.1159G>A	p.A387T	Sentido erróneo
MAP3K9	NM_033141	Br14X	g.chr14:70267227G>A	c.2980G>A	p.D994N	Sentido erróneo
MAP4K4	NM_004834	Br27P	g.chr2:101944678delC	c.2054delC	fs	INDEL
MAP7D3	ENST00000218318	Br27P	g.chrX:135039435C>T	c.796C>T	p.L266L	Sinónima
MARCO	CCDS2124.1	Br27P	g.chr2:119443935C>T	c.215C>T	p.A72V	Sentido erróneo
MARK3	NM_002376	Br11P	chr14:103039090_103039098delATCCGCA	c.1963_1971delATCCGCAAA	p.I655_K657del	INDEL
MARS	CCDS8942.1	Br27P	g.chr12:56180468G>A	c.1189G>A	p.A397T	Sentido erróneo
MARS2	NM_138395	Br27P	g.chr2:198396070G>A	c.435G>A	p.V145V	Sinónima
MASS1	NM_032119	Br17X	g.chr5:90172179G>A	c.16640G>A	p.R5547H	Sentido erróneo
MASS1	NM_032119	Br16X	g.chr5:90017395C>T	c.6317C>T	p.A2106V	Sentido erróneo
MASS1	NM_032119	Br25X	g.chr5:90048295G>A	c.9440G>A	p.R3147Q	Sentido erróneo
MAST4	ENST00000261569	Br27P	g.chr5:66494362C>T	c.2799C>T	p.D933D	Synonymous
MATN1	CCDS336.1	Br27P	g.chr1:30863523C>T	c.263C>T	p.T88I	Sentido erróneo
MBD1	CCDS11941.1	Br15X	g.chr18:46053264G>T	c.1338G>T	p.K446N	Sentido erróneo
MBNL1	CCDS3163.1	Br27P	g.chr3:153656050C>T	c.983C>T	p.P328L	Sentido erróneo
MCCC1	CCDS3241.1	Br27P	g.chr3:184223000G>A	c.1776G>A	p.E592E	Sinónima
MCF2L	ENST00000261963	Br27P	g.chr13:112797752G>A	c.184G>A	p.E62K	Sentido erróneo
MCFD2	NM_139279	Br23X	g.chr2:47047893C>T	c.69C>T	p.G23G	Synonymous
MCM10	CCDS7095.1	Br27P	g.chr10:13254664G>A	c.485G>A	p.R162K	Sentido erróneo
MCPH1	NM_024596	Br15X	g.chr8:6466515G>A	c.2062G>A	p.G688R	Sentido erróneo
MDGA1	NM_153487	Br27P	g.chr6:37739725C>T	c.203C>T	p.P68L	Sentido erróneo
MDGA1	NM_153487	Br27P	g.chr6:37731507C>T	c.526C>T	p.L176L	Sinónima
MDH2	CCDS5581.1	Br27P	g.chr7:75338523G>A	c.649G>A	p.D217N	Sentido erróneo
MEA	CCDS4879.1	Br27P	g.chr6:43088213C>T	c.531C>T	p.A177A	Sinónima
MED12	NM_005120	Br27P	g.chrX:70140738C>T	c.5968C>T	p.H1990Y	Sentido erróneo
MEFV	CCDS10498.1	Br62X	g.chr16:3237215G>A	c.1389G>A	p.Q463Q	Sinónima
MEFV	CCDS10498.1	Br20P	g.chr16:3244459C>T	c.610C>T	p.R204C	Sentido erróneo
MEN1	CCDS8083.1	Br27P	g.chr11:64331062C>T	c.924C>T	p.H308H	Sinónima
METTL5	NM_014168	Br27P	g.chr2:170504002G>A	c.182G>A	p.G61D	Sentido erróneo
MGAM	NM_004668	Br14X	g.chr7:141211268A>G	c.3775A>G	p.I1259V	Sentido erróneo
MGC16635	CCDS14097.1	Br27P	g.chr22:49277907C>T	c.871C>T	p.P291S	Sentido erróneo
MGC19764	NM_144975	Br27P	g.chr17:30616547C>T	c.2203C>T	p.P735S	Sentido erróneo
MGC20419	CCDS562.1	Br27P	g.chr1:52211229G>A	c.226G>A	p.V76I	Sentido erróneo
MGC20419	CCDS562.1	Br27P	g.chr1:52211110G>A	c.345G>A	p.A115A	Sinónima
MGC20741	CCDS4861.1	Br27P	g.chr6:41882523G>A	c.177G>A	p.E59E	Sinónima
MGC21830	CCDS10463.1	Br27P	g.chr16:2199693G>A	c.454G>A	p.V152I	Sentido erróneo
MGC24039	NM_144973	Br27P	g.chr12:31468870G>A	c.2149G>A	p.E717K	Sentido erróneo
MGC2655	CCDS10491.1	BR15X	g.chr16:30160079G>A	c.235G>A	p.V79I	Sentido erróneo
MGC26598	CCDS9036.1	Br05x	g.chr12:89850557G>A	c.431G>A	p.G144D	Sentido erróneo
MGC26818	CCDS44.1	Br27P	g.chr1:2552544A>T	c.482A>T	p.H161L	Sentido erróneo
MGC27016	CCDS3790.1	Br27P	g.chr4:156076585C>T	c.169C>T	p.P57S	Sentido erróneo
MGC29814	CCDS11742.1	Br27P	g.chr17:71778171G>A	c.485G>A	p.G162D	Sentido erróneo
MGC29875	CCDS1493.1	Br27P	g.chr1:206398540G>A	IVS5-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
MGC33367	CCDS10738.1	Br11P	g.chr16:47969907A>G	c.296A>G	p.D99G	Sentido erróneo
MGC33414	CCDS279.1	Br07X	g.chr1:26378279C>T	c.221C>T	p.P74L	Sentido erróneo

Fig. 10

MGC33486	CCDS8133.1	Br27P	g.chr11:65819120C>T	c.827C>T	p.P276L	Sentido erróneo
MGC33889	CCDS14216.1	Br14X	g.chrX:25917303C>T	c.544C>T	p.L182F	Sentido erróneo
MGC34647	CCDS10895.1	Br27P	g.chr16:69251453G>A	c.591G>A	p.Q197Q	Sinónima
MGC35118	CCDS10046.1	Br15X	g.chr15:36016860G>T	c.286G>T	p.V96F	Sentido erróneo
MGC35194	CCDS147.1	Br03X	g.chr1:12755075G>A	c.510G>A	p.P170P	Sinónima
MGC35366	CCDS9057.1	Br14X	g.chr12:94853185C>A	c.564C>A	p.Y188X	De finalización
MGC39581	CCDS12149.1	Br12P	g.chr19:57144257G>T	c.1237G>T	p.V413L	Sentido erróneo
MGC42174	NM_152383	Br27P	g.chr2:232705195G>A	IVS1+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
MGC4251	CCDS11474.1	Br20P	g.chr17:39447383C>T	c.185C>T	p.A62A	Sinónima
MGC4288	CCDS2152.1	Br23X	g.chr2:128343293C>T	c.689C>T	p.T230I	Sentido erróneo
MGC45562	CCDS11371.1	Br14X	g.chr17:36071741C>T	c.178C>T	p.R60C	Sentido erróneo
MGC45780	CCDS6064.1	Br27P	g.chr8:27900983C>T	c.69C>T	p.S23S	Sinónima
MGC47869	CCDS8667.1	Br16X	g.chr12:14857397T>A	c.2611T>A	p.C87X	De finalización
MHC2TA	CCDS10544.1	Br02X	g.chr16:10908851G>C	c.2001G>C	p.L667L	Sinónima
MIA3	ENST00000320831	Br27P	g.chr1:219191115G>A	c.682G>A	p.V228I	Sentido erróneo
MICAL-L2	CCDS5324.1	Br27P	g.chr7:1251179C>T	c.2174C>T	p.T725I	Sentido erróneo
MINK1	NM_170663	Br27P	g.chr17:4734784C>T	c.1538C>T	p.P513L	Sentido erróneo
MINK1	NM_170663	Br27P	g.chr17:4735122C>T	c.1661C>T	p.A554V	Sentido erróneo
MIPEP	CCDS9303.1	Br27P	g.chr13:23232352G>A	c.1853G>A	p.W618X	De finalización
MIR16	CCDS10578.1	BR27P	g.chr16:19423783C>T	c.769C>T	p.L257F	Sentido erróneo
MKI67	CCDS7659.1	Br27P	g.chr10:129803650C>T	c.10112C>T	p.P3338S	Sentido erróneo
MLL	NM_005933	Br27P	g.chr11:117877759G>A	c.6473G>A	p.G2158D	Sentido erróneo
MLL3	CCDS5931.1	Br08X	g.chr7:151283619G>A	c.13041G>A	p.P4347P	Sinónima
MLL4	NM_014727	Br27P	g.chr19:40909940C>T	c.4047C>T	p.D1349D	Sinónima
MLL4	NM_014727	Br27P	g.chr19:40903018G>A	c.929G>A	p.R310K	Sentido erróneo
MLLT4	CCDS5303.1	Br08X	g.chr6:168130361G>A (homocigótico)	c.1746G>A	p.E582E	Sinónima
MLLT7	NM_005938	Br10P	g.chrX:70103911G>A	c.810G>A	p.R270R	Sinónima
MME	CCDS3172.1	Br17X	g.chr3:156342495T>A	c.971T>A	p.L324X	De finalización
MMP10	CCDS8321.1	Br27P	g.chr11:102146779G>A	c.1386G>A	p.R462R	Sinónima
MMP16	CCDS6246.1	Br27P	g.chr8:89155969G>A	c.1202G>A	p.G401E	Sentido erróneo
MOCS1	CCDS4845.1	Br27P	g.chr6:39985589C>T	c.1070C>T	p.A357V	Sentido erróneo
MON2	NM_015026	Br14X	g.chr12:61233048C>T	c.3037C>T	p.H1013Y	Sentido erróneo
MON2	NM_015026	Br27P	g.chr12:61147262G>A	c.8G>A	p.G3D	Sentido erróneo
MPDU1	CCDS11115.1	Br17X	g.chr17:74315130C>T	c.664C>T	p.L222F	Sentido erróneo
MPDZ	NM_003829	Br27P	g.chr9:13182158G>A	c.19396G>A	p.D647N	Sentido erróneo
MPP1	CCDS14762.1	Br27P	g.chrX:153573680G>A	c.1048G>A	p.E350K	Sentido erróneo
MPZ	CCDS1229.1	Br23X	g.chr1:158089246A>G	c.560A>G	p.Y187C	Sentido erróneo
MRC2	CCDS11634.1	Br27P	g.chr17:58121092G>A	c.3679G>A	p.G1227R	Sentido erróneo
MRGX1	CCDS7846.1	Br13X	g.chr11:189126770C>T	c.231C>T	p.S77S	Sinónima
MRPL13	CCDS6332.1	Br05X	g.chr8:121524697C>G	c.60C>G	p.L20L	Sinónima
MRPL16	CCDS7976.1	Br16X	g.chr11:59330577G>A	c.575G>A	p.R192H	Sentido erróneo
MRPL37	ENST00000329505	Br07X	g.chr18:54508739C>T	c.160C>T	p.P54S	Sentido erróneo
MRPL44	CCDS2459.1	Br27P	g.chr2:224654081C>T	c.752C>T	p.S251L	Sentido erróneo
MRPL46	CCDS10341.1	Br27P	g.chr15:86803844G>A	UTR+4G>A	3'UTR	3'UTR
MRPL55	CCDS1567.1	Br11P	g.chr1:224602692C>T	c.5C>T	p.A2V	Sentido erróneo
MRPS5	CCDS2010.1	Br27P	g.chr2:95175109C>T	c.1160C>T	p.P387L	Sentido erróneo
MRPS7	CCDS11718.1	Br27P	g.chr17:70770272G>A	c.183G>A	p.E61E	Sinónima
MRVI1	NM_006069	Br27P	g.chr11:10630214G>A	c.155G>A	p.C52Y	Sentido erróneo
MS4A7	CCDS7985.1	Br27P	ir11:59916824_59916835delAACAACCCTG	c.637_648delAACAACCCTGGG	p.N213_G216del	INDEL
MSI2	CCDS11596.1	Br27P	g.chr17:52833756G>A	c.330G>A	p.K110K	Sinónima

Fig. 10

MSL2L1	NM_018133	Br04X	g.chr3:137353646A>G	c.575A>G	p.N192S	Sentido erróneo
MSRB3	CCDS8973.1	Br23X	g.chr12:64143316G>A	c.526G>A	p.E176K	Sentido erróneo
MTA1	NM_004689	Br27P	g.chr14:105001442G>A	c.1105G>A	p.V369I	Sentido erróneo
MTHFD2L	NM_001004346	Br03X	g.chr4:75430698G>T	c.430G>T	p.G144X	De finalización
MTNR1B	CCDS8290.1	Br9PT	g.chr11:92354586C>T	c.549C>T	p.Y183Y	Sinónima
MTP	CCDS3651.1	Br02X	g.chr4:100885100G>A	c.1362G>A	p.K454K	Sinónima
MTR	CCDS1614.1	Br27P	g.chr1:233341895C>T	c.1729C>T	p.L577F	Sentido erróneo
MTX2	CCDS2272.1	Br05X	g.chr2:177019633T>A	c.515T>A	p.I172N	Sentido erróneo
MUC15	CCDS7859.1	Br15X	g.chr11:26541255C>T	c.828C>T	p.D276D	Sinónima
MUC16	NM_024690	Br27P	g.chr19:89510078G>A	c.1737G>A	p.G579G	Sinónima
MUC16	NM_024690	Br27P	g.chr19:8910153G>A	c.32478G>A	p.T10826T	Sinónima
MUC16	NM_024690	Br15X	g.chr19:89084017T>C	c.34230T>C	p.S11410S	Sinónima
MUC16	NM_024690	Br27P	g.chr19:8946685C>T	c.4130C>T	p.T1377I	Sentido erróneo
MUC16	NM_024690	Br26X	g.chr19:8947573A>G	c.3242A>G	p.S1748G	Sentido erróneo
MUC5AC	ENST00000349637	Br27P	g.chr11:1229470C>T	c.14619C>T	p.T4873T	Sinónima
MUC7	CCDS3541.1	Br14X	g.chr4:71527560C>A	c.359C>A	p.S120Y	Sentido erróneo
MVP	CCDS10656.1	Br27P	g.chr16:29755686C>T	c.815C>T	p.P272L	Sentido erróneo
MYBPC3	NM_000256	Br27P	g.chr11:47321680G>A	c.1162G>A	p.A388T	Sentido erróneo
MYBPHL	NM_001010985	Br14X	g.chr1:109549781G>A	c.1048G>A	p.V350M	Sentido erróneo
MYF6	CCDS9019.1	Br27P	g.chr12:79604235C>T	c.269C>T	p.A90V	Sentido erróneo
MYH14	NM_024729	Br15X	g.chr19:55475105G>A	IVS27-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
MYH15	ENST00000273353	Br27P	g.chr3:109707262G>A	c.253G>A	p.E85K	Sentido erróneo
MYH15	ENST00000273353	Br13X	g.chr3:108639116C>T	c.3256C>T	p.R1086X	De finalización
MYH3	CCDS11157.1	Br27P	g.chr17:10477729T>C	c.4551T>C	p.I1517I	Sinónima
MYH4	CCDS11154.1	Br27P	g.chr17:10291219G>A	c.5005G>A	p.D1669N	Sentido erróneo
MYO15A	NM_016239	Br27P	g.chr17:17999185C>T	c.8261C>T	p.T2754M	Sentido erróneo
MYO18B	NM_032608	Br27P	g.chr22:24518509C>T	c.2412C>T	p.A804A	Sinónima
MYO18B	NM_032608	Br27P	g.chr22:24596841C>T	c.4212C>T	p.L1404L	Sinónima
MYO18B	NM_032608	Br27P	g.chr22:24747854C>T	c.7360C>T	p.P2454S	Sentido erróneo
MYO1B	CCDS2311.1	Br08X	g.chr2:192077579G>A	c.1676G>A	p.A560T	Sentido erróneo
MYO1B	CCDS2311.1	Br17X	g.chr2:192104887G>A	c.2971G>A	p.V991I	Sentido erróneo
MYO1D	NM_015194	Br03X	g.chr17:28072304G>A	c.1763G>A	p.R588H	Sentido erróneo
MYO1E	NM_004998	Br27P	g.chr15:57307050G>C	c.542G>C	p.G181A	Sentido erróneo
MYO3A	CCDS7148.1	Br14X	g.chr10:26476369delT (homocigótico)	c.2510delT	fs	INDEL
MYO3B	NM_138995	Br17X	g.chr2:171074457G>A	c.1736G>A	p.R579K	Sentido erróneo
MYO5A	NM_000259	Br27P	g.chr15:50439471C>T	c.3409C>T	p.P1137S	Sentido erróneo
MYO5C	NM_018728	Br27P	g.chr15:50275882A>T	c.4911A>T	p.A1637A	Sinónima
MYO5C	NM_018728	Br27P	g.chr15:50355051G>A	c.606G>A	p.E202E	Sinónima
MYO5C	NM_018728	Br23X	g.chr15:50352205G>T	c.614G>T	p.G205V	Sentido erróneo
MYO9B	NM_004145	Br27P	g.chr19:17144142C>T	IVS10-4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
MYOCD	CCDS11163.1	Br16X	g.chr17:12590006G>A	c.1017G>A	p.T339T	Sinónima
MYOCD	CCDS11163.1	Br27P	g.chr17:12607551C>T	c.2682C>T	p.D894D	Sinónima
MYOM1	NM_003803	Br27P	g.chr18:3178881G>A	c.636G>A	p.R212R	Sinónima
MYOM2	CCDS5957.1	Br27P	g.chr8:1993210G>A	c.465G>A	p.E155E	Sinónima
MYR8	NM_015011	Br04X	g.chr13:108273608C>A	c.1012C>A	p.P338T	Sentido erróneo
MYRIP	CCDS2689.1	Br17X	g.chr3:40198763C>T	c.922C>T	p.P308S	Sentido erróneo
MYST3	CCDS6124.1	Br27P	g.chr8:41931994C>T	c.1575C>T	p.S525S	Sinónima
MYT1L	NM_015025	Br27P	g.chr2:1856304C>T	c.2079C>T	p.Y693Y	Sinónima
NAGA	CCDS14030.1	Br27P	g.chr22:40787285C>T	c.526C>T	p.L176L	Sinónima
NALP1	NM_014922	Br27P	g.chr17:5403560C>T	c.1180C>T	p.P394S	Sentido erróneo

Fig. 10

NALP11	CCDS12935.1	Br27P	g.chr19:61011060G>A	c.1974G>A	p.E658E	Sinónima
NALP7	CCDS12912.1	Br20P	g.chr19:60126916G>A	UTR+4G>A	3'UTR	3'UTR
NAPSB	ENST00000253720	Br13X	g.chr19:55528981G>A (homocigótico)	c.1225G>A	p.G409R	Sentido erróneo
NARG1L	CCDS9379.1	Br27P	g.chr13:40839646C>T	c.1611C>T	p.A537A	Sinónima
NAV1	CCDS1414.1	Br27P	g.chr1:198481871C>T	c.1440C>T	p.A480A	Sinónima
NAV1	CCDS1414.1	Br27P	g.chr1:198350039G>A	c.586G>A	p.D196N	Sentido erróneo
NCBP1	CCDS6726.1	Br27P	g.chr9:97497920G>A	c.1371G>A	p.M457I	Sentido erróneo
NCKAP1L	NM_005337	Br27P	g.chr12:53189757G>A	c.544G>A	p.E182K	Sentido erróneo
NCOA5	CCDS13392.1	Br27P	g.chr20:44132330G>A	c.291G>A	p.R97R	Sinónima
NCOA6	CCDS13241.1	Br27P	g.chr20:32809387G>A	c.825G>A	p.Q275Q	Sinónima
NDUFA11	CCDS12155.1	Br27P	g.chr19:5847519C>T	c.258C>T	p.D86D	Sinónima
NDUFB2	CCDS5862.1	Br17X	g.chr7:139855878C>T	c.127C>T	p.R43W	Sentido erróneo
NDUFS6	CCDS3866.1	Br04X	g.chr5:1854528C>A	UTR-4C>A	5'UTR	5'UTR
NEB	NM_004543	Br27P	g.chr2:152347499C>T	c.5094C>T	p.S1698S	Sinónima
NEIL3	CCDS3828.1	Br16X	g.chr4:176858857G>T	c.1701G>T	p.K567N	Sentido erróneo
NEUROG2	CCDS3698.1	BR27P	g.chr4:113793867C>T	c.369C>T	p.N123N	Sinónima
NF1	CCDS11264.1	Br23X	g.chr17:26570198T>G (homocigótico)	c.1577T>G	p.I526S	Sentido erróneo
NF1	CCDS11264.1	Br27P	g.chr17:26677066C>T	c.4875C>T	p.T1625T	Sinónima
NF1	CCDS11264.1	Br16X	g.chr17:26678562C>T	c.5425C>T	p.R1809C	Sentido erróneo
NF1	CCDS11264.1	Br04X	g.chr17:26707634C>G (homocigótico)	c.7583C>G	p.S2528X	De finalización
NFATC3	CCDS10862.1	Br27P	g.chr16:667492933G>A	c.1422G>A	p.K474K	Sinónima
NFATC4	CCDS9629.1	Br27P	g.chr14:23909514G>A	c.1070G>A	p.G357E	Sentido erróneo
NGEF	CCDS2500.1	Br20P	g.chr2:233660448C>T	c.364C>T	p.P122S	Sentido erróneo
NGEF	CCDS2500.1	Br9PT	g.chr2:233610551G>A	c.776G>A	p.R259Q	Sentido erróneo
NHS	CCDS14181.1	Br29P	g.chrX:17509864C>T	c.4516C>T	p.R1506C	Sentido erróneo
NIF3L1BP1	CCDS2900.1	Br27P	g.chr3:63799130C>T	c.223C>T	p.L75F	Sentido erróneo
NIN	NM_182944	Br14X	g.chr14:50309444A>G	c.786A>G	p.R262R	Sinónima
NISCH	NM_007184	Br15X	g.chr3:52497091G>T	c.2543G>T	p.C848F	Sentido erróneo
NKG7	CCDS12830.1	Br27P	g.chr19:56567585C>T	c.17C>T	p.S6F	Sentido erróneo
NKRF	NM_017544	Br13X	g.chrX:118506348C>A	c.922C>A	p.P308T	Sentido erróneo
NKX2-5	CCDS4387.1	Br27P	g.chr5:172594371G>A	c.322G>A	p.A108T	Sentido erróneo
NLGN1	CCDS3222.1	Br27P	g.chr3:174805443C>T	c.353C>T	p.F118L	Sentido erróneo
NLGN2	CCDS11103.1	Br02X	g.chr17:7261063G>A (homocigótico)	c.1729G>A	p.E577K	Sentido erróneo
NLN	CCDS3989.1	Br27P	g.chr5:65124210G>A	c.1499G>A	p.G500D	Sentido erróneo
NM_001080470.1	ENST00000271263	Br27P	g.chr1:119877458G>A	c.605G>A	p.G202D	Sentido erróneo
NMBR	CCDS5196.1	Br27P	g.chr6:142451323G>A	c.166G>A	p.V56M	Sentido erróneo
NMUR1	CCDS2486.1	Br20P	g.chr2:232219206C>T	c.31C>T	p.L11F	Sentido erróneo
NNT	CCDS3949.1	Br27P	g.chr5:43685112G>A	c.1551G>A	p.W517X	De finalización
NOD3	NM_178844	Br27P	g.chr16:3553329G>A	c.1610G>A	p.G537D	Sentido erróneo
NOR1	CCDS409.1	Br27P	g.chr1:36573473C>T	c.274C>T	p.L92L	Sinónima
NOS3	CCDS5912.1	Br27P	g.chr7:150141911C>T	c.2011C>T	p.L671L	Sinónima
NOTCH1	NM_017617	Br07X	g.chr9:136679184A>T	c.3149A>T	p.Q1050L	Sentido erróneo
NOTCH1	NM_017617	Br06X	g.chr9:136673514G>T	c.5127G>T	p.S1709S	Sinónima
NOTCH2	CCDS908.1	Br27P	g.chr1:120218353G>T	c.1801G>T	p.G601C	Sentido erróneo
NOTCH2	CCDS908.1	Br27P	g.chr1:120176905C>T	c.5209C>T	p.L1737L	Sinónima
NOTCH3	CCDS12326.1	Br27P	g.chr19:15151091G>A	c.3463G>A	p.V1155M	Sentido erróneo
NOTCH4	NM_004557	Br27P	g.chr6:32298278C>T	c.439C>T	p.P147S	Sentido erróneo
NOX4	CCDS8285.1	Br27P	g.chr11:88817033C>T	c.365C>T	p.A122V	Sentido erróneo
NP_001073909.1	ENST00000327928	Br27P	g.chr3:162703860G>A	c.862G>A	p.D288N	Sentido erróneo
NP_001073931.1	ENST00000341689	Br27P	g.chr15:70486147G>A	IVS3+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme

Fig. 10

NP_001073940.1	ENST00000292357	Br07X	g.chr1:153695670C>T	c.2245C>T	p.P749S	Sentido erróneo
NP_001073948.1	ENST00000296794	Br27P	g.chr5:73108187C>T	c.750C>T	p.T250T	Sinónima
NP_001073961.1	ENST00000219301	Br27P	g.chr16:56872074G>A	c.743G>A	p.C248Y	Sentido erróneo
NP_001073971.1	ENST00000266524	Br15X	g.chr12:311802622G>A	c.2293G>A	p.V765I	Sentido erróneo
NP_001074294.1	ENST00000342607	Br27P	g.chr12:120613521C>T	c.96C>T	p.I32I	Sinónima
NPC1L1	CCDS5491.1	Br9PT	g.chr7:44349146C>T	c.1801C>T	p.R601X	De finalización
NPL	CCDS1350.1	Br27P	g.chr1:179519388G>A	c.513G>A	p.G171G	Sinónima
NPLOC4	NM_017921	Br27P	g.chr17:77186221C>T	c.505C>T	p.R169W	Sentido erróneo
NPPA	CCDS139.1	Br27P	g.chr1:11841655C>T	c.231C>T	p.L77L	Sinónima
NPR3	NM_000908	Br27P	g.chr5:32774866G>A	c.1032G>A	p.E344E	Sinónima
NPTXR	NM_014293	Br27P	g.chr22:37543669G>A	c.1197G>A	p.G399G	Sinónima
NPTXR	NM_014293	Br27P	g.chr22:37543668G>A	c.1198G>A	p.E400K	Sentido erróneo
NR_002781.1	ENST00000246203	Br27P	g.chr20:30241272G>A	c.462G>A	p.W154X	De finalización
NR2E1	CCDS5063.1	Br27P	g.chr6:108604438C>T	c.298C>T	p.R100C	Sentido erróneo
NRAP	CCDS7578.1	Br12P	g.chr10:115413102G>A	c.166G>A	p.A56T	Sentido erróneo
NRBP2	NM_178564	Br26X	g.chr8:144992873C>T	c.78C>T	p.R26R	Sinónima
NRK	NM_198465	Br20P	g.chrX:104996069C>T	c.4120C>T	p.R1374X	De finalización
NRP1	CCDS7177.1	Br27P	g.chr10:33542636G>A	c.1298G>A	p.G433E	Sentido erróneo
NRP1	CCDS7177.1	Br27P	g.chr10:33592695G>A	c.543G>A	p.K181K	Sinónima
NRP2	CCDS2364.1	Br27P	g.chr2:206418180G>A	c.1050G>A	p.R350R	Sinónima
NRXN2	CCDS8077.1	Br27P	g.chr11:64184928C>T	c.2058C>T	p.C686C	Sinónima
NS3TP2	CCDS4136.1	Br27P	g.chr5:125850557C>T	c.1152C>T	p.T384T	Sinónima
NT5E	CCDS5002.1	Br27P	g.chr6:86251702G>A	c.782G>A	p.G261E	Sentido erróneo
NTN2L	CCDS10469.1	BR27P	g.chr16:24633320G>A	c.1318G>A	p.D440N	Sentido erróneo
NTRK3	CCDS10340.1	Br27P	g.chr15:86472961G>A	c.1213G>A	p.D405N	Sentido erróneo
NUAK1	NM_014840	Br08X	g.chr12:104963998C>T	c.1035C>T	p.T345T	Sinónima
NUP160	NM_015231	Br11X	g.chr11:47776510G>A	c.2977G>A	p.D993N	Sentido erróneo
NUP188	NM_015354	Br04X	g.chr9:128848466T>A	c.5205T>A	p.P1735P	Sinónima
NUP205	NM_015135	Br27P	g.chr7:134742962G>A	c.2364G>A	p.V788V	Sinónima
NUP210L	NM_207308	Br27P	g.chr1:150885659G>A	c.1025G>A	p.S342N	Sentido erróneo
NUP98	CCDS7746.1	Br27P	ır11:3701100_3701087delCCATTGTTGCA'	c.2009_2022delCCATTGTTGCATTA	fs	INDEL
NURIT	CCDS9399.1	Br27P	g.chr13:45174589G>A	c.63G>A	p.W21X	De finalización
NXF3	CCDS14503.1	Br27P	g.chrX:102144135C>T	c.633C>T	p.N211N	Sinónima
NXF5	CCDS14491.1	Br15X	g.chrX:100902882G>A(homocigótico)	c.149G>A	p.R50Q	Sentido erróneo
NXPH1	NM_152745	Br23X	g.chr7:8564335C>T	c.512C>T	p.T171I	Sentido erróneo
OAS3	NM_006187	Br02X	g.chr12:111870246G>A	c.3218G>A	p.R1073Q	Sentido erróneo
OBSCN	CCDS1570.1	Br27P	g.chr1:224782705G>A	c.10020G>A	p.A3340A	Sinónima
ODZ2	ENST00000314238	Br27P	g.chr5:167559701C>T	c.1554C>T	p.L518L	Sinónima
ODZ2	ENST00000314238	Br27P	g.chr5:167484534G>A	c.220G>A	p.V74I	Sentido erróneo
ODZ2	ENST00000314238	Br08X	g.chr5:167606953C>A	c.4565C>A	p.T1522N	Sentido erróneo
ODZ2	ENST00000314238	Br27P	g.chr5:167607933G>C	c.5545G>C	p.D1849H	Sentido erróneo
OLIG2	CCDS13620.1	Br27P	g.chr21:33321336_33321338dupAGC	c.296_298dupAGC	p.Q100del	INDEL
OPRD1	CCDS329.1	Br20P	g.chr1:29006099C>T	c.245C>T	p.T82M	Sentido erróneo
OPRL1	CCDS13556.1	Br05X	g.chr20:62200248C>T	c.765C>T	p.D255D	Sinónima
OR10G3	NM_001005465	Br27P	g.chr14:21107895C>T	c.821C>T	p.A274V	Sentido erróneo
OR10G4	NM_001004462	Br27P	g.chr11:123392034G>A	c.543G>A	p.P181P	Sinónima
OR10H2	CCDS12333.1	Br27P	g.chr19:15700209G>A	c.356G>A	p.G119D	Sentido erróneo
OR10P1	NM_206899	Br27P	g.chr12:54317845C>T	c.903C>T	p.A301A	Sinónima
OR10T2	NM_001004475	Br25X	g.chr1:155182089C>A	c.241C>A	p.Q81K	Sentido erróneo
OR13J1	NM_001004487	Br04X	g.chr9:35860164C>T	c.235C>T	p.P79S	Sentido erróneo

Fig. 10

OR1L8	NM_001004454	Br04X	g.chr9:122410060T>G	c.251T>G	p.M84R	Sentido erróneo
OR2A12	NM_001004135	Br14X	g.chr7:143230447C>T	c.599C>T	p.A200V	Sentido erróneo
OR2AG1	NM_001004489	Br02X	g.chr11:6763740G>A	c.896G>A	p.R299Q	Sentido erróneo
OR2AG2	NM_001004490	Br27P	g.chr11:6746632C>T	c.133C>T	p.L45L	Sinónima
OR2D2	NM_003700	Br26X	g.chr11:6869599G>A	c.709G>A	p.A237T	Sentido erróneo
OR2G3	NM_001001914	Br05X	g.chr1:244094933G>T	c.5G>T	p.G2V	Sentido erróneo
OR2L13	CCDS1637.1	Br03x	g.chr1:244589038C>T	c.320C>T	p.A107V	Sentido erróneo
OR2L13	CCDS1637.1	Br17X	g.chr1:244589283A>G	c.565A>G	p.T189A	Sentido erróneo
OR2L2	NM_001004686	Br17X	g.chr1:244527924C>A	c.314C>A	p.T105N	Sentido erróneo
OR2S2	CCDS6596.1	Br27P	g.chr9:35947789G>A	c.277G>A	p.A93T	Sentido erróneo
OR2T4	NM_001004696	Br20P	g.chr1:244851039C>G	c.116C>G	p.T39S	Sentido erróneo
OR2V2	CCDS4461.1	Br27P	g.chr5:180514912G>A	c.364G>A	p.D122N	Sentido erróneo
OR2Y1	NM_001001657	Br27P	g.chr5:180099334G>A	c.331G>A	p.E111K	Sentido erróneo
OR2Z1	NM_001004699	Br27P	g.chr19:8702563C>T	c.173C>T	p.P58L	Sentido erróneo
OR3A1	CCDS1023.1	Br17X	g.chr17:3142552G>A	c.75G>A	p.G25G	Sinónima
OR4A5	NM_001005272	Br12P	g.chr11:51268333C>A	c.639C>A	p.I213I	Sinónima
OR4L1	NM_001004717	Br07X	g.chr14:19598334C>T (homocigótica)	c.291C>T	p.C97C	Sinónima
OR4N2	NM_001004723	Br27P	g.chr14:19365489C>T	c.42C>T	p.L14L	Sinónima
OR4P4	NM_001004124	Br9PT	g.chr11:55162451delG	c.42delG	fs	INDEL
OR52A5	NM_001005160	Br05x	g.chr11:5109517delT	c.932delT	fs	INDEL
OR52B2	NM_001004052	Br17X	g.chr11:6147331C>T	c.802C>T	p.R268C	Sentido erróneo
OR52D1	NM_001005163	Br27P	g.chr11:5466584G>A	c.72G>A	p.E24E	Sinónima
OR52E6	NM_001005167	Br27P	g.chr11:5819151G>A	c.553G>A	p.G185S	Sentido erróneo
OR52I1	NM_001005169	Br27P	g.chr11:4572398A>G	c.554A>G	p.H185R	Sentido erróneo
OR52N4	NM_001005175	Br12P	g.chr11:5732981G>T	c.435G>T	p.K145N	Sentido erróneo
OR56A4	NM_001005179	Br13X	g.chr11:5980580C>T	c.375C>T	p.D125D	Sinónima
OR56B1	NM_001005180	Br27P	g.chr11:5714584C>T	c.262C>T	p.P88S	Sentido erróneo
OR56B4	NM_001005181	Br27P	g.chr11:6086389G>A	c.805G>A	p.A269T	Sentido erróneo
OR5A1	NM_001004728	Br27P	g.chr11:58967301C>T	c.84C>T	p.A28A	Sinónima
OR5AP2	NM_001002825	Br27P	g.chr11:56166004C>T	c.488C>T	p.A163V	Sentido erróneo
OR5AU1	NM_001004731	Br27P	g.chr14:20693728G>A	c.297G>A	p.L99L	Sinónima
OR5B17	ENST00000357377	Br27P	g.chr11:57890665G>A	c.148G>A	p.D50N	Sentido erróneo
OR5BF1	NM_001001918	Br07X	g.chr1:244838450G>A	c.333G>A	p.L111L	Sinónima
OR5D14	NM_001004735	Br26X	g.chr11:55319814T>C	c.207T>C	p.S69S	Sinónima
OR5K4	NM_001005517	Br17X	g.ch3:99556305C>T	c.918C>T	p.N306N	Sinónima
OR5M1	ENST00000303005	Br29P	g.chr11:56066764G>A	c.549G>A	p.P183P	Sinónima
OR5M8	NM_001005282	Br07x	g.chr11:56014968C>T	c.455C>T	p.A152V	Sentido erróneo
OR5M9	NM_001004743	Br15X	g.chr11:55987439G>A	c.15G>A	p.T5T	Sinónima
OR6C74	NM_001005490	Br17X	g.chr12:53927523G>A	c.185G>A	p.R62Q	Sentido erróneo
OR6K3	NM_001005327	Br14X	g.chr1:155500526C>T	c.501C>T	p.F167F	Sinónima
OR6W1P	ENST00000340373	Br27P	g.ch7:142276589G>A	c.774G>A	p.R256R	Sinónima
OR7A5	CCDS12318.1	Br27P	g.chr19:14799330A>T	c.704A>T	p.Y235F	Sentido erróneo
OR7D4	NM_001005191	Br27P	g.chr19:9185711C>T	c.803C>T	p.S268F	Sentido erróneo
OR8D2	NM_001002918	Br11P	g.chr11:123694585C>G	c.719C>G	p.T240S	Sentido erróneo
OR8K3	NM_001005202	Br27P	g.chr11:55843094G>A	c.736G>A	p.V246M	Sentido erróneo
OR9K2	NM_001005243	Br27P	g.chr12:53810025G>A	c.206G>A	p.G69E	Sentido erróneo
OR9Q2	NM_001005283	Br27P	g.chr11:57714754C>T	c.216C>T	p.C72C	Sinónima
OSAP	NM_032623	Br27P	g.chr4:140545427G>A	c.654G>A	p.E218E	Sinónima
OSBPL2	CCDS13494.1	Br13X	g.chr20:60292518C>T	c.858C>T	p.I286I	Sinónima
OSBPL5	NM_145638	Br20P	g.chr11:3067734C>T	c.2215C>T	p.R739W	Sentido erróneo

Fig. 10

OSBPL9	CCDS558.1	Br27P	g.chr1:51939596C>T	c.380C>T	p.S127F	Sentido erróneo
OSR2	NM_053001	Br10P	g.chr8:100030880A>G	c.524A>G	p.K175R	Sentido erróneo
OSTM1	CCDS5062.1	Br27P	g.chr6:108477150C>T	c.949C>T	p.P317S	Sentido erróneo
OTOF	CCDS1725.1	Br07X	g.chr2:26629590C>T	c.768C>T	p.V256V	Sinónima
OTOG	ENST00000342528	Br27P	g.chr11:17564682G>A	c.65G>A	p.G22D	Sentido erróneo
OTOR	CCDS13124.1	Br27P	g.chr20:16678645T>G	c.354T>G	p.V118V	Sinónima
OTUD1	ENST00000298035	Br03X	g.chr10:23769412G>A	c.234G>A	p.R78R	Sinónima
OVCH1	NM_183378	Br27P	g.chr12:29495725C>T	c.2575C>T	p.P859S	Sentido erróneo
OVCH1	NM_183378	Br20P	g.chr12:29495715G>A	c.2585G>A	p.R862Q	Sentido erróneo
OVCH1	NM_183378	Br27P	g.chr12:29539614C>T	c.325C>T	p.L109F	Sentido erróneo
OVOL1	CCDS8112.1	Br27P	g.chr11:65318668C>T	c.402C>T	p.N134N	Sinónima
OXA1L	CCDS9573.1	Br27P	g.chr14:22308982G>A	c.762G>A	p.E254E	Sinónima
p44S10	CCDS2901.1	Br03X	g.chr3:63983090G>A	c.295G>A	p.E99K	Sentido erróneo
PADI2	CCDS177.1	Br27P	g.chr1:17174839G>A	c.298G>A	p.E100K	Sentido erróneo
PAPLN	NM_173462	Br27P	g.chr14:72791442G>A	c.1509G>A	p.V503V	Sinónima
PAPOLG	CCDS1863.1	Br15X	g.chr2:60926307G>A	c.1297G>A	p.V433I	Sentido erróneo
PAPPA2	NM_020318	Br25X	g.chr1:173257745G>A	c.628G>A	p.G210R	Sentido erróneo
PARC	CCDS4890.1	Br27P	g.chr6:43260574G>A	c.548G>A	p.R183H	Sentido erróneo
PARP11	CCDS8523.1	Br17X	g.chr12:3801413_3801410delTCAA	c.414_417delTCAA	fs	INDEL
PAX9	CCDS9662.1	Br9PT	g.chr14:36201924C>T	c.76C>T	p.R26W	Sentido erróneo
PCAF	CCDS2634.1	Br27P	g.chr3:20139274G>A	c.1387G>A	p.D463N	Sentido erróneo
PCDH11X	CCDS14463.1	BR02X	g.chrX:99944096C>A	UTR+1C>A	3'UTR	3'UTR
PCDHA10	NM_031859	Br26X	g.chr5:140217718G>A (homocigótico)	c.1901G>A	p.R634H	Sentido erróneo
PCDHA13	CCDS4240.1	Br04X	g.chr5:140242246G>C	c.209G>C	p.R70T	Sentido erróneo
PCDHB7	CCDS4249.1	Br04X	g.chr5:140533518A>G	c.918A>G	p.Q306Q	Sinónima
PCDHGA4	NM_032053	Br27P	g.chr5:140716538G>A	c.1587G>A	p.Q529Q	Sinónima
PCDHGA4	NM_032053	Br27P	g.chr5:140716717C>T	c.1766C>T	p.T589I	Sentido erróneo
PCDHGA9	NM_032089	Br27P	g.chr5:140764920C>T	c.2217C>T	p.H739H	Sinónima
PCDHGB7	NM_032101	Br23X	g.chr5:140779284C>T	c.1674C>T	p.N558N	Sinónima
PCDHGC4	CCDS4260.1	Br27P	g.chr5:140791568C>T	c.1058C>T	p.A353V	Sentido erróneo
PCDHGC4	CCDS4261.1	Br27P	g.chr5:140837868C>T	c.2001C>T	p.T667T	Sinónima
PCDHGC4	CCDS4263.1	Br27P	g.chr5:140849287G>A	c.296G>A	p.S99N	Sentido erróneo
PCGF2	NM_007144	Br08X	g.chr17:34149384C>T	c.190C>T	p.R64W	Sentido erróneo
PCNXL2	ENST00000344698	Br27P	g.chr1:229428818C>T	c.1951C>T	p.P651S	Sentido erróneo
PCSK2	CCDS13125.1	Br08X	g.chr20:17382530C>T	c.1029C>T	p.Y343Y	Sinónima
PCSK2	CCDS13125.1	Br02X	g.chr20:17365459A>T	c.816A>T	p.T272T	Sinónima
PCYOX1	CCDS1902.1	Br27P	g.chr2:70397047C>T	c.100C>T	p.P34S	Sentido erróneo
PDCD10	CCDS3202.1	Br27P	g.chr3:168888183G>A	c.396G>A	p.K132K	Sinónima
PDCD11	NM_014976	Br03X	g.chr10:105194320C>T (homocigótico)	c.5335C>T	p.R1779W	Sentido erróneo
PDE1C	CCDS5437.1	Br02X	g.chr7:31692010T>G	c.2647>G	p.D88E	Sentido erróneo
PDE4A	CCDS12238.1	Br27P	g.chr19:10439192C>T	c.1839C>T	p.H613H	Sinónima
PDE4B	CCDS632.1	Br27P	g.chr1:66435499C>T	c.516C>T	p.V172V	Sinónima
PDE4C	CCDS12373.1	Br27P	g.chr19:18194052G>A	c.324G>A	p.Q108Q	Sinónima
PDE4D	NM_006203	Br27P	g.chr5:58320177G>A	IVS10-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PDGFB	CCDS13987.1	Br02X	g.chr22:37946297C>A (homocigótico)	c.657C>A	p.P219P	Sinónima
PDGFRA	CCDS3495.1	Br15X	g.chr4:55002246T>C	c.3149T>C	p.I1050T	Sentido erróneo
PDGFRB	CCDS4303.1	Br27P	g.chr5:149492589C>T	c.1044C>T	p.V348V	Sinónima
PDHA2	CCDS3644.1	Br06X	g.chr4:97119398G>A	c.919G>A	p.E307K	Sentido erróneo
PDHB	CCDS2890.1	Br27P	g.chr3:58394545C>T	c.32C>T	p.P11L	Sentido erróneo
PDIA2	NM_006849	Br23X	g.chr16:2754424C>T	c.907C>T	p.R303C	Sentido erróneo

Fig. 10

PDK1	CCDS2250.1	Br27P	g.chr2:173261008C>T	c.894C>T	p.Y298Y	Sinónima
PDLIM4	CCDS4152.1	Br27P	g.chr5:131634592G>A	c.413G>A	p.G138E	Sentido erróneo
PDZD2	NM_178140	Br27P	g.chr5:32124299C>G	c.4988C>G	p.S1663C	Sentido erróneo
PDZD2	NM_178140	Br08X	g.chr5:32126540T>G	c.7229T>G	p.L2410R	Sentido erróneo
PDZD7	NM_024895	Br27P	g.chr10:102773736C>T	c.306C>T	p.R102R	Sinónima
PEG10	ENST00000362013	Br27P	g.chr7:93938352G>A	c.884G>A	p.R295H	Sentido erróneo
PELP1	NM_014389	Br27P	g.chr17:4523466G>A	c.1673G>A	p.G558D	Sentido erróneo
PENK	CCDS6168.1	Br27P	g.chr8:57521016G>A	c.51G>A	p.G17G	Sinónima
PERQ1	NM_022574	Br27P	g.chr7:99925593G>A	c.1628G>A	p.C543Y	Sentido erróneo
PEX1	CCDS5527.1	Br12P	g.chr7:91793015T>C	c.302T>C	p.V101A	Sentido erróneo
PEX10	CCDS41.1	Br27P	g.chr1:2372259G>A	c.394G>A	p.G132R	Sentido erróneo
PFAS	CCDS11136.1	Br27P	g.chr17:8107654C>T	c.1604C>T	p.A535V	Sentido erróneo
PFAS	CCDS11136.1	Br27P	g.chr17:8099715G>A	c.555G>A	p.E185E	Sinónima
PFKFB3	CCDS7078.1	Br27P	g.chr10:6297219G>A	c.232G>A	p.A78T	Sentido erróneo
PGAP1	CCDS2318.1	Br27P	g.chr2:197603144C>T	c.617C>T	p.A206V	Sentido erróneo
PGBD5	CCDS1583.1	Br17X	g.chr1:226793553C>T	c.870C>T	p.I290I	Sinónima
PHC3	NM_024947	Br20P	g.chr3:171329309G>A	c.1560G>A	p.Q520Q	Sinónima
PHEMX	CCDS7733.1	Br26X	g.chr11:22944772C>T	c.718C>T	p.R240X	Nonsense
PHF2	ENST00000298216	Br26X	g.chr13:185233321G>A	c.595G>A	p.A199T	Sentido erróneo
PHF21A	NM_016621	Br27P	g.chr11:45949455C>T	c.400C>T	p.L134L	Sinónima
PHIP	CCDS4987.1	Br04X	g.chr6:79721272C>T (homocigótico)	c.4031C>T	p.P1344L	Sentido erróneo
PHIP	CCDS4987.1	Br9PT	g.chr6:79792464A>G	c.7374>G	p.D246G	Sentido erróneo
PHKA2	CCDS14190.1	Br27P	g.chrX:18674973G>A	c.3247G>A	p.G1083R	Sentido erróneo
PHLPP	NM_194449	Br27P	g.chr18:58657123G>A	IVS3+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PHLPPL	NM_015020	Br04X	g.chr16:70263693G>T	c.1505G>T	p.S502I	Sentido erróneo
PHOX2B	CCDS3463.1	Br07X	g.chr4:41590408C>T	c.315C>T	p.F105F	Sinónima
PIGN	NM_176787	Br27P	g.chr18:57972836T>C	c.471T>C	p.Y157Y	Sinónima
PIGQ	CCDS10411.1	Br27P	g.chr16:564229G>A	c.154G>A	p.V52M	Sentido erróneo
PIGR	CCDS1474.1	Br08X	g.chr1:203502259G>A	c.13G>A	p.V5M	Sentido erróneo
PIK3C2G	NM_004570	Br17X	g.chr12:18415448delA	c.1693delA	fs	INDEL
PIK3CA	NM_006218	Br27P	g.chr3:180404246C>T	c.1026C>T	p.T342T	Sinónima
PIK3CA	NM_006218	Br26X	g.chr3:180429864G>C	c.2598G>C	p.L866F	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br05X	g.chr3:180434792G>A	c.3145G>A	p.G1049S	Sentido erróneo
PIK3CG	CCDS5739.1	Br27P	g.chr7:106103291C>T	c.1334C>T	p.A445V	Sentido erróneo
PIK3CG	CCDS5739.1	Br08X	g.chr7:106102464C>T	c.507C>T	p.H169H	Sinónima
PIK3R1	CCDS3983.1	Br14X	g.chr5:67624906_67624908delTTA	c.1138_1140delTTA	p.I380del	INDEL
PIK3R1	CCDS3993.1	Br12P	g.chr5:67625341_67625346delCATGAA	c.1348_1350delCATGAA	p.H450_E451del	INDEL
PIK3R1	CCDS3993.1	Br27P	g.chr5:67626876C>T	c.1713C>T	p.I571I	Sinónima
PIK3R4	CCDS3067.1	Br27P	g.chr3:131892162G>A	c.3133G>A	p.V1045I	Sentido erróneo
PIK3R5	CCDS11147.1	Br17X	g.chr17:8755455C>T	c.82C>T	p.R28C	Sentido erróneo
PIP5K1A	CCDS990.1	Br27P	g.chr1:148027705G>A	c.1358G>A	p.G453D	Sentido erróneo
PIP5K3	CCDS2382.1	Br02X	g.chr2:208988927C>A	c.968C>A	p.S323X	De finalización
PISD	CCDS13899.1	Br27P	g.chr22:30341678G>A	c.600G>A	p.A200A	Sinónima
PITPNM1	NM_004910	Br13X	g.chr11:67023775C>T	c.1166C>T	p.T389M	Sentido erróneo
PITPNM2	CCDS9242.1	Br27P	g.chr12:122014890G>A	c.729G>A	p.R243R	Sinónima
PITPNM3	CCDS11076.1	Br23X	g.chr17:6382100C>T (homocigótico)	c.49C>T	p.P17S	Sentido erróneo
PITPNM3	CCDS11076.1	Br27P	g.chr17:6322610G>A	c.758G>A	p.G253E	Sentido erróneo
PIWIL3	NM_001008496	Br27P	g.chr22:23440063C>T	c.2579C>T	p.A860V	Sentido erróneo
PKD1	NM_000296	Br27P	g.chr16:2083676C>T	c.10883C>T	p.T3628I	Sentido erróneo
PKD1L2	NM_182740	Br14X	g.chr16:79765857G>T	c.2747G>T	p.G916V	Sentido erróneo

Fig. 10

PKD1L2	NM_182740	Br27P	g.chr16:79755806C>T	c.3289C>T	p.P1097S	Sentido erróneo
PKHD1	CCDS4935.1	Br05X	g.chr6:52028414G>A	c.1766G>A	p.R589H	Sentido erróneo
PKHD1	CCDS4935.1	Br13X	g.chr6:51855963C>T (homocigótico)	c.7237C>T	p.R2413C	Sentido erróneo
PKHD1	CCDS4935.1	Br15X	g.chr6:52038789C>A	c.824C>A	p.T275K	Sentido erróneo
PKHD1L1	NM_177531	Br10P	g.chr8:110508510C>T	c.2949C>T	p.Y983Y	Sinónima
PKHD1L1	NM_177531	Br13X	g.chr8:110543250C>T	c.7320C>T	p.C2440C	Sinónima
PKIA	CCDS6222.1	Br27P	g.chr8:79676585G>A	c.205G>A	p.G69R	Sentido erróneo
PLA1A	CCDS2991.1	Br27P	g.chr3:120799463C>T	c.13C>T	p.P5S	Sentido erróneo
PLCH2	NM_014638	Br27P	g.chr1:2460260G>A	c.1888G>A	p.V630M	Sentido erróneo
PLCH2	NM_014638	Br27P	g.chr1:2462173G>A	c.2274G>A	p.K758K	Sinónima
PLCH2	NM_014638	Br27P	g.chr1:2443787G>A	c.519G>A	p.W173X	De finalización
PLCXD3	NM_001005473	Br27P	g.chr5:41546381C>T	c.5C>T	p.A2V	Sentido erróneo
PLD2	CCDS11057.1	Br27P	g.chr17:4659769C>T	c.573C>T	p.V191V	Sinónima
PLEC1	NM_201378	Br07X	g.chr8:145069023G>A (homocigótico)	c.7020G>A	p.A2340A	Sinónima
PLEKHA4	CCDS12737.1	Br02X	g.chr19:54047346G>A	c.1376G>A	p.G459D	Sentido erróneo
PLEKHH2	CCDS1812.1	Br27P	g.chr2:43838566C>T	c.918C>T	p.L306L	Sinónima
PLIN	CCDS10353.1	Br27P	g.chr15:88011246G>A	c.1134G>A	p.G378G	Sinónima
PLSCR3	NM_020360	Br27P	g.chr17:7234727G>A	c.781G>A	p.D261N	Sentido erróneo
PLXDC2	CCDS7132.1	Br27P	g.chr10:20397169C>T	c.536C>T	p.T179I	Sentido erróneo
PLXNA3	CCDS14752.1	Br03X	hrX:153259847_153259848insT (homocigótico)	c.3619__3620insT	fs	INDEL
PLXNB2	ENST00000359337	Br03X	g.chr22:49026886G>C	c.1976G>C	p.R659P	Sentido erróneo
PLXNC1	CCDS9049.1	Br27P	g.chr12:93122909C>T	c.1861C>T	p.H617H	Sinónima
PMS1	CCDS2302.1	Br17X	g.chr2:190508255C>A	c.425C>A	p.T142N	Sentido erróneo
PMS2L4	ENST00000275546	Br27P	g.chr7:66211539G>C	c.11G>C	p.S4T	Sentido erróneo
PNLIP	CCDS7594.1	Br26X	g.chr10:118308785C>T (homocigótico)	c.1060C>T	p.R354C	Sentido erróneo
PNOC	CCDS6066.1	Br27P	g.chr8:28252730G>A	c.381G>A	p.Q127Q	Sinónima
PODXL2	CCDS3044.1	Br14X	g.chr3:128852487G>A (homocigótico)	c.918G>A	p.L306L	Sinónima
POLD1	CCDS12795.1	Br27P	g.chr19:55610809C>T	c.2734C>T	p.P912S	Sentido erróneo
POLE	CCDS9278.1	Br03X	g.chr12:131829493G>A	c.4901G>A	p.R1634H	Sentido erróneo
POLG2	NM_007215	Br27P	g.chr17:59923448C>T	c.101C>T	p.T34M	Sentido erróneo
POLM	NM_013284	Br23X	g.chr7:43887015G>T	c.1026G>T	p.Q342H	Sentido erróneo
POLR3B	CCDS9105.1	Br17X	g.chr12:105393000G>A	c.2821G>A	p.G941R	Sentido erróneo
POLR3E	CCDS10605.1	Br27P	g.chr16:22250989G>A	c.2052G>A	p.E684E	Sinónima
POPDC2	CCDS2992.1	Br27P	g.chr3:123861955C>T	c.6C>T	p.S2S	Sinónima
POR	CCDS5579.1	Br07X	g.chr7:75259971G>A	c.1749G>A	p.A583A	Sinónima
PORCN	CCDS14296.1	Br27P	g.chrX:48135017G>A	c.1252G>A	p.G418S	Sentido erróneo
POT1	CCDS5793.1	Br20P	g.chr7:124086991G>A	c.855G>A	p.V285V	Sinónima
POU1F1	CCDS2919.1	Br27P	g.chr3:87394002C>T	c.513C>T	p.C171C	Sinónima
POU2F1	CCDS1259.1	Br27P	g.chr1:164112867C>T	c.1500C>T	p.T500T	Sinónima
POU6F2	NM_007252	Br15X	g.chr7:39277017C>T	IVS8-4C>T	IVS8-4C>T	Sitio de empalme
PPAP2C	CCDS12023.1	Br27P	g.chr19:233754G>A	c.538G>A	p.A180T	Sentido erróneo
PPARA	NM_001001930	Br27P	g.chr22:44948569A>G	c.1073A>G	p.K358R	Sentido erróneo
PPBP	CCDS3563.1	Br27P	g.chr4:75218279G>A	c.274G>A	p.V92I	Sentido erróneo
PPEF2	NM_006239	Br27P	g.chr4:77139251delG	c.2010delG	fs	INDEL
PPIG	CCDS2235.1	Br27P	g.chr2:170315217C>T	c.970C>T	p.L324F	Sentido erróneo
PPL	CCDS10526.1	BR27P	g.chr16:4889085G>A	c.806G>A	p.R269K	Sentido erróneo
PPM2C	CCDS6259.1	Br27P	g.chr8:95003531C>T	c.68C>T	p.T23I	Sentido erróneo
PPP1CC	CCDS9150.1	Br27P	g.chr12:109631287C>T	IVS2-3C>T	IVS2-3C>T	Sitio de empalme
PPP1R12A	NM_002480	Br27P	g.chr12:78769096C>T	c.328C>T	p.L110L	Sinónima
PPP1R12C	CCDS12916.1	Br23X	g.chr19:60298771G>A	c.1240G>A	p.A414T	Sentido erróneo

Fig. 10

PPP2CZ	CCDS855.1	Br27P	g.chr1:112965510G>A	c.498G>A	p.R166R	Sinónima
PPP2R2C	CCDS3387.1	Br15X	g.chr4:6495627G>A	c.438G>A	p.T146T	Sinónima
PPRC1	CCDS7529.1	Br27P	g.chr10:103896443C>T	c.3704C>T	p.P1235L	Sentido erróneo
PRCC	CCDS1157.1	Br27P	g.chr1:153580163G>A	c.1346G>A	p.G449D	Sentido erróneo
PRCC	CCDS1157.1	Br27P	g.chr1:153550879C>T	c.243C>T	p.P81P	Sinónima
PRDM16	NM_199454	Br10P	g.chr1:3324915A>G	c.481A>G	p.N161D	Sentido erróneo
PRDM5	CCDS3716.1	Br27P	g.chr4:122063793C>T	c.1247C>T	p.P416L	Sentido erróneo
PRELP	CCDS1438.1	Br27P	g.chr1:200187622G>A	c.1105G>A	p.D369N	Sentido erróneo
PRIC285	CCDS13527.1	Br27P	g.chr20:61664927C>T	c.3985C>T	p.P1329S	Sentido erróneo
PRIC285	CCDS13527.1	Br04X	g.chr20:61661854A>G	c.5989A>G	p.T1997A	Sentido erróneo
PRKCBP1	CCDS13404.1	Br17X	g.chr20:45308281T>G	c.2162T>G	p.V721G	Sentido erróneo
PRKCBP1	CCDS13404.1	Br27P	g.chr20:45308267G>A	c.2176G>A	p.D726N	Sentido erróneo
PRKCZ	CCDS37.1	Br27P	g.chr1:2114391G>A	c.688G>A	p.D230N	Sentido erróneo
PRKDC	NM_006904	Br27P	g.chr8:48934868C>T	c.6064C>T	p.P2022S	Sentido erróneo
PRKDC	NM_006904	Br04X	g.chr8:49009077G>A	IVS15+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PRKG2	CCDS3589.1	Br27P	g.chr4:82422614G>A	c.1204G>A	p.E402K	Sentido erróneo
PRKG2	CCDS3589.1	Br15X	g.chr4:82482975C>A	c.406C>A	p.L136M	Sentido erróneo
PRKRA	CCDS2279.1	Br27P	g.chr2:179133564G>A	c.451G>A	p.G151R	Sentido erróneo
PRO1853	CCDS1788.1	Br25X	g.chr2:37380406G>C	c.443G>C	p.C148S	Sentido erróneo
PRO1855	CCDS11566.1	Br27P	g.chr17:45817595C>T	c.559C>T	p.L187L	Sinónima
PROM1	NM_006017	Br15X	g.chr4:15669171C>A	c.1926C>A	p.P642P	Sinónima
PROSC	CCDS6096.1	Br27P	g.chr8:37743032G>A	IVS4+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PRPF18	CCDS7100.1	Br04X	g.chr10:13692110C>T	c.429C>T	p.V143V	Sinónima
PRR12	ENST00000246798	Br14X	g.chr19:54794996A>G	c.1874A>G	p.N625S	Sentido erróneo
PRSS16	CCDS4623.1	Br27P	g.chr6:27330561G>A	c.1261G>A	p.A421T	Sentido erróneo
PRSS16	CCDS4623.1	Br27P	g.chr6:27327000C>T	c.695C>T	p.T232I	Sentido erróneo
PRSS22	CCDS10481.1	Br02X	g.chr16:28466838C>T	c.95C>T	p.A32V	Sentido erróneo
PSF1	NM_021067	Br27P	g.chr20:25345836C>T	c.237C>T	p.Y79Y	Sinónima
PSIP1	CCDS6479.1	Br27P	g.chr9:15456783G>A	c.1495G>A	p.D499N	Sentido erróneo
PSMD8	CCDS12515.1	Br26X	g.chr19:43558671C>T	c.113C>T	p.T38I	Sentido erróneo
PSRC2	NM_144982	Br27P	g.chr12:70327821G>A	c.1055G>A	p.S352N	Sentido erróneo
PTAR1	ENST00000340434	Br16X	g.chr9:695955384G>T	c.123G>T	p.R41S	Sentido erróneo
PTCH2	CCDS516.1	Br27P	g.chr1:44962636C>T	c.2030C>T	p.A677V	Sentido erróneo
PTCH2	CCDS516.1	Br04X	g.chr1:44976628A>G	c.249A>G	p.E83E	Sinónima
PTEN	NM_000314	Br07X	g.chr10:89682890G>A (homocigótico)	c.394G>A	p.G132S	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br04X	g.chr10:89710832C>T (homocigótico)	c.1003C>T	p.R335X	De finalización
PTEN	NM_000314	Br17X	10:89715128_89715131delTAGA (homocigótico)	c.1131_1134delTAGA	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br03X	g.chr10:89710630G>A (homocigótico)	IVS7-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br25X	g.chr10:89710857T>G (homocigótico)	IVS8+2T>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTGDR	CCDS9707.1	Br27P	g.chr14:51804540C>T	c.258C>T	p.A86A	Sinónima
PTGFR	CCDS5686.1	Br07X	g.chr1:78714146A>T	c.833A>T	p.H278L	Sentido erróneo
PTGS2	CCDS1371.1	Br27P	g.chr1:183376164C>T	c.1279C>T	p.P427S	Sentido erróneo
PTPLA	CCDS7121.1	Br27P	g.chr10:17681411G>A	c.489G>A	p.Q163Q	Sinónima
PTPN23	CCDS2754.1	Br11P	chr3:47428149_47428159delTCATGCTGGT	c.3854_3864delTCATGCTGGTT	fs	INDEL
PTPRF	CCDS489.1	Br27P	g.chr1:43732747G>A	c.2019G>A	p.W673X	De finalización
PTPRK	CCDS5137.1	Br27P	g.chr6:128368056C>T	c.2360C>T	p.A787V	Sentido erróneo
PTPRM	CCDS11840.1	Br15X	g.chr18:8369249A>G	c.3658A>G	p.M1220V	Sentido erróneo
PTPRS	CCDS12139.1	Br27P	g.chr19:5165667C>T	c.3058C>T	p.P1020S	Sentido erróneo
PTPRU	CCDS334.1	Br03X	g.chr1:29402467C>T	c.138C>T	p.Y46Y	Sinónima
PTX3	CCDS3180.1	Br27P	g.chr3:158637474C>T	c.50C>T	p.A17V	Sentido erróneo

Fig. 10

PUM1	CCDS338.1	Br27P	g.chr1:311478216>A	c.692G>A	p.G231D	Sentido erróneo
PYGB	CCDS13171.1	Br27P	g.chr20:25209674C>T	c.1329C>T	p.A443A	Sinónima
Q13034_HUMANO	ENST00000225828	Br27P	g.chr17:37953829C>T	c.620C>T	p.T207I	Sentido erróneo
Q4VXG5_HUMANO	ENST00000327794	Br27P	g.chr1:221618015G>A	c.1065G>A	p.W355X	De finalización
Q4VXG5_HUMANO	ENST00000331811	Br27P	g.chr1:221761194A>T	c.3732A>T	p.K1244N	Sentido erróneo
Q5JX50_HUMANO	ENST00000325076	Br27P	g.chr20:33651159G>A	c.1566G>A	p.E522E	Sinónima
Q5JYU7_HUMANO	ENST00000333418	Br27P	g.chr22:36707744C>T	c.776C>T	p.P259L	Sentido erróneo
Q5T740_HUMANO	ENST00000343319	BR02X	g.chr10:44750111C>T	c.351C>T	p.G117G	Sinónima
Q5W0A0_HUMANO	ENST00000298738	Br17X	g.chr13:45022091G>T	c.1584G>T	p.R528S	Sentido erróneo
Q68CJ5_HUMANO	ENST00000341513	Br25X	g.chr8:27943827G>T	c.139G>T	p.D47Y	Sentido erróneo
Q6IEE8_HUMANO	ENST00000354872	Br27P	g.chr17:30908947delC	c.242delC	fs	INDEL
Q6PK04_HUMANO	ENST00000329214	Br27P	g.chr17:77245281G>A	c.252G>A	p.K84K	Sinónima
Q6RGF6_HUMANO	ENST00000359144	Br27P	g.chr4:181683676>A	c.102G>A	p.W34X	De finalización
Q6ZRB0_HUMANO	ENST00000297487	Br27P	g.chr7:1311692G>A	c.1175G>A	p.C392Y	Sentido erróneo
Q6ZSY1_HUMANO	ENST00000320930	Br27P	g.chr15:31232700A>G	c.1708A>G	p.T570A	Sentido erróneo
Q6ZT40_HUMANO	ENST00000296564	Br27P	g.chr6:55147430>T	c.463C>T	p.P155S	Sentido erróneo
Q6ZUG5_HUMANO	ENST00000344062	Br16X	g.chr3:130134493G>A	c.1137G>A	p.T379T	Sinónima
Q6ZV46_HUMANO	ENST00000341696	Br27P	g.chr7:1347402G>A	c.219G>A	p.T73T	Sinónima
Q76B61_HUMANO	ENST00000360022	Br27P	g.chr7:148919650C>T	c.797C>T	p.P266L	Sentido erróneo
Q86U37_HUMANO	ENST00000335192	Br27P	g.chr14:28311812G>A	c.57G>A	p.R19R	Sinónima
Q86XQ1_HUMANO	ENST00000261673	Br27P	g.chr12:131770009C>T	c.1299C>T	p.G433G	Sinónima
Q86XQ1_HUMANO	ENST00000261673	Br27P	g.chr12:131761336G>A	c.532G>A	p.G178R	Sentido erróneo
Q86YU6_HUMANO	ENST00000330768	Br27P	g.chr16:69256483G>A	c.291G>A	p.E97E	Sinónima
Q8IUR1_HUMANO	ENST00000327506	Br03X	g.chr2:234522856T>C	c.730T>C	p.L244L	Sinónima
Q8N1R6_HUMANO	ENST00000331014	Br27P	g.chr13:110066133C>T	c.495C>T	p.S165S	Sinónima
Q8N646_HUMANO	ENST00000359720	Br08X	g.chr9:86854631C>T	c.164C>T	p.T55M	Sentido erróneo
Q8N800_HUMANO	ENST00000322516	Br03X	g.chr13:102185000G>A (homocigótico)	c.2161G>A	p.V721I	Sentido erróneo
Q8N822_HUMANO	ENST00000317280	Br27P	g.chr1:209187813C>T	c.295C>T	p.L99F	Sentido erróneo
Q8N8C3_HUMANO	ENST00000319839	Br20P	g.chr7:70042362G>T	c.422G>T	p.C141F	Sentido erróneo
Q8N8K0_HUMANO	ENST00000301807	Br08X	g.chr3:36855185A>G	c.3801A>G	p.G1267G	Sinónima
Q8N9H1_HUMANO	ENST00000359503	Br27P	g.chr22:16818069G>A	c.281G>A	p.G94E	Sentido erróneo
Q8NBE0_HUMANO	ENST00000297801	Br04X	g.chr7:128108555G>A	c.670G>A	p.E224K	Sentido erróneo
Q8NDH2_HUMANO	ENST00000322527	Br11P	chr13:102180027_102180020delTGAAAGA	c.1104_1111delTGAAAGAA	fs	INDEL
Q8NDH2_HUMANO	ENST00000322527	Br11P	g.chr13:102181079_102181078delAA	c.52_53delAA	fs	INDEL
Q8NGK8_HUMANO	ENST00000334020	Br9PT	g.chr11:55380131C>A	c.83C>A	p.T28N	Sentido erróneo
Q8NGL5_HUMANO	ENST00000328673	Br9PT	g.chr11:55279853C>A	c.798C>A	p.N266K	Sentido erróneo
Q8NH06_HUMANO	ENST00000324144	Br16X	g.chr17:3004187G>T	c.659G>T	p.R220M	Sentido erróneo
Q8NHB0_HUMANO	ENST00000315712	Br9PT	g.chr5:180052803G>A	c.460G>A	p.V154M	Sentido erróneo
Q8TBR1_HUMANO	ENST00000354206	Br10P	g.chr7:23303688G>A	c.134G>A	p.R45H	Sentido erróneo
Q96CH6_HUMANO	ENST00000329920	Br27P	g.chr22:28967205G>A	c.458G>A	p.G153E	Sentido erróneo
Q96CK5_HUMANO	ENST00000273582	Br02X	g.chr3:198919747C>T	c.550C>T	p.Q184X	De finalización
Q96DR3_HUMANO	ENST00000324748	Br27P	g.chr1:25831361C>T	c.36C>T	p.A12A	Sinónima
Q96FF7_HUMANO	ENST00000269720	Br27P	g.chr19:14046199C>T	IVS1-3C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
Q96NE0_HUMANO	ENST00000329922	Br27P	g.chr4:7649826>A	c.72G>A	p.R24R	Sinónima
Q96NL2_HUMANO	ENST00000272907	Br25X	g.chr2:226099141G>A	c.115G>A	p.D39N	Sentido erróneo
Q96PS2_HUMANO	ENST00000326978	Br03X	g.chr4:37690920A>T	c.85A>T	p.R29X	De finalización
Q9H030_HUMANO	ENST00000237449	Br27P	g.chr2:84954843G>A	c.3939G>A	p.R1313R	Sinónima
Q9H6A9_HUMANO	ENST00000309024	Br27P	g.chr11:65142913C>T	c.1147C>T	p.R383C	Sentido erróneo
Q9H8C0_HUMANO	ENST00000357106	Br27P	g.chr20:51620384G>A	c.402G>A	p.L134L	Sinónima
Q9H8D1_HUMANO	ENST00000360549	Br11P	g.chr6:80076998G>A	c.487G>A	p.A163T	Sentido erróneo

Fig. 10

Q9HAC4_HUMANO	ENST00000206466	Br27P	g.chr14:23954179G>A	c.3147G>A	p.W1049X	De finalización
Q9P1M5_HUMANO	ENST00000303007	Br20P	g.chr16:77143863C>T	c.207C>T	p.D69D	Sinónima
Q9ULE4_HUMANO	ENST00000265018	Br27P	g.chr4:17325528G>A	IVS12+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
Q9Y6V0-3	ENST00000333891	Br23X	g.chr7:82240015A>T	c.3584A>T	p.K1195M	Sentido erróneo
QPCT	CCDS1790.1	Br27P	g.chr2:37506022C>T	IVS3-4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
QRICH2	NM_032134	Br27P	g.chr17:71789568C>T	c.3737C>T	p.P1246L	Sentido erróneo
QSCN6	CCDS1337.1	Br27P	g.chr1:176897466G>A	c.1881G>A	p.E627E	Sinónima
QSER1	NM_024774	Br27P	g.chr11:32912116G>A	c.1632G>A	p.Q544Q	Sinónima
QSER1	NM_024774	Br27P	g.chr11:32913184G>A	c.2700G>A	p.E900E	Sinónima
QTRTD1	NM_024638	Br27P	g.chr8:115266805G>A	c.11G>A	p.S4N	Sentido erróneo
RAB36	CCDS13805.1	Br27P	g.chr22:21819859C>T	c.511C>T	p.P171S	Sentido erróneo
RAB3C	CCDS3976.1	Br16X	g.chr5:57949348G>A (homocigótico)	c.146G>A	p.R49H	Sentido erróneo
RAB3GAP2	NM_012414	Br14X	g.chr1:216732842T>C	c.2593T>C	p.L865L	Sinónima
RAB3IL1	CCDS8014.1	Br27P	g.chr11:61422371G>A	c.1104G>A	p.K368K	Sinónima
RAC2	CCDS13945.1	Br08X	g.chr22:35953427G>T	c.139G>T	p.D47Y	Sentido erróneo
RAD23A	CCDS12289.1	Br27P	g.chr19:12920370G>A	IVS4+4G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RAD51L3	CCDS11287.1	Br16X	g.chr17:30452129G>T	c.943G>T	p.G315W	Sentido erróneo
RAD52	CCDS8507.1	Br04X	g.chr12:910696G>A	c.137G>A	p.R46K	Sentido erróneo
RAFTLIN	NM_015150	Br04X	g.ch3:16386690G>A	c.927G>A	p.Q309Q	Sinónima
RAI1	CCDS11188.1	Br27P	g.chr17:17640870C>T	c.3883C>T	p.P1295S	Sentido erróneo
RALBP1	CCDS11645.1	Br08X	g.chr18:9525789G>A	c.1822G>A	p.D608N	Sentido erróneo
RANBP17	NM_022897	Br23X	g.chr5:170559307C>T	c.2067C>T	p.F689F	Sinónima
RANP1	ENST00000333828	Br27P	g.chr13:20220032C>T	c.157C>T	p.P53S	Sentido erróneo
RAP140	CCDS2877.1	Br27P	g.chr3:56669816C>T	c.163C>T	p.L55L	Sinónima
RAPGEF4	NM_007023	Br27P	g.chr2:173681090G>A	c.1420G>A	p.V474I	Sentido erróneo
RAPGEF6	NM_016340	Br9PT	g.chr5:130868963A>T	c.1094A>T	p.D365V	Sentido erróneo
RAPGEFL1	CCDS11363.1	Br15X	g.chr17:35603492C>T	c.1297C>T	p.R433C	Sentido erróneo
RAPH1	CCDS2359.1	Br27P	g.chr2:204130462G>A	c.2957G>A	p.G986D	Sentido erróneo
RAPH1	CCDS2359.1	Br27P	g.chr2:204179828G>A	c.717G>A	p.G239G	Sinónima
RARSL	CCDS5011.1	Br27P	g.chr6:88312065G>A	c.523G>A	p.G175S	Sentido erróneo
RASGRF1	CCDS10309.1	Br20P	g.chr15:77097236G>A	c.1674G>A	p.P558P	Sinónima
RASGRF2	CCDS4052.1	Br25X	g.chr5:80445480C>T	c.2455C>T	p.R819X	De finalización
RASL11B	CCDS3490.1	Br27P	g.chr4:53572619C>T	c.466C>T	p.L156L	Sinónima
RAX	CCDS11972.1	Br17X	g.chr18:55091191G>A	c.228G>A	p.A76A	Sinónima
RB1	NM_000321	Br04X	g.chr13:47853551C>T (homocigótico)	c.1666C>T	p.R556X	De finalización
RB1	NM_000321	Br15X	g.chr13:47937481delC (homocigótico)	c.2465delC	fs	INDEL
RBM14	CCDS8147.1	Br04X	g.chr11:66149438G>A	c.1515G>A	p.G505G	Sinónima
RBM19	CCDS9172.1	Br27P	g.chr12:112646399C>T	c.1580C>T	p.A527V	Sentido erróneo
RBM21	CCDS8021.1	Br27P	g.chr11:62099535G>A	c.2232G>A	p.E744E	Sinónima
RBM25	NM_021239	Br27P	g.chr14:72645842G>A	c.1581G>A	p.K527K	Sinónima
RBM25	NM_021239	Br29P	g.chr14:72633565T>G	IVS6+4T>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RBM27	ENST00000265271	Br04X	g.chr5:145644445C>A	c.3056C>A	p.P1019Q	Sentido erróneo
RBM27	ENST00000266271	Br04X	g.chr5:145644453T>G	c.3064T>G	p.S1022A	Sentido erróneo
RBM34	ENST00000362051	Br27P	g.chr1:23162728BC>T	c.794C>T	p.A265V	Sentido erróneo
RBMS3	NM_001003792	Br25X	g.chr3:29756314A>G	c.496A>G	p.I166V	Sentido erróneo
RBP3	CCDS7218.1	Br08X	g.chr10:48009668G>A (homocigótico)	c.1216G>A	p.E406K	Sentido erróneo
RBPSUH	CCDS3436.1	Br27P	g.chr4:26084098G>A	c.86G>A	p.G29E	Sentido erróneo
RC74	NM_018250	Br08X	g.chr8:28684457G>A	c.1623G>A	p.S541S	Sinónima
RCD-8	CCDS10849.1	Br27P	g.chr16:66471294G>A	c.1862G>A	p.S621N	Sentido erróneo
RCD-8	CCDS10849.1	Br13X	g.chr16:66473355C>T	IVS22-3C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme

Fig. 10

RDHE2	CCDS6167.1	Br27P	g.chr8:57391284G>A	c.177G>A	p.Q59Q	Sinónima
RDS	CCDS4871.1	Br20P	g.chr6:42797544C>T	c.507C>T	p.N169N	Sinónima
REG1B	CCDS1963.1	Br20P	g.chr2:79225679C>T	c.97C>T	p.R33X	De finalización
REN	NM_000537	Br20P	g.chr1:200862821G>A	c.226G>A	p.V76M	Sentido erróneo
REPS2	CCDS14180.1	Br27P	g.chrX:16855059C>T	c.971C>T	p.S324F	Sentido erróneo
RET	CCDS7200.1	Br16X	g.chr10:42921950C>T (homocigótico)	c.988C>T	p.R330W	Sentido erróneo
RFC2	CCDS5567.1	Br25X	g.chr7:73113319C>T	c.46C>T	p.Q16X	De finalización
RFNG	NM_002917	Br27P	g.chr17:77600984C>T	c.686C>T	p.A229V	Sentido erróneo
RFX3	CCDS6450.1	Br27P	g.chr9:32379300C>T	c.2070C>T	p.N690N	Sinónima
RGS22	NM_015668	Br27P	g.chr8:101063523C>T	IVS21-3C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RGSL1	CCDS13446.1	Br03X	g.chr1:179249594G>A	c.1183G>A	p.V395I	Sentido erróneo
RHOT1	NM_001033568	Br03X	g.chr17:27552098T>A	c.1111T>A	p.Y371N	Sentido erróneo
RICTOR	NM_152756	Br27P	g.chr5:38998885C>T	c.1416C>T	p.A472A	Sinónima
RIMBP2	NM_015347	Br17X	g.chr12:129452013G>A	c.713G>A	p.R238Q	Sentido erróneo
RIMBP2	NM_015347	Br27P	g.chr12:129423546C>T	IVS12+4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RIMS2	NM_014677	Br27P	g.chr8:104967454G>A	c.875G>A	p.S292N	Sentido erróneo
RIMS4	CCDS13338.1	Br04X	g.chr20:42818210G>T	c.789G>T	p.G263G	Sinónima
RIPK4	CCDS13675.1	Br05X	g.chr21:42042391C>A	c.665C>A	p.P222Q	Sentido erróneo
RL8P1	NM_000326	Br27P	g.chr15:87554535G>A	c.939G>A	p.E313E	Sinónima
RLTPR	NM_001013838	Br05X	g.chr16:66245596G>A	c.3164G>A	p.R1055H	Sentido erróneo
RNASEH2A	CCDS12282.1	Br27P	g.chr19:12778824C>T	c.130C>T	p.P44S	Sentido erróneo
RNF103	NM_005667	Br27P	g.chr2:86761663G>A	c.5G>A	p.W2X	De finalización
RNF127	CCDS14575.1	Br29P	g.chrX:117890725G>A	c.100G>A	p.D34N	Sentido erróneo
RNF128	CCDS14521.1	Br27P	g.chrX:105776494G>A	c.206G>A	p.G69D	Sentido erróneo
RNF19	CCDS6286.1	Br27P	g.chr8:101369110G>A	c.469G>A	p.D157N	Sentido erróneo
RNF25	CCDS2420.1	Br27P	g.chr2:219354326G>A	c.1239G>A	p.R413R	Sinónima
RNF40	CCDS10691.1	Br27P	g.chr16:30685339G>A	c.1252G>A	p.A418T	Sentido erróneo
RNPC2	CCDS13265.1	Br25X	g.chr20:33776054G>A	c.539G>A	p.R180Q	Sentido erróneo
ROBO3	NM_022370	Br27P	g.chr11:124252678C>T	c.2900C>T	p.P967L	Sentido erróneo
ROCK1	CCDS11870.1	Br03X	8:16825270_16825265delGAGATA (homocigótico)	c.2008_2013delGAGATA	p.E670_I671del	INDEL
ROM1	CCDS8024.1	Br27P	g.chr11:62138672C>T	c.841C>T	p.L281L	Sinónima
ROS1	CCDS5116.1	Br27P	g.chr6:117772120A>G	IVS26-2A>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RoXaN	CCDS14013.1	Br27P	g.chr22:40061588C>T	IVS9-4C>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RP1L1	NM_178857	Br02X	g.chr8:10517973G>A	c.149G>A	p.R50H	Sentido erróneo
RPL11	CCDS238.1	Br15X	g.chr1:23765568C>T	c.223C>T	p.R75X	De finalización
RPS14	CCDS4307.1	Br27P	g.chr5:149806617G>A	c.252G>A	p.R84R	Sinónima
RPS6KA2	CCDS5294.1	Br27P	g.chr6:168022086C>T	c.1854C>T	p.T618T	Sinónima
RPS6KB2	NM_003952	Br27P	g.chr11:66953040C>T	c.90C>T	p.P30P	Sinónima
RPUSD3	CCDS2586.1	Br10P	g.chr3:9857404C>T	c.469C>T	p.Q157X	De finalización
RRAGD	CCDS5022.1	Br27P	g.chr6:90178409C>T	c.23C>T	p.P8L	Sentido erróneo
RSHL1	CCDS12675.1	Br27P	g.chr19:51009812G>A	c.463G>A	p.D155N	Sentido erróneo
RSU1	CCDS7112.1	Br27P	g.chr10:16834645A>G	c.497A>G	p.D166G	Sentido erróneo
RTN1	CCDS9740.1	Br23X	g.chr14:59263427C>T (homocigótico)	c.1728C>T	p.G576G	Sinónima
RTTN	NM_173630	Br27P	g.chr18:66015864C>T	c.669C>T	p.F223F	Sinónima
RUNX1	CCDS13639.1	Br27P	g.chr21:35086533C>T	c.1212C>T	p.H404H	Sinónima
RUNX1T1	CCDS5256.1	Br27P	g.chr8:93086672C>T	c.588C>T	p.L196L	Sinónima
RWDD1	NM_001007464	Br27P	g.chr6:117018748A>G	c.264A>G	p.K88K	Sinónima
RYR2	NM_001035	Br27P	g.chr1:234250313C>T	c.11420C>T	p.A3807V	Sentido erróneo
RYR2	NM_001035	Br23X	g.chr1:234273164C>T	c.12111C>T	p.P4037P	Sinónima
RYR2	NM_001035	Br27P	g.chr1:233992712C>T	c.2479C>T	p.L827L	Sinónima

Fig. 10

RYR2	NM_001035	Br10P	g.chr1:233820306G>A	c.256G>A	p.V86M	Sentido erróneo
RYR2	NM_001035	Br17X	g.chr1:233858930G>A	c.365G>A	p.R122H	Sentido erróneo
RYR2	NM_001035	Br05X	g.chr1:234132736A>G	c.7290A>G	p.G2430G	Sinónima
RYR3	NM_001036	Br9PT	g.chr15:31893017C>T	c.10447C>T	p.R3483W	Sentido erróneo
RYR3	NM_001036	Br27P	g.chr15:31837073A>G	c.8689A>G	p.K2897E	Sentido erróneo
SALL3	CCDS12013.1	BR27P	g.chr18:74854681C>T	c.1702C>T	p.P568S	Sentido erróneo
SAMD11	ENST00000294573	Br25X	g.chr2:132034808C>T	c.1361C>T	p.T454M	Sentido erróneo
SAMD9	NM_017654	Br05X	g.chr7:92379086C>T	c.976C>T	p.Q326X	De finalización
SAPS2	NM_014678	Br27P	g.chr22:49172490G>A	c.2550G>A	p.K850K	Sinónima
SARG	CCDS1475.1	Br27P	g.chr1:203584228C>T	c.1276C>T	p.P426S	Sentido erróneo
SARS	CCDS795.1	Br27P	g.chr1:109468784G>A	c.128G>A	p.W43X	De finalización
SASH1	CCDS5212.1	Br27P	g.chr6:148906777G>A	c.2478G>A	p.E826E	Sinónima
SCHIP1	CCDS3186.1	Br27P	g.chr3:161097235G>A	c.1434G>A	p.K478K	Sinónima
SCN1B	CCDS12441.1	BR02X	g.chr19:40213563C>T	UTR-2C>T	5'UTR	5'UTR
SCN3A	NM_006922	Br03x	g.chr2:165772558G>A	c.5612G>A	p.R1871Q	Sentido erróneo
SCN3B	CCDS8442.1	Br16X	g.chr11:123018465_123018464delCT	c.344_345delCT	fs	INDEL
SCN5A	NM_000335	Br20P	g.chr3:38579032G>T	c.3838G>T	p.V1280F	Sentido erróneo
SCN9A	NM_002977	Br07X	g.chr2:166881761C>T	c.4862C>T	p.T1621M	Sentido erróneo
SCN9A	NM_002977	Br9PT	g.chr2:166987822G>A	c.583G>A	p.V195I	Sentido erróneo
SCRIB	CCDS6411.1	Br27P	g.chr8:144958235G>A	c.3089G>A	p.G1030D	Sentido erróneo
SCUBE1	CCDS14048.1	Br02X	g.chr22:41959439C>T (homocigótico)	c.747C>T	p.N249N	Sinónima
SCUBE1	CCDS14048.1	Br17X	g.chr22:41958381G>A	c.805G>A	p.V269I	Sentido erróneo
SDC3	NM_014654	Br13X	g.chr1:31019055G>A	c.307G>A	p.V103I	Sentido erróneo
SDR-O	CCDS8926.1	Br25X	g.chr12:55603976A>G	c.850A>G	p.K284E	Sentido erróneo
SEC24C	CCDS7332.1	Br13X	g.chr10:75176601A>G (homocigótico)	c.5A>G	p.N2S	Sentido erróneo
SELO	NM_031454	Br27P	g.chr22:48958001G>A	c.1832G>A	p.G611E	Sentido erróneo
SEMA5A	CCDS3875.1	Br27P	g.chr5:94330013G>A	c.58G>A	p.A20T	Sentido erróneo
SEMA5B	CCDS3019.1	Br26X	g.chr3:124125250C>G	c.1176C>G	p.L392L	Sinónima
SEMA7A	CCDS10262.1	Br27P	g.chr15:72496781C>T	c.609C>T	p.F203F	Sinónima
SEN2L	CCDS2611.1	Br27P	g.chr3:12533134G>A	c.934G>A	p.G312R	Sentido erróneo
SENP3	NM_015670	Br27P	g.chr17:7409481G>A	c.1068G>A	p.R356R	Sinónima
SEPT2	CCDS2548.1	Br27P	g.chr2:241997158C>T	c.557C>T	p.T186I	Sentido erróneo
SERPINA12	CCDS9926.1	Br08X	g.chr14:94034334A>G	c.154A>G	p.N52D	Sentido erróneo
SERPINA12	CCDS9926.1	Br17X	g.chr14:94034441C>T	c.47C>T	p.T16M	Sentido erróneo
SERPINA9	NM_175739	Br26X	g.chr14:94005784C>T	c.201C>T	p.T67T	Sinónima
SERPINB3	CCDS11987.1	Br27P	475118_59475107delTGGAAATACCAT (ho	c.695_706delTGGAAATACCAT	indel	INDEL
SERPINB7	CCDS11988.1	Br06X	g.chr18:59622650G>A	c.944G>A	p.R315H	Sentido erróneo
SERPINE2	CCDS2460.1	Br27P	g.chr2:224692077C>T	c.46C>T	p.P16S	Sentido erróneo
SERPING1	CCDS7962.1	Br14X	g.chr11:57124012G>A	c.136G>A	p.A46T	Sentido erróneo
SET7	CCDS3748.1	Br27P	g.chr4:140796648G>A	c.916G>A	p.D306N	Sentido erróneo
SETDB2	CCDS9417.1	Br27P	g.chr13:48952406C>T	c.956C>T	p.P319L	Sentido erróneo
SEZ6	NM_178860	Br23X	g.chr17:24308535G>T (homocigótico)	c.2451G>T	p.Q817H	Sentido erróneo
SEZ6L	CCDS13833.1	Br07X	g.chr22:25071613C>T	c.2449C>T	p.R817C	Sentido erróneo
SFI1	NM_001007467	Br27P	g.chr22:30293732C>T	c.900C>T	p.R300R	Sinónima
SFMBT2	NM_001029880	Br27P	g.chr10:7245754C>T	c.2669C>T	p.A890V	Sentido erróneo
SFRP2	NM_003013	Br27P	g.chr4:155060321G>A	c.775G>A	p.V259I	Sentido erróneo
SFTPB	CCDS1983.1	Br04X	g.chr2:85804437C>T	c.532C>T	p.L178F	Sentido erróneo
SG223_HUMANO	ENST00000330777	Br27P	g.chr8:82714555G>A	c.1874G>A	p.R625K	Sentido erróneo
SG223_HUMANO	ENST00000330777	Br27P	g.chr8:8272807C>T	c.522C>T	p.N174N	Sinónima
SGCZ	CCDS5992.1	Br16X	g.chr8:144566651C>G	c.156C>G	p.A52A	Sinónima

Fig. 10

SGK2	CCDS13320.1	Br14X	g.chr20:41631484C>G	c.454C>G	p.R152G	Sentido erróneo
SGPP1	CCDS9760.1	Br27P	g.chr14:63222958C>T	c.944C>T	p.S315F	Sentido erróneo
SGPP2	CCDS2453.1	Br03X	g.chr2:223212118C>T	c.506C>T	p.A169V	Sentido erróneo
SGSH	CCDS11770.1	Br27P	g.chr17:75799257C>T	c.1098C>T	p.S366S	Sinónima
SH3BP1	CCDS13952.1	Br27P	g.chr22:36367399C>T	c.759C>T	p.S253S	Sinónima
SH3BP2	NM_003023	Br27P	g.chr4:2863884G>A	c.384G>A	p.E128E	Sinónima
SH3GL3	CCDS10325.1	Br27P	g.chr15:81950638C>T	c.49C>T	p.L17F	Sentido erróneo
SHANK2	CCDS8198.1	Br27P	g.chr11:70183653G>A	c.225G>A	p.Q75Q	Sinónima
SHANK3	ENST00000262795	Br26X	g.chr22:49449774G>A (homocigótico)	c.567G>A	p.A189A	Sinónima
SHB	NM_003028	Br27P	g.chr9:38058254C>T	c.389C>T	p.A130V	Sentido erróneo
SHB	NM_003028	Br27P	g.chr9:37964796G>A	c.877G>A	p.G293S	Sentido erróneo
SHE	NM_001010846	Br27P	g.chr1:151287205G>A	c.371G>A	p.R124Q	Sentido erróneo
SHMT2	CCDS8934.1	Br16X	g.chr12:55914414G>A	UTR+3G>A	3'UTR	3'UTR
SIGLEC11	CCDS12790.1	Br16X	g.chr19:55153383C>T	c.1584C>T	p.A528A	Sinónima
SIGLEC11	CCDS12790.1	Br27P	g.chr19:55145101C>T	c.1999C>T	p.L667L	Sinónima
SIGLEC5	NM_003830	Br04X	g.chr19:56822806C>T	c.1003C>T	p.P335S	Sentido erróneo
SIGLEC8	NM_014442	Br27P	g.chr19:56652596C>T	c.664C>T	p.L222F	Sentido erróneo
SIM2	CCDS13646.1	Br27P	g.chr21:37003376C>T	c.214C>T	p.P72S	Sentido erróneo
SIPA1L2	NM_020808	Br27P	g.chr1:228933357G>A	c.1132G>A	p.G378R	Sentido erróneo
SIPA1L2	NM_020808	Br27P	g.chr1:228888104C>T	c.2587C>T	p.P863S	Sentido erróneo
SIPA1L3	NM_015073	Br27P	g.chr19:43346959G>A	c.3781G>A	p.G1261R	Sentido erróneo
SKIV2L	CCDS4731.1	Br27P	g.chr6:32043101G>A	c.2551G>A	p.E851K	Sentido erróneo
SKP2	CCDS3915.1	Br06X	g.chr5:36202389C>T	c.404C>T	p.S135F	Sentido erróneo
SKP2	CCDS3915.1	Br06X	g.chr5:36202488C>T	c.503C>T	p.S168L	Sentido erróneo
SLC10A4	CCDS3482.1	Br27P	g.chr4:48326769C>T	c.263C>T	p.P88L	Sentido erróneo
SLC11A1	CCDS2415.1	Br25X	g.chr2:219077407G>A	c.520G>A	p.V174I	Sentido erróneo
SLC12A1	CCDS10129.1	Br27P	g.chr15:46287430C>T	c.222C>T	p.L74L	Sinónima
SLC12A5	CCDS13391.1	Br14X	g.chr20:44097883G>A	c.340G>A	p.V114I	Sentido erróneo
SLC14A1	CCDS11925.1	Br07X	g.chr18:41568248C>T	c.353C>T	p.A118V	Sentido erróneo
SLC14A2	CCDS11924.1	Br23X	g.chr18:41477955G>A	c.1183G>A	p.V395M	Sentido erróneo
SLC16A5	CCDS11713.1	Br04X	g.chr17:70611797G>T	c.1291G>T	p.A431S	Sentido erróneo
SLC1A2	NM_004171	Br03X	g.chr11:35239082_35239081delCT	c.1660_1661delCT	fs	INDEL
SLC22A11	CCDS8074.1	Br27P	chr11:64080137_64080148delGATACCTTCCC	c.90_101delGATACCTTCCCA	p.I31_Q34del	INDEL
SLC22A18	CCDS7740.1	Br27P	g.chr11:2802956G>A	c.1228G>A	p.V410I	Sentido erróneo
SLC22A18	CCDS7740.1	Br27P	g.chr11:2887492G>A	c.512G>A	p.G171D	Sentido erróneo
SLC22A3	CCDS5277.1	Br25X	g.chr6:160828440G>T	c.1074G>T	p.W358C	Sentido erróneo
SLC24A6	NM_024959	Br27P	g.chr12:112208284G>A	c.1343G>A	p.G448D	Sentido erróneo
SLC25A13	CCDS5645.1	Br17X	g.chr7:95444083C>T	c.1236C>T	p.N412N	Sinónima
SLC26A4	CCDS5746.1	Br27P	g.chr7:106923522G>A	c.1075G>A	p.V359M	Sentido erróneo
SLC26A4	CCDS5746.1	Br27P	g.chr7:106928845C>T	c.1310C>T	p.A437V	Sentido erróneo
SLC2A1	CCDS477.1	Br27P	g.chr1:43062548C>T	c.1099C>T	p.L367L	Sinónima
SLC2A1	CCDS477.1	Br27P	g.chr1:43065861G>A	c.224G>A	p.G75E	Sentido erróneo
SLC30A1	CCDS1499.1	Br27P	g.chr1:208140283G>A	c.67G>A	p.V23M	Sentido erróneo
SLC30A5	CCDS3906.1	Br27P	g.chr5:68448005G>A	c.1101G>A	p.K367K	Sinónima
SLC30A9	CCDS3465.1	Br27P	g.chr4:41833643C>T	c.47C>T	p.S16F	Sentido erróneo
SLC30A9	CCDS3465.1	Br20P	g.chr4:41905996G>A	c.962G>A	p.G321D	Sentido erróneo
SLC35B2	NM_178148	Br27P	g.chr6:44330964G>A	c.756G>A	p.M252I	Sentido erróneo
SLC35D3	NM_001008783	Br27P	g.chr6:137287136G>A	c.862G>A	p.V288M	Sentido erróneo
SLC35F2	NM_017515	Br20P	g.chr11:107181384_107181381delTTGT	c.642_645delTTGT	fs	INDEL
SLC38A1	NM_030674	Br27P	g.chr12:44877977G>A	c.1256G>A	p.G419E	Sentido erróneo

Fig. 10

SLC38A4	CCDS8750.1	Br03X	g.chr12:45458758A>T	c.786A>T	p.S262S	Sinónima
SLC38A6	CCDS9751.1	Br27P	g.chr14:60517766G>A	c.18G>A	p.G6G	Sinónima
SLC39A2	CCDS9563.1	Br27P	g.chr14:20538978C>T	c.330C>T	p.S110S	Sinónima
SLC43A3	CCDS7956.1	Br27P	g.chr11:56950108G>A	c.114G>A	p.K38K	Sinónima
SLC4A1	CCDS11481.1	Br25X	g.chr17:39695604T>C	c.32T>C	p.M11T	Sentido erróneo
SLC4A5	CCDS1936.1	Br27P	g.chr2:74380808G>A	c.2086G>A	p.A696T	Sentido erróneo
SLC4A7	NM_003615	Br27P	g.chr3:27411600C>T	c.2687C>T	p.P896L	Sentido erróneo
SLC5A5	CCDS12368.1	Br15X	g.chr19:17855697G>A	c.1368G>A	p.S456S	Sinónima
SLC5A7	CCDS2074.1	Br15X	g.chr2:108067164C>A	c.263C>A	p.P88Q	Sentido erróneo
SLC7A10	CCDS12431.1	Br27P	g.chr19:38395111C>A	c.715C>A	p.L239I	Sentido erróneo
SLC7A13	NM_138817	Br12P	g.chr8:87298891C>T	c.1103C>T	p.S368L	Sentido erróneo
SLC7A14	NM_020949	Br27P	g.chr3:171667899G>A	c.2162G>A	p.G721D	Sentido erróneo
SLC7A6	NM_003983	Br13X	g.chr16:66883037C>T	c.994C>T	p.L332F	Sentido erróneo
SLC8A1	CCDS1806.1	Br07X	g.chr2:40568624C>G	c.448C>G	p.L150V	Sentido erróneo
SLC9A1	CCDS285.1	Br07X	g.chr1:27120218C>T	c.1006C>T	p.L336F	Sentido erróneo
SLC9A2	CCDS2062.1	Br27P	g.chr2:102758380G>A	c.1147G>A	p.V383M	Sentido erróneo
SLC9A2	CCDS2062.1	Br27P	g.chr2:102732565C>T	c.314C>T	p.P105L	Sentido erróneo
SLC9A2	CCDS2062.1	Br23X	g.chr2:102732730G>A	c.479G>A	p.R160H	Sentido erróneo
SLC9A3R2	NM_004785	Br27P	g.chr16:2026853C>T	c.718C>T	p.R240W	Sentido erróneo
SLC9A4	NM_001011552	Br9PT	g.chr2:102583058G>A	c.1201G>A	p.V401I	Sentido erróneo
SLCO1B1	CCDS8685.1	Br20P	g.chr12:21244773G>A	c.1035G>A	p.T345T	Sinónima
SLCO2A1	CCDS3084.1	Br27P	g.chr3:135144251C>T	c.1521C>T	p.C507C	Sinónima
SLCO4C1	NM_180991	Br27P	g.chr5:101654959G>A	c.606G>A	p.G202G	Sinónima
SLCO6A1	NM_173488	Br20P	g.chr5:101752341G>A	c.1967G>A	p.R656H	Sentido erróneo
SLIT2	CCDS3426.1	Br11P	g.chr4:20188405A>C	c.933A>C	p.T311T	Sinónima
SLITRK1	CCDS9464.1	Br27P	g.chr13:83352763G>A	c.881G>A	p.G294E	Sentido erróneo
SLITRK5	CCDS9465.1	Br05x	g.chr13:87126216G>A	c.572G>A	p.S191N	Sentido erróneo
SLITRK6	ENST00000313206	Br27P	g.chr13:85268389G>A	c.256G>A	p.G88R	Sentido erróneo
SMARCA2	NM_003070	Br29P	g.chr9:2046831C>T	c.1333C>T	p.R445C	Sentido erróneo
SMARCA4	CCDS12253.1	Br27P	g.chr19:10955957G>A	c.130G>A	p.G44R	Sentido erróneo
SMARCC2	CCDS8807.1	Br27P	g.chr12:54845445G>A	c.3063G>A	p.G1021G	Sinónima
SMC5L1	CCDS6632.1	Br03X	g.chr12:54861124C>T	c.985C>T	p.R329C	Sentido erróneo
SMCR8	CCDS11195.1	Br27P	g.chr9:70158251G>A	c.1618G>A	p.A540T	Sentido erróneo
SMF_HUMANO	ENST00000261804	Br20P	g.chr17:18162184T>A	UTR+2T>A	3'UTR	3'UTR
SN	CCDS13060.1	Br27P	g.chr5:149407502G>A	c.3520G>A	p.E1177K	Sentido erróneo
SNED1	ENST00000310397	Br15X	g.chr20:3633219G>T	c.184G>T	p.D62Y	Sentido erróneo
SNRPA	CCDS12565.1	Br27P	g.chr2:241741088C>T	c.3218C>T	p.P1073L	Sentido erróneo
SNX13	NM_015132	Br23X	g.chr19:45957225G>A	c.296G>A	p.G99D	Sentido erróneo
SNX27	CCDS1001.1	Br27P	g.chr7:17611574C>T	c.2492C>T	p.A831V	Sentido erróneo
SNX4	CCDS3032.1	Br27P	g.chr1:148443903G>A	c.663G>A	p.G221G	Sinónima
SOCS5	CCDS1830.1	Br15X	g.chr3:126721635C>T	c.72C>T	p.D24D	Sinónima
SOHLH1	NM_001012415	Br27P	g.chr2:46897685G>A	c.365G>A	p.G122E	Sentido erróneo
SORCS2	NM_020777	Br20P	g.chr9:135814487G>A	c.577G>A	p.A193T	Sentido erróneo
SORCS3	CCDS7558.1	Br27P	g.chr4:7787006C>T	c.706C>T	p.P236S	Sentido erróneo
SORL1	CCDS8436.1	Br27P	g.chr10:106949819G>A	c.2082G>A	p.R694R	Sinónima
SOS1	CCDS1802.1	Br08X	g.chr11:120995788C>T	c.5841C>T	p.S1947S	Sinónima
SOST	CCDS5360.1	Br17X	g.chr2:39161923G>A	c.1297G>A	p.E433K	Sentido erróneo
SOSTDC1	NM_005686	Br17X	g.chr7:16275425C>T	c.609C>T	p.H203H	Sinónima
SOX13	CCDS4339.1	Br27P	g.chr1:200813919G>A	c.219G>A	p.W73X	De finalización
SOX30		Br27P	g.chr5:159998029G>A	c.1667G>A	p.R556K	Sentido erróneo

Fig. 10

SOX8	CCDS10428.1	Br27P	g.chr16:973886C>T	c.580C>T	p.P194S	Sentido erróneo
SP100	CCDS2477.1	Br25X	g.chr2:231194445A>T	c.1805A>T	p.Q602L	Sentido erróneo
SPACA4	CCDS12725.1	Br13X	g.chr19:53802290C>T	c.243C>T	p.G81G	Sinónima
SPAG1	NM_003114	Br27P	g.chr8:101306708G>A	c.1820G>A	p.G607E	Sentido erróneo
SPAG5	NM_006461	Br27P	g.chr17:23943830G>A	c.559G>A	p.A187T	Sentido erróneo
SPAG7	NM_004890	Br27P	g.chr17:48048840G>A	c.117G>A	p.E39E	Sinónima
SPATA1	CCDS697.1	Br27P	g.chr1:84710633G>A	c.680G>A	p.G227E	Sentido erróneo
SPATA2	CCDS13422.1	Br27P	g.chr20:47958148G>A	c.287G>A	p.G96D	Sentido erróneo
SPATC1	CCDS6413.1	Br27P	g.chr8:145167826C>T	c.863C>T	p.P288L	Sentido erróneo
Spc25	CCDS2229.1	Br27P	g.chr2:169559318G>A	c.283G>A	p.E95K	Sentido erróneo
SPEG	ENST00000265327	Br27P	g.chr2:220170269G>A	c.5244G>A	p.L1748L	Sinónima
SPEN	CCDS164.1	Br27P	g.chr1:15944675G>A	c.142G>A	p.A48T	Sentido erróneo
SPG3A	CCDS9700.1	Br27P	g.chr14:50157167C>T	c.963C>T	p.T321T	Sinónima
SPI1	CCDS7933.1	Br27P	g.chr11:47333534C>T	c.615C>T	p.H205H	Sinónima
SPIN3	NM_001010862	Br20P	g.chrX:56904355C>T	c.47C>T	p.T16M	Sentido erróneo
SPIRE2	NM_032451	Br27P	g.chr16:88463485C>T	c.1816C>T	p.P606S	Sentido erróneo
SPN	CCDS10650.1	Br27P	g.chr16:29583027G>A	c.477G>A	p.E159E	Sinónima
SPOCK3	NM_016950	Br27P	g.chr4:168050575T>A	c.754T>A	p.S252T	Sentido erróneo
SPON2	CCDS3347.1	Br27P	g.chr4:1154911G>A	c.414G>A	p.A138A	Sinónima
SPRED2	NM_181784	Br25X	3452553insCGACTCCCTGAGAACTTGCATB90insCGACTCCCTGAGAACTTGCATCCGCCGG			INDEL
SPTB	NM_001024858	Br27P	g.chr14:64311795C>T	c.4643C>T	p.A1548V	Sentido erróneo
SPTBN1	NM_178313	Br27P	g.chr2:54767929C>T	c.1968C>T	p.D656D	Sinónima
SPTBN1	NM_178313	Br27P	g.chr2:54770045C>T	c.3171C>T	p.D1057D	Sinónima
SPTBN2	CCDS8150.1	Br27P	g.chr11:66231776C>T	c.1438C>T	p.R480W	Sentido erróneo
SPTBN4	CCDS12559.1	Br13X	g.chr19:45670480G>A (homocigótico)	c.112G>A	p.A38T	Sentido erróneo
SPTBN5	NM_016642	Br15X	g.chr15:39936447G>A	c.8704G>A	p.A2902T	Sentido erróneo
SREBF2	CCDS14023.1	Br27P	g.chr22:40596166G>A	c.1324G>A	p.A442T	Sentido erróneo
SRGAP1	CCDS8967.1	Br14X	g.chr12:62777286A>T	IVS14-2A>T		Sitio de empalme
SRPK2	CCDS5735.1	Br27P	g.chr7:104377559G>A	c.950G>A	p.G317D	Sentido erróneo
SRRM2	NM_016333	Br27P	g.chr16:2751609G>A	c.1078G>A	p.G360D	Sentido erróneo
SSFA2	CCDS2284.1	Br27P	g.chr2:182591112A>G	c.887A>G	p.V229V	Sinónima
ST14	CCDS8487.1	Br9PT	g.chr11:129565700C>G	c.776C>G	p.T259S	Sentido erróneo
ST8SIA4	CCDS4091.1	Br25X	g.chr5:100219999G>T	c.504G>T	p.R168S	Sentido erróneo
STAB1	NM_015136	Br20P	g.chr3:52516987C>G	c.2053C>G	p.P688R	Sentido erróneo
STAP2	CCDS12128.1	Br02X	g.chr19:4279780A>C	c.482A>C	p.E161A	Sentido erróneo
STIM2	CCDS3440.1	Br02X	g.chr4:26886687G>T	c.1544G>T	p.R515L	Sentido erróneo
STK33	CCDS7789.1	Br27P	g.chr11:8391759G>A	c.1203G>A	p.W401X	De finalización
STK39	NM_013233	Br10P	g.chr2:168843809T>C	c.623T>C	p.I208T	Sentido erróneo
STRA6	CCDS10261.1	Br08X	g.chr15:72274725C>T	c.568C>T	p.Q190X	De finalización
STS	CCDS14127.1	Br27P	g.chrX:7035338G>A	c.370G>A	p.D124N	Sentido erróneo
STS-1	NM_032873	Br15X	g.chr11:122177146C>T	c.1491C>T	p.P497P	Sinónima
STX11	CCDS5205.1	Br25X	g.chr6:144550027C>T (homocigótico)	c.570C>T	p.S190S	Sinónima
STX12	CCDS310.1	Br27P	g.chr1:27830323G>A	c.670G>A	p.E224K	Sentido erróneo
STXBP2	CCDS12181.1	Br9PT	g.chr19:7613394C>T	c.874C>T	p.R292C	Sentido erróneo
STXBP3	CCDS790.1	Br27P	g.chr1:109037111G>A	c.835G>A	p.E279K	Sentido erróneo
STYK1	CCDS8629.1	Br27P	g.chr12:10666525C>T	c.946C>T	p.L316F	Sentido erróneo
SUCLA2	CCDS9406.1	Br27P	g.chr13:47440869C>T	c.664C>T	p.L222F	Sentido erróneo
SUCLG2	NM_003848	Br27P	g.chr3:67628971G>A	c.859G>A	p.G287S	Sentido erróneo
SULT6B1	NM_001032377	Br03X	g.chr2:37310339T>A	c.556T>A	p.F186I	Sentido erróneo
SUNC1	NM_152782	Br27P	g.chr7:47820016C>T	c.478C>T	p.P160S	Sentido erróneo

Fig. 10

SUSD5	ENST00000309558	Br27P	g.chr3:33230444G>A	c.687G>A	p.W229X	De finalización
SV2B	CCDS10370.1	Br23X	g.chr15:89633801dupT	c.1755dupT	fs	INDEL
SWAP70	NM_015055	Br27P	g.chr11:97107596>A	c.1006G>A	p.E336K	Sentido erróneo
SYDE2	ENST00000234668	Br06X	g.chr1:85360243C>T	c.1620C>T	p.D540D	Sinónima
SYN2	NM_133625	Br27P	g.chr3:121862780>T	c.1180C>T	p.L394L	Sinónima
SYNE1	CCDS5236.1	Br27P	g.chr6:152744768C>T	c.13166C>T	p.A4389V	Sentido erróneo
SYNE1	CCDS5236.1	Br27P	g.chr6:152723692C>T	c.16972C>T	p.P5658S	Sentido erróneo
SYNE1	CCDS5237.1	Br07X	g.chr6:152655536_152655534delATC	c.3418_3420delATC	p.I1140del	INDEL
SYNE1	CCDS5236.1	Br27P	g.chr6:152780625G>A	c.9814G>A	p.V3272M	Sentido erróneo
SYNE1	CCDS5236.1	Br27P	g.chr6:152775573G>A	IVS61-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
SYNE2	CCDS9761.1	Br27P	g.chr14:63698738G>A	c.5445G>A	p.Q1815Q	Sinónima
SYT15	NM_181519	Br27P	g.chr10:46385078C>T	c.873C>T	p.Y291Y	Sinónima
SYT16	NM_031914	Br27P	g.chr14:51617332C>T	c.961C>T	p.P321S	Sentido erróneo
SYT6	CCDS8271.1	Br27P	g.chr1:114358340C>T	c.862C>T	p.P288S	Sentido erróneo
TAAR9	ENST00000340640	Br27P	g.chr6:132901206C>T	c.85C>T	p.P29S	Sentido erróneo
TACC2	CCDS7626.1	Br20P	g.chr10:123836918G>A	c.4913G>A	p.R1638K	Sentido erróneo
TACC3	CCDS3352.1	Br23X	g.chr4:1708936G>A	c.2038G>A	p.E680K	Sentido erróneo
TAF1L	NM_153809	Br27P	g.chr9:32622684G>A	c.2894G>A	p.C965Y	Sentido erróneo
TAF4B	ENST00000269142	Br08X	g.chr18:22169166G>T	c.2298G>T	p.Q766H	Sentido erróneo
TAF5	CCDS5686.1	Br04X	g.chr7:99350752G>A	c.1347G>A	p.R449R	Sinónima
TANC1	NM_033394	Br27P	g.chr2:139912250C>T	c.4806C>T	p.G1602G	Sinónima
TAOK1	NM_020791	Br17X	g.chr17:24873431A>G	c.1916A>G	p.N639S	Sentido erróneo
TARBP2	CCDS8861.1	Br27P	g.chr12:52183775C>T	c.338C>T	p.P113L	Sentido erróneo
TAS1R2	CCDS187.1	Br17X	g.chr1:18926367C>T	c.903C>T	p.S301S	Sinónima
TAS2R3	CCDS5867.1	Br27P	g.chr7:140917850C>T	c.508C>T	p.H170Y	Sentido erróneo
TBC1D20	CCDS13002.1	Br13X	g.chr20:367925C>T	c.783C>T	p.R261R	Sinónima
TBC1D4	NM_014832	Br27P	g.chr13:74759159G>A	c.3670G>A	p.A1224T	Sentido erróneo
TBCD	NM_001033052	Br27P	g.chr17:78303503G>A	c.145G>A	p.G49S	Sentido erróneo
TBX20	CCDS54445.1	Br26X	g.chr7:35044358G>C	c.888G>C	p.E296D	Sentido erróneo
TBX22	CCDS14445.1	Br9PT	g.chrX:79083947G>A	c.34G>A	p.V12M	Sentido erróneo
TBX22	CCDS14445.1	Br13X	g.chrX:79089707C>T	c.936C>T	p.G312G	Sinónima
TCF7L1	CCDS1971.1	Br27P	g.chr2:85444157C>T	c.962C>T	p.P321L	Sentido erróneo
TCF8	CCDS7169.1	Br27P	g.chr10:31850182C>T	c.1913C>T	p.S638L	Sentido erróneo
TCHH	ENST00000290632	Br13X	g.chr1:148898499C>T	c.267C>T	p.L89L	Sinónima
TCN2	CCDS13881.1	Br27P	g.chr22:29336279C>T	c.891C>T	p.N297N	Sinónima
TDRD5	CCDS1332.1	Br05X	g.chr11:176391563G>A	c.2774G>A	p.R925H	Sentido erróneo
TDRD9	CCDS9987.1	Br03X	g.chr14:103558360C>T	c.1691C>T	p.S564F	Sentido erróneo
TEAD2	CCDS12761.1	Br27P	g.chr19:54537527G>A	c.1210G>A	p.E404K	Sentido erróneo
TEAD2	CCDS12761.1	Br27P	g.chr19:54552343G>A	c.338G>A	p.R113K	Sentido erróneo
TEPP	CCDS10790.1	Br15X	g.chr16:56575722G>A	c.403G>A	p.A135T	Sentido erróneo
TERF2IP	NM_018975	Br27P	g.chr16:74239592C>T	c.311C>T	p.A104V	Sentido erróneo
TFE3	CCDS14315.1	Br27P	g.chrX:48653042G>A	c.373G>A	p.A125T	Sentido erróneo
TGFBRAP1	CCDS2067.1	Br27P	g.chr2:10534794 1C>T	c.1861C>T	p.L621L	Sinónima
TGM1	CCDS9522.1	Br27P	g.chr14:23799722G>A	c.531G>A	p.K177K	Sinónima
TGM1	CCDS9522.1	Br04X	chr14:23798998_23798999delGAACTACGG	c.864_872delGAACTACGG	indel	INDEL
TGM6	NM_004245	Br29P	g.chr15:41332273G>A	c.592G>A	p.V198I	Sentido erróneo
THAP9	CCDS3598.1	Br03X	4:84195390_84195404delAAGTATGCCTC	c.846_860delAAGTATGCCTCTCAA	indel	INDEL
THBS1	NM_003246	Br02X	g.chr15:37666845G>A	c.1126G>A	p.D376N	Sentido erróneo
THEA	CCDS592.1	Br27P	g.chr1:54762516G>A	c.201G>A	p.G67G	Sinónima
THOP1	CCDS12095.1	Br27P	g.chr19:2756027G>A	c.603G>A	p.E201E	Sinónima

Fig. 10

THRAP3	ENST00000354618	Br08X	g.chr3:31471061C>T	c.1453C>T	p.R485X	De finalización
THSD7B	ENST00000272643	Br27P	g.chr2:137706467C>T	c.1241C>T	p.S414F	Sentido erróneo
THSD7B	ENST00000272643	Br16X	g.chr2:137824412C>T	c.2127C>T	p.H709H	Sinónima
TIMP2	CCDS11758.1	Br27P	g.chr17:74381568G>A	c.159G>A	p.K53K	Sinónima
TINAG	CCDS4955.1	Br17X	g.chr6:54294093A>T	c.459A>T	p.V153V	Sinónima
TJP3	NM_014428	Br27P	g.chr19:3691579C>T	c.1760C>T	p.A587V	Sentido erróneo
TLL1	CCDS3811.1	Br9PT	g.chr4:167293224C>T	c.949C>T	p.R317C	Sentido erróneo
TLN1	NM_006289	Br14X	g.chr9:35707211G>A	c.2390G>A	p.R797H	Sentido erróneo
TLX3	NM_021025	Br25X	g.chr5:170669954C>G	c.617C>G	p.T206R	Sentido erróneo
TM4SF14	CCDS7369.1	Br27P	g.chr10:82259144C>T	c.387C>T	p.S129S	Sinónima
TM4SF3	CCDS8999.1	Br27P	g.chr12:69824205C>T	c.116C>T	p.S39F	Sentido erróneo
TM9SF4	CCDS13196.1	Br29P	g.chr20:30206600A>G	c.1228A>G	p.I410V	Sentido erróneo
TMED1	CCDS12249.1	Br27P	g.chr19:10806724G>A	c.351G>A	p.K117K	Sinónima
TMEM131	ENST00000186436	Br27P	g.chr2:97889046C>T	c.1181C>T	p.S394F	Sentido erróneo
TMEM131	ENST00000186436	Br17X	g.chr2:97835650G>A	c.4690G>A	p.V1564I	Sentido erróneo
TMEM132C	ENST00000315208	Br02X	g.chr12:127715233C>A	c.1688C>A	p.T563N	Sentido erróneo
TMEM16B	NM_020373	Br08X	g.chr12:5592348G>A	c.1969G>A	p.D657N	Sentido erróneo
TMEM16C	NM_031418	Br9PT	g.chr11:26515535G>A	c.983G>A	p.R328H	Sentido erróneo
TMEM16E	NM_213599	Br27P	g.chr11:22233570G>A	c.1258G>A	p.E420K	Sentido erróneo
TMEM16G	NM_001001891	Br27P	g.chr2:241864319G>A	c.1101G>A	p.V367V	Sinónima
TMEM16J	NM_001012302	Br27P	g.chr11:423872G>A	c.147G>A	p.R49R	Sinónima
TMEM16J	NM_001012302	Br23X	g.chr11:4107144C>T	IVS18+4C>T	Sitio de empalme	
TMEM38A	CCDS12349.1	Br27P	g.chr19:16651821C>T	c.151C>T	p.P51S	Sentido erróneo
TMEM38A	CCDS12349.1	Br27P	g.chr19:16652313G>A	c.387G>A	p.K129K	Sinónima
TMEM46	NM_001007538	Br27P	g.chr13:25518984C>T	c.555C>T	p.A185A	Sinónima
TMEM63B	NM_018426	Br27P	g.chr6:44215211G>A	c.437G>A	p.G146D	Sentido erróneo
TMEM8	CCDS10407.1	Br27P	g.chr16:365425G>A	c.1236G>A	p.R412R	Sinónima
TMEM8	CCDS10407.1	Br27P	g.chr16:366366G>A	c.955G>A	p.S332N	Sentido erróneo
TMPRSS2	NM_005656	Br27P	g.chr21:41762253C>T	c.1254C>T	p.N418N	Sinónima
TMPRSS4	NM_019894	Br26X	g.chr11:117489205A>T	c.755A>T	p.D252V	Sentido erróneo
TNC	CCDS6811.1	Br27P	g.chr9:114924560G>A	c.2212G>A	p.A738T	Sentido erróneo
TNFAIP2	CCDS9979.1	Br17X	g.chr14:102662727G>A	c.180G>A	p.A60A	Sinónima
TNFSF18	CCDS1305.1	Br9PT	g.chr1:169742463G>A	c.235G>A	p.V79M	Sentido erróneo
TNFSF4	CCDS1306.1	Br27P	g.chr1:169867356C>T	c.508C>T	p.L170L	Sinónima
TNFSF8	CCDS12169.1	Br9PT	g.chr19:6486005C>T	c.693C>T	p.G231G	Sinónima
TNIP1	NM_006058	Br27P	g.chr5:150398977C>T	c.1137C>T	p.T379T	Sinónima
TNIP2	CCDS3352.1	Br15X	g.chr4:2786718C>T	c.437C>T	p.S146F	Sentido erróneo
TNK1	NM_003985	Br27P	g.chr17:7228135C>T	c.705C>T	p.Y235Y	Sinónima
TNMD	CCDS14469.1	Br23X	g.chrX:99658721G>T	c.499G>T	p.D167Y	Sentido erróneo
TNN	NM_022093	Br27P	g.chr1:171778440G>A	c.229G>A	p.E77K	Sentido erróneo
TNPO1	CCDS4016.1	Br27P	g.chr5:72221442G>A	c.1579G>A	p.V527I	Sentido erróneo
TNR	CCDS1318.1	Br27P	g.chr1:172107441G>A	c.67G>A	p.G23S	Sentido erróneo
TNRC15	NM_015575	Br27P	g.chr2:233530088C>T	c.2791C>T	p.Q931X	De finalización
TNRC15	NM_015575	Br27P	g.chr2:233534273C>T	c.2902C>T	p.Q968X	De finalización
TNRC4	CCDS1002.1	Br13X	g.chr1:148493426G>A	c.545G>A	p.R182H	Sentido erróneo
TNRC6C	NM_018996	Br27P	g.chr17:73599140T>C	c.38277>C	p.V1276A	Sentido erróneo
TOE1	CCDS521.1	Br27P	g.chr1:45478074C>T	c.1140C>T	p.T380T	Sinónima
TOP2A	NM_001067	Br11P	g.chr17:35820923A>G	c.1167A>G	p.G389G	Sinónima
TOR1A	CCDS6930.1	Br03X	g.chr9:129660704C>A	c.494C>A	p.S165Y	Sentido erróneo
TOSO	CCDS1473.1	Br27P	g.chr1:203471565C>T	c.885C>T	p.A295A	Sinónima

Fig. 10

TP53	CCDS11118.1	Br9PT	g.chr17:7520254G>A	c.158G>A	p.W53X	De finalización
TP53	CCDS11118.1	Br23X	g.chr17:7519128G>T (homocigótico)	c.527G>T	p.C176F	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br29P	g.chr17:7518988C>T	c.586G>T	p.R196X	De finalización
TP53	CCDS11118.1	Br13X	g.chr17:7518984T>A	c.590T>A	p.V197E	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br27P	g.chr17:7518957delT	c.617delT	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br9PT	g.chr17:7518948_7518947delGA	c.626_627delGA	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br04X	g.chr17:7518273G>A (homocigótico)	c.733G>A	p.G245S	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br12P	g.chr17:7518272G>A	c.734G>A	p.G245D	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br07X	g.chr17:7518264C>T	c.742C>T	p.R248W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br10P	g.chr17:7517846C>T	c.817C>T	p.R273C	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br11P	g.chr17:7517845G>A	c.818G>A	p.R273H	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br03X	g.chr17:7517819C>T (homocigótico)	c.844C>T	p.R282W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br11P	g.chr17:7625707delG	c.1045delG	fs	INDEL
TPH2	NM_173353	Br13X	g.chr12:70702490G>A	c.1113G>A	p.G371G	Sinónima
TPR	NM_003292	Br27P	g.chr1:183064235G>A	IVS4-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
TPST2	CCDS13839.1	Br02X	g.chr22:25261698G>A (homocigótico)	c.453G>A	p.P151P	Sinónima
TRAM1L1	CCDS3707.1	Br08X	g.chr4:118363316G>A	c.837G>A	p.S279S	Sinónima
TRAPPC3	CCDS404.1	Br07X	g.chr1:36272641C>G	c.272C>G	p.P91R	Sentido erróneo
TREML2	CCDS4853.1	Br03x	g.chr6:41276676G>A	c.226G>A	p.V76I	Sentido erróneo
TREML3	ENST00000332842	Br9PT	g.chr6:41292883G>A	c.306G>A	p.T102T	Sinónima
TRIM14	CCDS6734.1	Br27P	g.chr9:97936784C>T	c.620C>T	p.P207L	Sentido erróneo
TRIM42	CCDS3113.1	Br26X	g.chr3:141834298G>A	c.638G>A	p.R213H	Sentido erróneo
TRIM45	CCDS893.1	Br15X	g.chr1:117370353C>G	c.1353C>G	p.S451R	Sentido erróneo
TRIM46	CCDS1097.1	Br27P	g.chr1:151969718G>A	c.2259G>A	p.G753G	Sinónima
TRIM55	CCDS6186.1	Br15X	g.chr8:67249339G>A	c.683G>A	p.R228H	Sentido erróneo
TRIM56	NM_030961	Br27P	g.chr7:100325094C>T	c.1066C>T	p.P356S	Sentido erróneo
TRIM58	CCDS1636.1	Br11P	g.chr1:244365813T>C	c.1442T>C	p.V481A	Sentido erróneo
TRIO	CCDS3883.1	Br04X	g.chr5:14340101_14340102insCCC	c.469__470insCCC	p.A156_L157insP	INDEL
TRIOBP	NM_007032	Br27P	g.chr22:36479751C>T	c.1165C>T	p.P389S	Sentido erróneo
TRIP12	NM_004238	Br07x	g.chr2:230549372A>G	c.522A>G	p.K174K	Sinónima
TRIP6	CCDS5708.1	Br27P	g.chr7:100115547C>T	c.1402C>T	p.L468F	Sentido erróneo
TRMT5	NM_020810	Br27P	g.chr14:60512237G>A	c.1153G>A	p.V385I	Sentido erróneo
TRMT5	NM_020810	Br27P	g.chr14:60512083G>A	c.1307G>A	p.G436E	Sentido erróneo
TRPC4AP	CCDS13246.1	Br27P	g.chr20:33095976C>A	c.858C>A	p.I286I	Sinónima
TRPC6	CCDS8311.1	Br27P	g.chr11:100880259C>T	c.651C>T	p.S217S	Sinónima
TRPM2	CCDS13710.1	Br27P	g.chr21:44635733C>T	c.1591C>T	p.L531L	Sinónima
TRPM3	CCDS6634.1	Br10P	g.chr9:70447878G>C	c.2271G>C	p.W757C	Sentido erróneo
TRPM4	NM_017636	Br03X	g.chr19:54353651C>T (homocigótico)	c.842C>T	p.R214R	Sinónima
TRPM5	NM_014555	Br29P	g.chr11:2382782G>A	c.3459G>A	p.W1153X	De finalización
TRPM6	CCDS6647.1	Br27P	g.chr9:74607488C>T	c.3653C>T	p.T1218I	Sentido erróneo
TRPM7	NM_017672	Br27P	g.chr15:48662577G>A	c.4555G>A	p.V1519I	Sentido erróneo
TRPV5	CCDS5875.1	Br15X	g.chr7:142139519G>A	c.1064G>A	p.R355H	Sentido erróneo
TRPV5	CCDS5876.1	Br14X	g.chr7:142139507G>A	c.1076G>A	p.R359H	Sentido erróneo
TRRAP	CCDS5659.1	Br27P	g.chr7:98232807C>T	c.9595C>T	p.P3199S	Sentido erróneo
TSAP6	CCDS2125.1	Br27P	g.chr2:119728523G>A	c.1054G>A	p.E352K	Sentido erróneo
TSAP6	CCDS2125.1	Br20P	g.chr2:119736998G>A	c.1321G>A	p.V441I	Sentido erróneo
TSC2	CCDS10458.1	BR27P	g.chr16:2046664G>A	c.867G>A	p.D223N	Sentido erróneo
TSCOT	CCDS6786.1	Br27P	g.chr9:112732030G>A	c.487G>A	p.G163S	Sentido erróneo
TSGA10	CCDS2037.1	Br27P	g.chr2:99110332A>C	c.1493A>C	p.Q498P	Sentido erróneo
TTC12	CCDS8360.1	Br27P	g.chr11:112720256C>T	c.1038C>T	p.A346A	Sinónima

Fig. 10

TTC18	CCDS7324.1	Br27P	g.chr10:74739980G>A	c.1408G>A	p.E470K	Sentido erróneo
TTC6	NM_001007795	Br15X	g.chr14:37335842G>T	c.161G>T	p.R54I	Sentido erróneo
TTLL2	CCDS5301.1	Br27P	g.chr6:167724715G>A	c.916G>A	p.G306R	Sentido erróneo
TTLL5	NM_015072	Br16X	g.chr14:75199303G>A	c.58G>A	p.E20K	Sentido erróneo
TTN	NM_133378	Br15X	g.chr2:179417362G>A	c.16504G>A	p.A5502T	Sentido erróneo
TTN	NM_133378	Br27P	g.chr2:179413114G>A	c.18286G>A	p.V6096I	Sentido erróneo
TTN	NM_133378	Br27P	g.chr2:179314846G>A	c.36963G>A	p.G12321G	Sinónima
TTN	NM_133432	Br07X	g.chr2:179259759G>T	c.49787G>T	p.G16596V	Sentido erróneo
TTN	NM_133432	Br27P	g.chr2:179258095C>T	c.51451C>T	p.P17151S	Sentido erróneo
TUBGCP3	CCDS9525.1	Br05X	g.chr13:112248141A>G	c.1208A>G	p.Y403C	Sentido erróneo
TUBGCP6	CCDS14087.1	Br27P	g.chr22:48959532C>A	c.4818C>A	p.Y1606X	De finalización
TUBGCP6	CCDS14087.1	Br27P	g.chr22:48959587T>G	IVS21+2T>G		Sitio de empalme
TULP1	CCDS4807.1	Br27P	g.chr6:35586617G>A	c.498G>A	p.R166R	Sinónima
TXNDC3	CCDS5452.1	Br20P	g.chr7:37674978C>T	c.379C>T	p.R127X	De finalización
TYR	CCDS8284.1	Br03X	g.chr11:88551006G>A	c.237G>A	p.S79S	Sinónima
UBAP2L	CCDS1063.1	Br27P	g.chr1:151020282G>A	c.422G>A	p.G141E	Sentido erróneo
UBE2G2	CCDS13714.1	Br27P	g.chr21:45032421C>T	c.61C>T	p.P21S	Sentido erróneo
UCHL1	CCDS3462.1	Br27P	g.chr4:41103715G>A	c.298G>A	p.A100T	Sentido erróneo
UGCGL2	CCDS9480.1	Br27P	g.chr13:95473926C>T	c.330C>T	p.F110F	Sinónima
UGDH	CCDS3455.1	Br23X	g.chr4:39328607T>C	c.1259T>C	p.F420S	Sentido erróneo
UGT1A6	CCDS2510.1	Br02X	g.chr2:234451438G>T	c.505G>T	p.V169L	Sentido erróneo
ULK1	CCDS9274.1	Br27P	g.chr12:131058307G>A	IVS5+1G>A		Splice Site
UNQ2446	CCDS10850.1	Br04X	g.chr16:66477589C>T	c.424C>T	p.L142F	Sentido erróneo
UNQ3030	CCDS3319.1	Br17X	g.chr3:197875921C>T	c.1097C>T	p.T366M	Sentido erróneo
UNQ689	CCDS3542.1	Br13X	g.chr4:71571406G>T	c.262G>T	p.G88W	Sentido erróneo
UPK3B	CCDS5588.1	Br12P	g.chr7:75784626delG	c.6delG	fs	INDEL
URB1	ENST00000270201	Br13X	g.chr21:32660798C>T	c.1266C>T	p.N422N	Sinónima
USH2A	CCDS1516.1	Br20P	g.chr1:212761551G>T	c.3624G>T	p.W1208C	Sentido erróneo
USP11	CCDS14277.1	Br27P	g.chrX:45860526G>A	c.2164G>A	p.V722M	Sentido erróneo
USP26	CCDS14635.1	Br27P	g.chrX:131886308dupT	c.1461dupT	fs	INDEL
USP8	CCDS10137.1	Br27P	g.chr15:48520970C>T	c.237C>T	p.F79F	Sinónima
VANGL1	CCDS683.1	Br27P	g.chr1:115918753C>T	c.634C>T	p.R212W	Sentido erróneo
VCAM1	CCDS773.1	Br27P	g.chr1:100906938G>A	c.1183G>A	p.G395R	Sentido erróneo
VCIP135	CCDS6192.1	Br27P	g.chr8:67709358G>A	c.3601G>A	p.E1201K	Sentido erróneo
VCL	CCDS7340.1	Br27P	g.chr10:75524051C>T	c.1369C>T	p.P457S	Sentido erróneo
VDP	NM_003715	Br27P	g.chr4:77065503C>T	c.965C>T	p.A322V	Sentido erróneo
VDR	CCDS8757.1	Br27P	g.chr12:46524945C>T	c.1135C>T	p.L379F	Sentido erróneo
VGCNL1	CCDS9498.1	Br27P	g.chr13:100557861G>A	c.2557G>A	p.V853M	Sentido erróneo
VGLL2	CCDS5115.1	Br17X	1878delGGCGCCCGGCCCGCCTCGCAA	6_773delGGCGCCCGGCCCTCGCAACCGC	fs	INDEL
VIPR2	CCDS5950.1	Br27P	g.chr7:158329069G>A	c.598G>A	p.V200M	Sentido erróneo
VMD2	NM_004183	Br27P	g.chr11:61482304C>T	c.825C>T	p.V275V	Sinónima
VN2R1P	ENST00000312652	Br27P	g.chr3:157237662C>T	c.1753C>T	p.P585S	Sentido erróneo
VPS11	NM_021729	Br02X	g.chr11:118445239A>C	c.310A>C	p.K104Q	Sentido erróneo
VPS13A	CCDS6656.1	Br27P	g.chr9:77195897G>A	c.7400G>A	p.G2467D	Sentido erróneo
VPS24	NM_001005753	Br27P	g.chr2:86644694C>T	c.362C>T	p.A121V	Sentido erróneo
VPS41	CCDS5457.1	Br27P	g.chr7:38565112G>A	c.1830G>A	p.Q610Q	Sinónima
VPS45A	CCDS944.1	Br27P	g.chr1:146862067G>A	c.370G>A	p.E124K	Sentido erróneo
VSIG2	CCDS8452.1	Br27P	chr11:124124879_124124873delAGCCAG	c.521_527delAGCCAGT	fs	INDEL
VWF	CCDS8539.1	Br26X	g.chr12:5928291C>T	c.8175C>T	p.N2725N	Sinónima
WBSCR17	CCDS5540.1	Br27P	g.chr7:70480944C>T	c.986C>T	p.S329L	Sentido erróneo

Fig. 10

WBSCR27	CCDS5561.1	Br27P	g.chr7:72700151C>T	c.152C>T	p.P51L	Sentido erróneo
WDFY3	CCDS3609.1	Br27P	g.chr4:860998861C>T	c.1126C>T	p.H376Y	Sentido erróneo
WDR21	CCDS9809.1	Br27P	g.chr14:72490871C>T	c.932C>T	p.T311I	Sentido erróneo
WDR22	NM_003861	Br04X	g.chr14:68689345G>A	c.104G>A	p.R35K	Sentido erróneo
WDR24	CCDS10420.1	Br06x	g.chr16:677287C>T	c.790C>T	p.R264C	Sentido erróneo
WDR27	NM_182552	Br27P	g.chr6:169675358G>A	c.2649G>A	p.L883L	Sinónima
WDR32	CCDS8613.1	Br27P	g.chr9:37851206C>T	c.940C>T	p.L314L	Sinónima
WDR34	CCDS6906.1	Br27P	g.chr9:128475704C>T	c.1133C>T	p.T378I	Sentido erróneo
WDR34	CCDS6906.1	Br27P	g.chr9:128478821G>A	c.124G>A	p.A42T	Sentido erróneo
WDR42B	ENST00000329763	Br14X	g.chrX:27525350T>A (homocigótico)	c.552T>A	p.H184Q	Sentido erróneo
WDR52	CCDS2972.1	Br27P	g.chr3:114580980G>A	c.2161G>A	p.E721K	Sentido erróneo
WDR6	CCDS2782.1	Br27P	g.chr3:49025141C>T	c.1170C>T	p.F390F	Sinónima
WDR70	NM_018034	Br27P	g.chr5:37432400G>A	c.463G>A	p.E155K	Sentido erróneo
WDTC1	CCDS296.1	Br27P	g.chr1:27308833C>T	c.1118C>T	p.A373V	Sentido erróneo
WEE1	CCDS7800.1	Br27P	g.chr11:95541999G>A	c.765G>A	p.K255K	Sinónima
WFS1	CCDS3386.1	Br27P	g.chr4:6406941G>A	c.282G>A	p.R94R	Sinónima
WFS1	CCDS3386.1	Br27P	g.chr4:6411108G>A	c.573G>A	p.K191K	Sinónima
WNK1	CCDS8606.1	Br27P	g.chr12:866660G>A	c.5293G>A	p.G1765S	Sentido erróneo
WNK2	CCDS6764.1	Br06X	g.chr9:93109685G>A	c.3799G>A	p.A1267T	Sentido erróneo
WNT9A	NM_003395	Br27P	g.chr1:224419937C>T	c.114C>T	p.P38P	Sinónima
XAB2	NM_020196	Br04X	g.chr19:7595305C>A	c.849C>A	p.I283I	Sinónima
XDH	CCDS1775.1	Br04X	g.chr2:31535799C>A	c.244C>A	p.H82N	Sentido erróneo
XPO1	NM_003400	Br27P	g.chr2:61632778G>A	c.1147G>A	p.E383K	Sentido erróneo
XPO7	NM_015024	Br23X	g.chr8:21896149G>A	c.1157G>A	p.R386Q	Sentido erróneo
XR_016172.1	ENST00000355015	Br17X	g.chr11:1145657C>T	c.345C>T	p.Y115Y	Sinónima
XR_017335.1	ENST00000314295	Br03X	g.chr5:79663421C>T	c.627C>T	p.Y209Y	Sinónima
YN004_HUMANO	ENST00000281581	Br27P	g.chr14:59104832C>T	c.375C>T	p.R125R	Sinónima
YTHDC2	CCDS4113.1	Br27P	g.chr5:112896581C>T	c.782C>T	p.A261V	Sentido erróneo
YWHAH	CCDS13901.1	Br14X	g.chr22:30676761C>T	c.169C>T	p.R57X	De finalización
ZAN	NM_173059	Br27P	g.chr7:100010258T>A	c.5014T>A	p.Y1672N	Sentido erróneo
ZAN	NM_173059	Br27P	g.chr7:100034691G>A	c.7725G>A	p.W2575X	De finalización
ZBTB16	CCDS8367.1	Br27P	g.chr11:113439645C>T	c.413C>T	p.A138V	Sentido erróneo
ZBTB24	NM_014797	Br27P	g.chr6:109893955C>T	c.1886C>T	p.P629L	Sentido erróneo
ZBTB4	CCDS11107.1	Br27P	g.chr17:7306183C>T	c.2842C>T	p.L948F	Sentido erróneo
ZBTB9	NM_006772	Br27P	g.chr6:33513799G>A	c.1094G>A	p.G365E	Sentido erróneo
ZC3H6	NM_198581	Br11P	g.chr2:112804980G>T	c.2254G>T	p.G752X	De finalización
ZFPM1	NM_153813	Br05X	g.chr16:87079931G>T	c.124G>T	p.A42S	Sentido erróneo
ZFYVE9	CCDS563.1	Br20P	g.chr1:52415353C>T	c.243C>T	p.T81T	Sinónima
ZFYVE9	CCDS563.1	Br27P	g.chr1:52416058G>A	c.948G>A	p.G316G	Sinónima
ZIC1	CCDS3136.1	Br08x	g.chr3:148610654G>A	c.57G>A	p.A19A	Sinónima
ZIK1	NM_001010879	Br20P	g.chr19:52794168A>G	c.1177A>G	p.T393A	Sentido erróneo
ZMAT4	NM_024645	Br26X	g.chr8:40802277G>A	c.76G>A	p.E26K	Sentido erróneo
ZNF10	CCDS9283.1	Br27P	g.chr12:132343082G>A	c.900G>A	p.K300K	Sinónima
ZNF160	CCDS12859.1	Br07X	g.chr19:58265291C>T	c.308C>T	p.P103L	Sentido erróneo
ZNF17	NM_006959	Br27P	g.chr19:62623041G>A	c.369G>A	p.E123E	Sinónima
ZNF18	NM_144680	Br27P	g.chr17:11822490C>T	c.1159C>T	p.L387F	Sentido erróneo
ZNF183L1	CCDS9486.1	Br27P	g.chr13:97626966C>T	c.526C>T	p.P176S	Sentido erróneo
ZNF189	CCDS6754.1	Br27P	g.chr9:101251158G>A	c.1553G>A	p.G518E	Sentido erróneo
ZNF25	CCDS7195.1	Br03X	g.chr10:38285976A>G	c.216A>G	p.E72E	Sinónima
ZNF286	CCDS11172.1	Br27P	g.chr17:15552269C>T	c.317C>T	p.P106L	Sentido erróneo

Fig. 10

ZNF284	NM_015565	Br27P	g.chr21:29238660C>T	c.3898C>T	p.P1300S	Sentido erróneo
ZNF295	CCDS13678.1	Br26X	g.chr21:42286277G>A	c.997G>A	p.G333S	Sentido erróneo
ZNF30	NM_194325	Br27P	g.chr19:40126094C>T	c.141C>T	p.T47T	Sinónima
ZNF31	NM_145238	Br27P	g.chr1:33629817G>A	c.2582G>A	p.G861E	Sentido erróneo
ZNF313	NM_018683	Br27P	g.chr20:47886403G>A	c.47G>A	p.G16E	Sentido erróneo
ZNF318	CCDS4895.1	Br27P	g.chr6:43413696_43413694delAAA	c.5478_5480delAAA	p.K1827del	INDEL
ZNF333	CCDS12316.1	Br27P	g.chr19:14688011G>A	c.688G>A	p.D230N	Sentido erróneo
ZNF339	CCDS13132.1	Br29P	g.chr20:17953443C>T	c.665C>T	p.T222M	Sentido erróneo
ZNF343	CCDS13028.1	Br27P	g.chr20:2412002C>T	c.1605C>T	p.T535T	Sinónima
ZNF358	NM_018083	Br27P	g.chr19:7491396G>A	c.1007G>A	p.G336D	Sentido erróneo
ZNF366	CCDS4015.1	Br05X	g.chr5:71792658G>A	c.422G>A	p.S141N	Sentido erróneo
ZNF406	NM_001029939	Br27P	g.chr8:135684102G>A	c.1006G>A	p.V336M	Sentido erróneo
ZNF440L	NM_001012753	Br14X	g.chr19:11950903G>A(homocigótico)	c.1173G>A	p.A391A	Sinónima
ZNF473	NM_015428	Br27P	g.chr19:55234262C>T	c.42C>T	p.D14D	Sinónima
ZNF487	ENST00000315429	Br05x	g.chr7:4939760G>A	c.171G>A	p.L57L	Sinónima
ZNF496	CCDS1631.1	Br27P	g.chr1:243790270G>A	c.1356G>A	p.G452G	Sinónima
ZNF497	CCDS12977.1	Br03x	g.chr19:635595516A>T	c.1298A>T	p.Q433L	Sentido erróneo
ZNF497	CCDS12977.1	BR02X	g.chr19:63559982G>A	c.832G>A	p.D278N	Sentido erróneo
ZNF507	NM_014910	Br03X	g.chr19:37537093G>C	c.1517G>C	p.R506T	Sentido erróneo
ZNF545	CCDS12493.1	Br04X	g.chr19:41575660C>T	c.1422C>T	p.G474G	Sinónima
ZNF547	NM_173631	Br27P	g.chr19:62580926C>T	c.770C>T	p.T257I	Sentido erróneo
ZNF558	CCDS12208.1	Br27P	g.chr19:8783719G>A	c.447G>A	p.V149V	Sinónima
ZNF585A	CCDS12499.1	Br27P	g.chr19:42335256G>A	c.1220G>A	p.G407E	Sentido erróneo
ZNF628	NM_033113	Br27P	g.chr19:60687304C>T	c.2899C>T	p.R967C	Sentido erróneo
ZNF67	ENST00000323012	Br20P	g.chrX:66377878T>G	c.1111T>G	p.Y371D	Sentido erróneo
ZNF79	CCDS6687.1	Br27P	g.chr9:127287027G>A	c.1494G>A	p.E498E	Sinónima
ZP2	CCDS10596.1	Br27P	g.chr16:21118396G>A	c.1923G>A	p.R641R	Sinónima
ZSCAN2	CCDS10329.1	Br15X	g.chr15:82966044C>G	c.1611C>G	p.S537R	Sentido erróneo
ZSWIM4	NM_023072	Br04X	g.chr19:13797479C>T	c.1980C>T	p.A660A	Sinónima
ZSWIM4	NM_023072	Br27P	g.chr19:13771646C>T	c.266C>T	p.P89L	Sentido erróneo
ZW10	CCDS8363.1	Br27P	g.chr11:113112631C>T	c.2140C>T	p.P714S	Sentido erróneo

Las posiciones genómicas son coordenadas en la publicación del genoma humano por USSC Santa Cruz hg 17 35.1 de mayo de 2004. Las coordenadas genómicas y secuencias de las mutaciones están en la cadena codificada. Todos los cambios son heterozigóticos a menos que se indiquen como homocigóticos. g. secuencia genómica; c., secuencia de ADNc; p., secuencia proteica; del, eliminación; dup. duplicación; ins. inserción.

Fig. 10

LS-MUT
puntuación s
0,802
0,892
0,688
0,876
0,594
0,688
0,866
0,892
0,842

Fig. 10

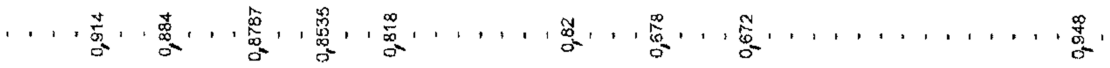


Fig. 10

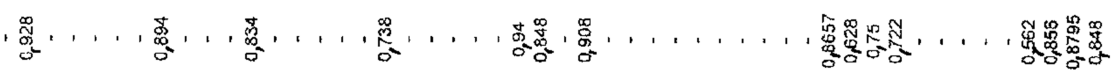

0,928
0,894
0,834
0,738
0,94
0,848
0,908
0,8657
0,628
0,75
0,722
0,562
0,856
0,8795
0,848

Fig. 10

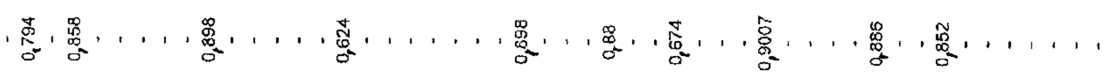


Fig. 10

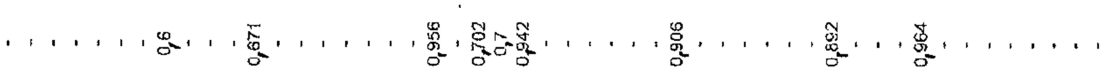


Fig. 10

0,952
0,954
0,624
0,692
0,736
0,6581
0,946
0,722
0,7
0,95
0,894
0,72
0,96
0,678
0,842
0,936
0,846

Fig. 10

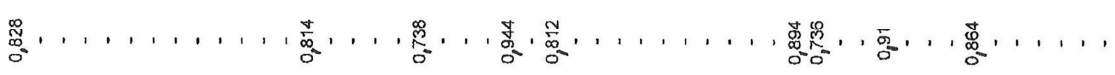


Fig. 10

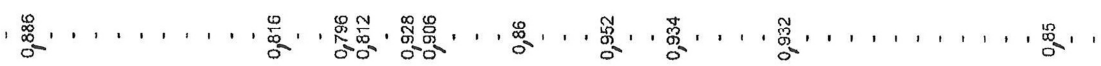


Fig. 10

Fig. 10

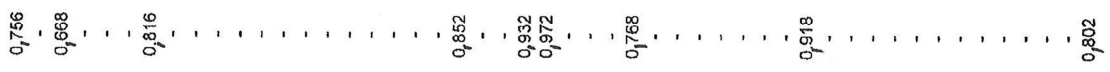


Fig. 10

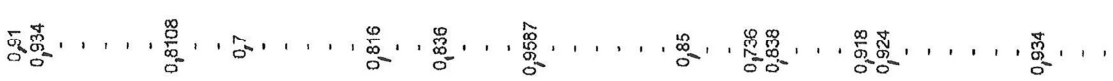

0,91
0,934
0,8108
0,7
0,816
0,836
0,9587
0,85
0,736
0,838
0,918
0,924
0,934

Fig. 10

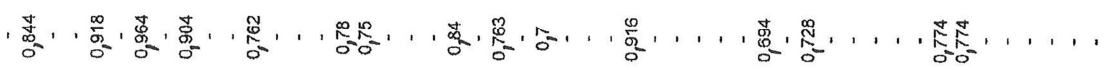

0,844
0,918
0,964
0,904
0,762
0,78
0,75
0,84
0,763
0,7
0,916
0,694
0,728
0,774
0,774

Fig. 10

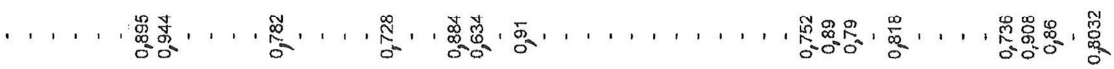

0,895
0,944
0,782
0,728
0,884
0,634
0,91
0,752
0,89
0,79
0,816
0,736
0,908
0,86
0,8032

Fig. 10

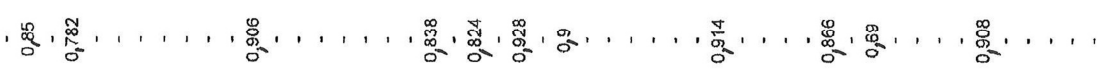


Fig. 10

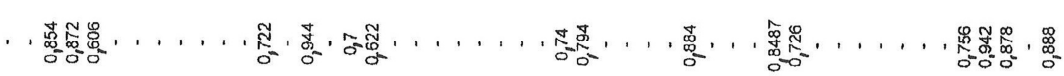

0,854
0,872
0,606
0,722
0,944
0,7
0,622
0,74
0,794
0,884
0,8487
0,726
0,756
0,942
0,878
0,888

Fig. 10

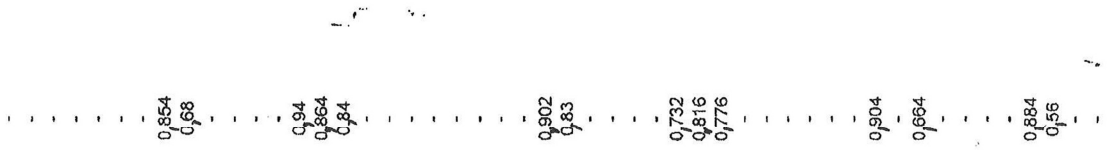

0,854
0,68
0,94
0,864
0,84
0,902
0,83
0,732
0,816
0,776
0,904
0,664
0,884
0,56

Fig. 10

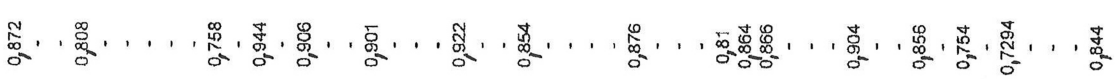

0,872
0,808
0,758
0,944
0,906
0,901
0,922
0,854
0,876
0,81
0,864
0,866
0,904
0,856
0,754
0,7294
0,844

Fig. 10

Fig. 10

-
0,944
0,83
-
0,916
-
-
0,674
-
0,65
0,65
0,65
0,65
0,65
-
-
0,904
-
-
-
-
0,82
0,966
-
-
-
-
0,822
-
-
-
-
0,742
0,814
0,9
-
-
-
-
-
-
-
0,576
0,96
0,6829
-
-
-
0,748

Fig. 10

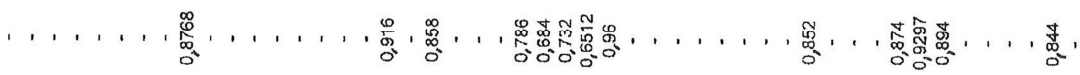

0,8768
0,916
0,858
0,786
0,684
0,732
0,6512
0,96
0,852
0,874
0,9297
0,894
0,844

Fig. 10

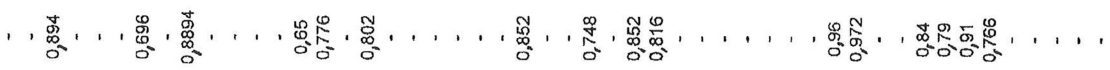

0,894
0,696
0,8894
0,65
0,776
0,802
0,852
0,748
0,852
0,816
0,96
0,972
0,84
0,79
0,91
0,766

Fig. 10

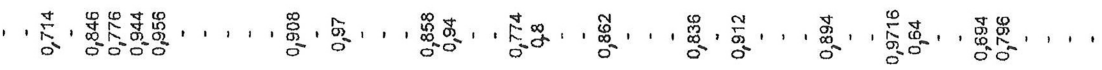

- - 0,714 - 0,846 0,776 0,944 0,956 - - - - - 0,908 - 0,97 - - - 0,858 0,94 - - 0,774 0,8 - - 0,862 - - - 0,836 - 0,912 - - - 0,894 - - 0,9716 0,64 - - 0,694 0,796 - - -

Fig. 10

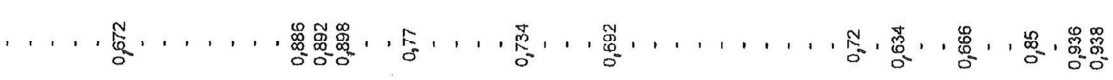


Fig. 10

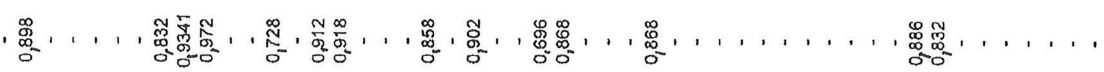

0,898
0,832
0,9341
0,972
0,728
0,912
0,918
0,858
0,902
0,696
0,868
0,868
0,886
0,832

Fig. 10

Fig. 10

Fig. 10

Fig. 10

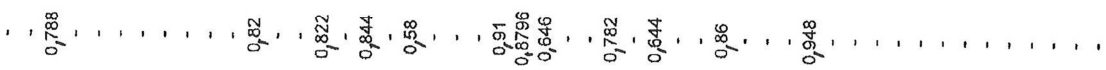


Fig. 10

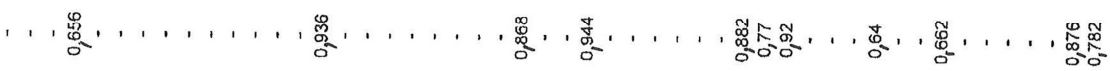


Fig. 10

0,92
0,944
0,952
0,826
0,854
0,926
0,992
0,878
0,892
0,906
0,828
0,97
0,724
0,884
0,926

Fig. 10

0,928
0,6102
0,588
0,9052
0,612
0,934
0,946
0,944
0,748
0,944
0,928
0,744
0,75

Fig. 10

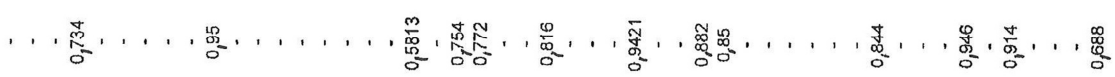

0,734
0,95
0,5813
0,754
0,772
0,816
0,9421
0,882
0,85
0,844
0,946
0,914
0,688

Fig. 10

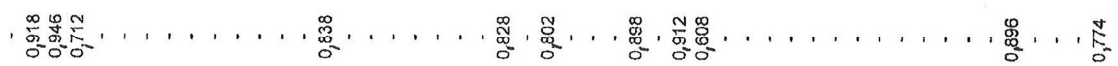


Fig. 10

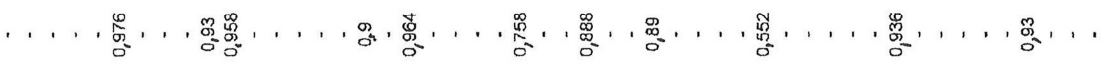


Fig. 10

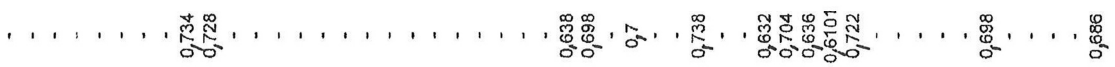

0,734
0,728
0,638
0,698
0,7
0,738
0,632
0,704
0,636
0,6101
0,722
0,698
0,686

Fig. 10

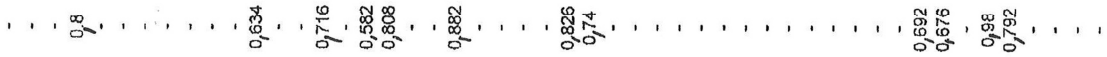


Fig. 10

Fig. 10

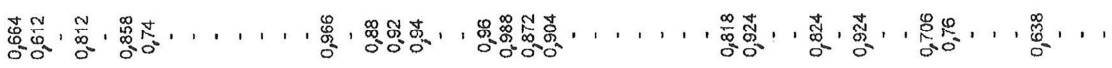

0,664
0,612
0,812
0,858
0,74
0,966
0,88
0,92
0,94
0,96
0,988
0,872
0,904
0,818
0,924
0,824
0,924
0,706
0,76
0,638

Fig. 10

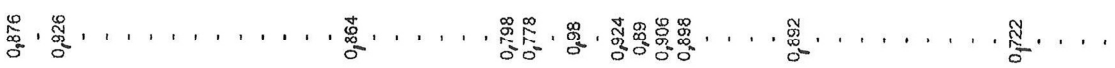


Fig. 10

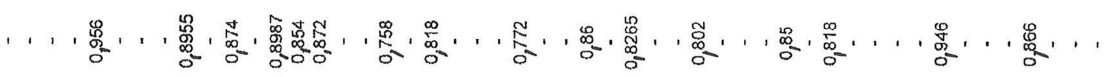

0,956
0,8955
0,874
0,8987
0,854
0,872
0,758
0,818
0,772
0,86
0,8265
0,802
0,85
0,818
0,946
0,866

Fig. 10

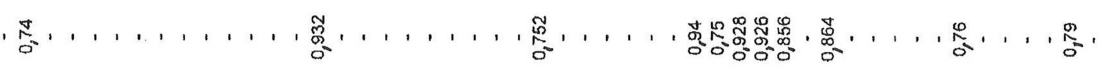


Fig. 10

Fig. 10

0,82
0,92
0,604
0,976
0,716
0,752
0,884
0,926
0,914
0,682
0,772
0,858
0,898

Fig. 10

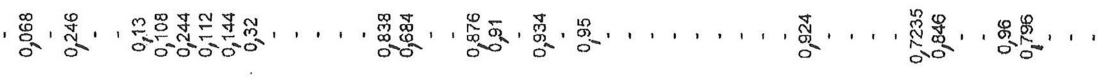

0,068
0,246
0,13
0,108
0,244
0,112
0,144
0,32
0,838
0,684
0,876
0,91
0,934
0,95
0,924
0,7235
0,846
0,96
0,796

Fig. 10

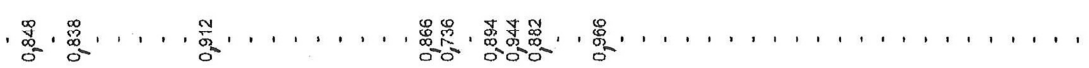


Fig. 10

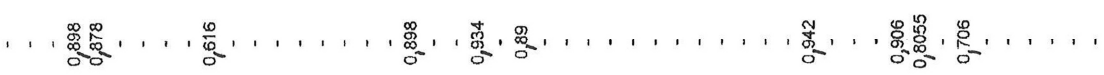


Fig. 10

Fig. 10

Tabla S4. Mutaciones somáticas identificadas en el cribado de prevalencia

Gen	ID de acceso del transcrito	Tumor	Nucleótido (genómico) #	Nucleótido (ADNc)§	Aminoácido (proteína)¶	Tipo de Mutación
ARNT2	NM_014862	Br132X	g.chr15:78642607T>A	c.1286T>A	p.Y430N	Sentido erróneo
C21orf29	CCDS13712.1	Br248T	g.chr21:44812132G>A	c.268G>A	p.V90I	Sentido erróneo
DSG4	CCDS11897.1	Br148X	g.chr18:27337386G>T	c.1427G>T	p.G476V	Sentido erróneo
DSG4	CCDS11897.1	Br148X	g.chr18:27337484C>T	c.1525C>T	p.P509S	Sentido erróneo
DSG4	CCDS11897.1	Br116X	g.chr18:27337528G>A	c.1569G>A	p.P523P	Sinónima
EGFR	CCDS5514.1	Br112X	g.chr7:54994483C>T	c.664C>T	p.R222C	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br124X	g.chr7:54996031C>T	c.866C>T	p.A289V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br140X	g.chr7:54996031C>T	c.866C>T	p.A289V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br306T	g.chr7:54996031C>T	c.866C>T	p.A289V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br116X	g.chr7:54997745G>A	c.903G>A	p.V301V	Sinónima
EGFR	CCDS5514.1	Br228T	g.chr7:54997773T>A	c.931T>A	p.C311S	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br215T	g.chr7:54997813G>T	c.971G>T	p.R324L	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br213T	g.chr7:55007252G>T	c.1793G>T	p.G598V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br230T	g.chr7:55007252G>T	c.1793G>T	p.G598V	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br001X	g.chr7:55007263G>C (homocigótico)	c.1804G>C	p.E602Q	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5515.1	Br143X	g.chr7:55012285A>T	c.1957A>T	p.S653C	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5515.1	Br143X	g.chr7:55012293C>T	c.1965C>T	p.S655S	Sinónima
EGFR	CCDS5514.1	Br247T	g.chr7:55013103G>A	c.1907G>A	p.C636Y	Sentido erróneo
EGFR	CCDS5514.1	Br302T	g.chr7:55042273C>G	c.2904C>G	p.F968L	Sentido erróneo
FRMPD4	NM_014728	Br230T	g.chrX:12276556C>T (homocigótico)	c.142C>T	p.R48X	De finalización
FRMPD4	NM_014728	Br148X	g.chrX:12461363G>A	c.573G>A	p.S191S	Sinónima
FRMPD4	NM_014728	Br104X	g.chrX:12472154G>A	c.857G>A	p.R286Q	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br104X	g.chr2:209838619C>A	c.394C>A	p.R132S	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br126X	g.chr2:209838619C>A	c.394C>A	p.R132S	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br105X	g.chr2:209838618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br122X	g.chr2:209838618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br123X	g.chr2:209838618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br211T	g.chr2:209838618G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IDH1	CCDS2381.1	Br237T	g.chr2:209838818G>A	c.395G>A	p.R132H	Sentido erróneo
IRX6	NM_024335	Br112X	g.chr16:53918999G>C	c.414G>C	p.R138R	Sinónima
IRX6	NM_024335	Br306T	g.chr16:53920595G>C	c.1204G>C	p.E402Q	Sentido erróneo
MYO1B	CCDS2311.1	Br103X	g.chr2:192071732C>T	c.1224C>T	p.N408N	Sinónima
MYO1B	CCDS2311.1	Br118X	g.chr2:192082380G>A	c.2023G>A	p.V675M	Sentido erróneo
MYO1B	CCDS2311.1	Br232T	g.chr2:192099399C>T	c.2581C>T	p.H861Y	Sentido erróneo
NF1	CCDS11264.1	Br132X	g.chr17:26532606G>T	c.627G>T	p.Q209H	Sentido erróneo
NF1	CCDS11264.1	Br132X	g.chr17:26532608T>A	c.629T>A	p.L210X	De finalización
NF1	CCDS11264.1	Br232T	g.chr17:26532635T>C	IVS6-2T>C	Sitio de empalme	Sitio de empalme
NF1	CCDS11264.1	Br018X	g.chr17:26583315A>T (homocigótico)	c.3286A>T	p.K1096I	Sentido erróneo
NF1	CCDS11264.1	Br149X	g.chr17:26583948C>A (homocigótico)	c.3419C>A	p.S1140X	De finalización
NF1	CCDS11264.1	Br21PT	g.chr17:26578614_26578632delCACCAGGAGTGTGAAGCCA	c.5377_5395delCACCAGGAGTGTGAAGCCA	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br139X	g.chr17:26578895C>T	c.5458C>T	p.Q1820X	De finalización
NF1	CCDS11264.1	Br21PT	g.chr17:26681564_26681567delAGTA	c.5571_5574delAGTA	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br303T	g.chr17:26686071C>T	c.5639C>T	p.R1947X	De finalización
NF1	CCDS11264.1	Br232T	g.chr17:26686661_26686662delGA	c.5514_5515delGA	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br113X	g.chr17:26689880_26689883delTTAC	6789_6792delTTAC	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br121X	g.chr17:26689880_26689883delTTAC	6789_6792delTTAC	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br22PT	g.chr17:26689880_26689883delTTAC	6789_6792delTTAC	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br227T	g.chr17:26691648G>C	IVS45-1G>C	Sitio de empalme	Sitio de empalme
NF1	CCDS11264.1	Br107X	g.chr17:26708187_26708188insT	7759_7760insT	fs	INDEL
NF1	CCDS11264.1	Br141X	g.chr17:26709710_26709711delAG	7994_7995delAG	fs	INDEL
NGEF	CCDS2500.1	Br232T	g.chr2:233655017T>C	c.89T>C	p.V30A	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br130X	chr3:180399339_180399371delTGAACTGTGGGGCATCCACTTGATGCCCCCC4_566delTGAACTGTGGGGCATCCACTTGATGCCCCCA		indel	INDEL
PIK3CA	NM_006218	Br118X	g.chr3:180399427C>G	c.112C>G	p.R38G	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br238T	g.chr3:180399538C>G	c.223C>G	p.L75E	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br001X	g.chr3:180399635G>A	c.323G>A	p.R108H	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br401X	g.chr3:180405065T>C	c.1132T>C	p.C378R	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br21PT	g.chr3:180434775T>C	c.3128T>C	p.M1043T	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br122X	g.chr3:180434787A>G	c.3140A>G	p.H1047R	Sentido erróneo
PIK3CA	NM_006218	Br128X	g.chr3:180434787A>G	c.3140A>G	p.H1047R	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br140X	g.chr5:67676894G>A	c.1126G>A	p.G376R	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br223T	g.chr5:67676894G>A	c.1126G>A	p.G376R	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br102X	g.chr5:67676894G>A	c.1126G>A	p.G376R	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br103X	g.chr5:67676895G>C	c.1375A>G	p.K459E	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br019X	g.chr5:67676896G>C	c.1390G>C	p.D464H	Sentido erróneo
PIK3R1	CCDS3993.1	Br019X	g.chr5:67676897T>C	c.1709T>C	p.L570P	Sentido erróneo

Fig. 10

PIK3R1	CCDS33593.1	Br107X	g.chr5:67627003G>C	IVS12-1G>C	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br128X	g.chr10:89514223A>T	c.17A>T	p.K6I	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br141X	g.chr10:89614260_89614261delGG	54_55delGG	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br301T	g.chr10:89614281G>C	c.75G>C	p.L25F	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br243T	g.chr10:89643840_89643842delTAG	c.158_160delTAG	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br223T	g.chr10:89643847G>T	IVS2+1G>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br248T	g.chr10:89643847delG	IVS2+1delG	Sitio de empalme	INDEL
PTEN	NM_000314	Br215T	g.chr10:89575296A>T	IVS3+4A>T	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br148X	g.chr10:89680827G>A	IVS4+1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br117X	g.chr10:89682759A>G	c.263A>G	p.Y88C	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br227T	g.chr10:89682767G>T	c.271G>T	p.E91X	De finalización
PTEN	NM_000314	Br111X	g.chr10:89682783C>T	c.287C>T	p.P96L	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br245T	g.chr10:89682851G>T	c.355G>T	p.V119F	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br136X	g.chr10:89682881G>T	c.385G>T	p.G129X	De finalización
PTEN	NM_000314	Br217T	g.chr10:89682884C>G	c.388C>G	p.R130G	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br203T	g.chr10:89682885G>C	c.389G>C	p.R130P	Sentido erróneo
PTEN	NM_000314	Br134X	g.chr10:89682957delT	457delT	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br22PT	g.chr10:89682957delT	461delT	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br302T	g.chr10:89710779_89710782delTACT	c.950_953delTACT	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br138X	g.chr10:89710780_89710783delACTT	951_954delACTT	fs	INDEL
PTEN	NM_000314	Br016X	g.chr10:89710832C>T (homocigótico)	c.1003C>T	p.R335X	De finalización
PTEN	NM_000314	Br145X	g.chr10:89715023G>A	IVS8-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
PTEN	NM_000314	Br101X	g.chr10:89715130_89715133delGATA	c.1133_1136delGATA	fs	INDEL
RB1	NM_000321	Br121X	g.chr13:47779504G>A	c.225G>A	p.W75X	De finalización
RB1	NM_000321	Br111X	g.chr13:47814735G>A	IVS2-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
RB1	NM_000321	Br126X	g.chr13:47849164delG	1325delG	fs	INDEL
RB1	NM_000321	Br149X	g.chr13:47851744delG	1346delG	fs	INDEL
RB1	NM_000321	B:619X	g.chr13:47935944A>G (homocigótico)	c.2183A>G	p.Y728C	Sentido erróneo
RB1	NM_000321	Br131X	g.chr13:47937134G>A	IVS21-1G>A	Sitio de empalme	Sitio de empalme
SCN9A	NM_002977	Br232T	g.chr2:166987916T>C	c.4887>C	p.Y1631	Sinónima
SCN9A	NM_002977	Br115X	g.chr2:166988393C>T	c.640C>T	p.R214X	De finalización
SCN9A	NM_002977	Br238T	g.chr2:166915404A>G	c.3844A>G	p.R1282G	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br403P	g.chr17:7520317A>G	IVS2-2A>G	Sitio de empalme	Sitio de empalme
TP53	CCDS11118.1	Br133X	g.chr17:7520234C>G (homocigótico)	c.178C>G	p.P60A	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br146X	g.chr17:7520233C>G	c.179C>G	p.P60R	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br211T	g.chr17:7520207delG (homocigótico)	c.205delG	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br237T	g.chr17:7520080T>C	c.332T>C	p.L111P	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br403P	g.chr17:7520037G>A	c.375G>A	p.T125T	Sinónima
TP53	CCDS11118.1	Br233T	g.chr17:7519275C>T	c.380C>T	p.S127F	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br227T	g.chr17:7519200C>T	c.455C>T	p.P152L	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br246T	g.chr17:7519200C>T	c.455C>T	p.P152L	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br232T	g.chr17:7519182G>A	c.473G>A	p.R158H	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br141X	g.chr17:7519147_7519141delACGGAGG	c.508_514delACGGAGG	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br241T	g.chr17:7519131G>A	c.524G>A	p.R175H	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br123X	g.chr17:7519005delC	569delC	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br131X	g.chr17:7518988C>T	c.586C>T	p.R196X	De finalización
TP53	CCDS11118.1	Br113X	g.chr17:7518948_7518947delGA	626_627delGA	fs	INDEL
TP53	CCDS11118.1	Br104X	g.chr17:7518305A>G (homocigótico)	c.701A>G	p.Y234C	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br018X	g.chr17:7518273G>A	c.733G>A	p.G245S	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br143X	g.chr17:7518273G>A	c.733G>A	p.G245S	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br240T	g.chr17:7518273G>A	c.733G>A	p.G245S	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br303T	g.chr17:7518273G>A	c.733G>A	p.G245S	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br223T	g.chr17:7518264C>T	c.742C>T	p.R248W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br232T	g.chr17:7518264C>T	c.742C>T	p.R248W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br105X	g.chr17:7518263G>A	c.743G>A	p.R248Q	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br146X	g.chr17:7517864C>T	c.799C>T	p.R267W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br109X	g.chr17:7517846C>T (homocigótico)	c.817C>T	p.R273C	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br146X	g.chr17:7517845G>A	c.818G>A	p.R273H	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br115X	g.chr17:7517819C>T	c.844C>T	p.R282W	Sentido erróneo
TP53	CCDS11118.1	Br106X	g.chr17:7514737G>T (homocigótico)	c.1015G>T	p.E339X	De finalización

Las coordenadas genómicas en la publicación del genoma humano por USSC Santa Cruz, hg17 35.1 de mayo del 2004. Las coordenadas genómicas y secuencias de mutaciones están en la cadena codificante.
Todos los cambios son heterozigóticos a menos que se indiquen como homocigóticos. g. secuencia genómica; c. secuencia de ADNc; p. secuencia proteica; del. eliminación; dup. duplicación; ins. inserción.
§ Las mutaciones en secuencias que no codificantes se introducen mediante el número de intrón precedido por "IVS", con números positivos que empiezan a partir del sitio de empalme donador G del GT y números negativos que empiezan a partir del sitio de empalme aceptor G de AG. ¶ fs, mutación de desplazamiento de marco de lectura; UTR, mutación en la región 5' o 3' no traducida; indel, cambio de inserción, eliminación o duplicación en marco de lectura que afecta a más de un único codón. No se identificaron mutaciones en 5 genes que se analizaron en el cribado de prevalencia (ASTN, KIAA0774, SERPINA12, TRPV5).

Fig. 10

Tabla S5. Amplificaciones detectadas por las matrices Illumina

Muestra	Cromosoma	Límite izquierdo (pb)	Límite derecho (pb)	Diana candidata de amplificación	Evidencia de Candidata	Otros genes [1]
Br02X	1	6,553,566	6,618,040	PHF3	1	KLHL21, THAP3, ZBTB48
Br02X	1	6,637,977	6,652,335	Desconocida		
Br02X	1	6,850,319	6,914,512	Desconocida		
Br02X	1	7,159,397	7,164,110	Desconocida		
Br02X	1	7,386,659	7,458,825	Desconocida		
Br02X	1	7,475,266	7,578,949	Desconocida		
Br02X	1	8,121,650	8,123,277	Desconocida		
Br02X	1	37,861,327	37,861,374	Desconocida		
Br03X	1	87,579,388	87,580,040	Desconocida		
Br02X	1	94,246,433	94,246,454	Desconocida		
Br02X	1	156,991,818	156,992,011	Desconocida		
Br07X	1	199,264,981	199,292,105	Desconocida		
Br07X	1	199,313,698	199,318,935	Desconocida		
Br05X	1	202,598,859	203,429,680	MDM4	1	CNTN2, LRRN2, NFASC, RBBP5, TMEM81
Br06X	1	242,284,342	242,287,212	Desconocida		
Br07X	2	14,851,412	15,181,851	Desconocida		
Br07X	2	15,198,595	16,235,845	MYCN	1	DDX1, MYCNOS, NAG
Br02X	2	20,668,139	20,686,189	Desconocida		
Br20P	2	36,263,884	36,263,904	Desconocida		
Br20P	2	118,777,060	118,778,463	Desconocida		
Br06X	2	162,858,374	162,860,597	Desconocida		
Br25X	2	166,230,591	166,231,208	Desconocida		
Br03X	2	203,459,115	203,474,001	Desconocida		
Br02X	2	219,141,617	219,141,633	Desconocida		
Br13X	2	228,948,389	228,948,477	Desconocida		
Br03X	3	101,617,778	101,626,422	Desconocida		
Br03X	3	102,096,685	102,100,370	Desconocida		
Br03X	3	124,127,594	124,129,518	Desconocida		
Br03X	3	125,527,639	125,531,454	Desconocida		
Br07X	3	127,461,108	127,470,614	Desconocida		
Br03X	3	150,242,615	150,250,820	Desconocida		
Br03X	3	198,254,184	198,255,151	Desconocida		
Br06X	4	1,768,100	1,774,485	Desconocida		
Br06X	4	19,130,834	19,131,054	Desconocida		
Br20P	4	58,417,022	58,418,102	Desconocida		
Br20P	4	84,788,971	84,790,031	Desconocida		
Br05X	4	134,352,228	134,352,498	Desconocida		
Br02X	4	189,567,179	189,597,480	Desconocida		
Br02X	4	189,938,594	190,111,703	Desconocida		
Br02X	4	190,132,589	190,276,106	Desconocida		
Br02X	4	190,308,679	190,759,195	Desconocida		
Br05X	5	276,117	286,672	Desconocida		
Br06X	5	1,167,166	1,168,834	Desconocida		
Br06X	5	11,227,960	11,230,291	Desconocida		
Br03X	5	16,854,752	16,957,555	Desconocida		
Br02X	5	67,625,312	67,630,080	Desconocida		
Br02X	5	122,710,233	122,710,267	Desconocida		
Br02X	5	162,857,364	162,890,888	Desconocida		MAT2B
Br02X	5	163,030,420	163,036,004	Desconocida		
Br02X	5	165,817,804	165,911,472	Desconocida		
Br02X	5	166,443,764	166,599,221	Desconocida		
Br02X	5	166,982,050	167,030,501	Desconocida		
Br03X	6	44,463,433	44,468,511	Desconocida		
Br02X	6	122,814,813	122,814,850	Desconocida		
Br15X	6	167,859,759	167,864,399	Desconocida		
Br05X	7	11,817,948	11,819,533	Desconocida		
Br05X	7	12,990,992	12,997,659	Desconocida		
Br20P	7	13,465,074	13,472,371	Desconocida		
Br03X	7	14,153,728	14,155,883	Desconocida		
Br25X	7	28,036,836	28,042,110	Desconocida		
Br03X	7	29,097,237	29,097,478	Desconocida		
Br20P	7	33,031,627	33,036,700	Desconocida		
Br20P	7	46,557,329	46,623,217	Desconocida		

Fig. 10

Br20P	7	50,058,516	50,114,484	Desconocida			
Br20P	7	50,332,228	50,741,096	GRB10	3	DDC, FIGNL1	
Br04X	7	50,693,179	50,701,856	Desconocida			
Br26X	7	54,222,123	56,113,498	EGFR	2	CCT6A, ECOP, GBA3, LANCL2, MRPS17, FSPH, SEC61G, VSTM2A, ZNF713	
Br25X	7	54,602,061	55,501,341	EGFR	2	LANCL2, SEC61G	
Br05X	7	54,619,020	55,276,619	EGFR	2	SEC61G	
Br20P	7	54,760,595	55,358,484	EGFR	2	SEC61G	
Br09P	7	54,830,325	55,413,112	EGFR	2		
Br26X	7	56,325,293	56,337,310	Desconocida			
Br13X	7	73,272,823	73,286,679	Desconocida			
Br03X	7	75,457,585	75,458,458	Desconocida			
Br09X	7	78,936,881	78,951,653	Desconocida			
Br03X	7	101,704,241	101,708,009	Desconocida			
Br13X	7	156,031,360	156,063,977	Desconocida			
Br06X	8	49,116,225	49,125,050	Desconocida			
Br02X	8	49,125,003	49,125,041	Desconocida			
Br03X	8	49,125,012	49,125,050	Desconocida			
Br26X	8	141,189,636	141,189,852	Desconocida			
Br27P	8	145,056,644	146,084,850	Desconocida			
Br03X	9	105,936,630	105,941,327	Desconocida			
Br11P	10	18,437,571	18,445,555	Desconocida			
Br11P	10	19,484,188	19,507,068	Desconocida			
Br11P	10	25,061,733	25,077,869	Desconocida			
Br08X	10	45,010,195	45,071,698	Desconocida			
Br08X	10	45,224,720	45,350,649	Desconocida		MARCH8	
Br02X	11	1,737,423	1,739,140	Desconocida			
Br06X	11	113,673,332	113,673,358	Desconocida			
Br11P	11	125,123,118	125,124,437	Desconocida			
Br27P	12	43,353,545	43,859,687	Desconocida		DBX2, PLEKHA9	
Br16X	12	56,170,068	57,559,240	CDK4	1	MARCH6, AVIL, B4GALNT1, CENTG1, CTDSP2, CYP27B1, DCTN2, DDIT3, DTX3, FAM119B, GEFT, KIF5A, MBD6, METTL1, OS9, PIP4K2C, Q8WYW9_HUMAN, SLC26A10, TSFM, TSPAN31, XR_016180.1, XRCC5BP1	
Br27P	12	58,313,053	59,731,426	CDK4	3	MARCH8, AVIL, CENTG1, CTDSP2, CYP27B1, FAM119B, METTL1, OS9, Q8WYW9_HUMAN TSFM, TSPAN31, XRCC5BP1	
Br09P	12	56,354,655	56,466,029	CDK4	1	MARCH6, CENTG1, CYP27B1, FAM119B, METTL1, OS9, TSFM, TSPAN31	
Br09P	12	56,505,948	56,745,675	Desconocida		XRCC5BP1	
Br16X	12	61,104,748	61,250,710	Desconocida			
Br27P	12	84,707,303	84,915,539	Desconocida		C12orf51, TMBIM4	
Br16X	12	67,312,082	68,049,905	RAP1B	1	CPM, CPSF6, LOC643752, LYZ, MDM2, ENST00000561328, NUP107, Q9P175_HUMAN SLC35E3	
Br27P	12	123,395,187	123,955,485	Desconocida		SCARB1	
Br23X	13	82,560,389	82,574,481	Desconocida			
Br23X	13	92,450,749	92,478,066	Desconocida			
Br23X	13	93,183,362	93,187,594	Desconocida			
Br23X	13	103,367,246	103,381,476	Desconocida			
Br23X	13	106,948,221	106,960,500	Desconocida			
Br23X	13	107,217,139	107,223,085	Desconocida			
Br23X	13	108,100,521	108,117,560	Desconocida			
Bd02X	16	13,948,459	13,949,578	Desconocida			
Bd02X	16	55,574,790	55,574,820	Desconocida			
Bd02X	16	79,740,930	79,740,969	Desconocida			
Br06X	17	38,497,336	38,497,366	Desconocida			
Br03X	17	43,724,231	43,728,670	Desconocida			
Br02X	17	55,042,776	55,042,809	Desconocida			
Br03X	17	59,927,132	59,928,108	Desconocida			
Br02X	17	75,525,527	75,531,516	Desconocida			
Br20P	18	44,290,788	44,291,672	Desconocida			
Br07X	18	51,886,833	51,894,183	Desconocida			
Br03X	19	642,025	647,905	Desconocida			
Br03X	19	703,878	707,885	Desconocida			
Br03X	19	858,673	870,656	Desconocida			
Br06X	19	3,928,486	3,933,957	Desconocida			
Br29P	19	7,600,021	7,600,538	Desconocida			
Br09X	19	15,465,019	15,467,228	Desconocida			
Br02X	19	50,139,876	50,139,910	Desconocida			
Br02X	19	55,220,045	55,236,882	Desconocida			
Br05X	20	24,877,313	24,886,121	Desconocida			
Br05X	20	34,608,940	34,609,655	Desconocida			
Br20P	X	3,575,814	3,582,435	Desconocida			

Fig. 10

Br04X	X		12,827,709	12,831,972	Desconocida	
Br20P	X	X	16,305,623	16,306,395	Desconocida	
Br04X	X	X	17,413,003	17,437,823	Desconocida	
Br06X	X	X	20,187,346	20,187,385	Desconocida	
Br03X	X	X	21,578,528	21,578,953	Desconocida	
Br04X	X	X	38,395,465	38,400,112	Desconocida	
Br29P	X	X	53,927,486	53,940,364	Desconocida	
Br25P	X	X	58,276,219	58,292,688	Desconocida	
Br29P	X	X	61,660,428	61,683,946	Desconocida	
Br16X	X	X	63,988,007	63,988,941	Desconocida	
Br02X	X	X	66,859,456	66,859,511	Desconocida	
Br03X	X	X	68,752,130	68,752,692	Desconocida	
Br20P	X	X	124,916,709	124,932,598	Desconocida	
Br20P	X	X	130,099,706	130,113,107	Desconocida	
Br29P	X	X	133,674,908	133,694,476	Desconocida	
Br29P	X	X	144,110,845	144,113,003	Desconocida	
Br20P	X	X	150,561,266	150,664,832	Desconocida	
Br02X	X	X	150,642,155	150,645,024	Desconocida	
Br15X	X	X	154,428,338	154,431,317	Desconocida	

* Clases de evidencia para las dianas candidatas de amplificación: 1. En comparación con tejido normal, la candidata se sobreexpresó más de 2 veces en el tumor en el que se amplificó así como en otros tumores; 2. La candidata muto en el tumor en el que no se amplificó y se sobreexpresó más de 2 veces en otros tumores; 3. La candidata se sobreexpresó más de 2 veces en otros tumores. Indica genes dentro del amplicón junto con el gen diana hipotético

Fig. 10

Tabla S6. Eliminaciones homozigóticas detectadas por las matrices Illumina

Muestra	Cromosoma	Límite izquierdo (pb)	Límite derecho (pb)	Diana candidata de eliminación	Evidencia de candidata	Otros genes †
Br04X	1	3,560,463	4,562,362	MEGF6	1	C1orf174, CDC27, DFFB, KIAA0495, KIAA3562, LRRC47, TP73
Br17X	1	86,174,832	86,176,913	Desconocida		
Br16X	1	108,535,014	108,538,635	Desconocida		SLC35A24
Br08X	1	147,305,744	147,448,872	Desconocida		
Br13X	1	167,453,528	167,507,562	Desconocida		
Br25X	1	173,064,490	173,068,262	Desconocida		
Br27P	2	36,263,884	36,263,904	Desconocida		
Br06X	2	52,614,242	52,637,176	Desconocida		
Br25X	2	123,197,284	123,198,771	Desconocida		
Br03X	2	141,180,558	141,267,820	LRP1B	1	
Br15X	2	141,432,016	141,610,384	LRP1B	1	
Br03X	2	141,755,396	141,751,756	Desconocida		
Br15X	2	159,667,833	159,669,697	Desconocida		
Br25X	2	208,061,364	208,065,083	Desconocida		
Br05X	3	26,407,350	26,414,475	Desconocida		
Br02X	3	133,194,845	133,195,707	Desconocida		
Br23X	3	191,220,845	191,221,750	Desconocida		
Br16X	4	42,392,310	42,404,178	Desconocida		
Br07X	4	64,378,106	64,382,223	Desconocida		
Br14X	4	64,380,191	64,385,692	Desconocida		
Br13X	4	115,394,445	115,401,729	Desconocida		
Br20P	4	115,398,433	115,401,739	Desconocida		
Br23X	4	115,398,633	115,401,739	Desconocida		
Br03X	4	122,504,713	122,508,095	Desconocida		
Br07X	4	163,010,030	163,012,241	Desconocida		
Br07X	4	157,183,142	157,185,835	Desconocida		
Br07X	4	181,751,948	181,369,740	Desconocida		
Br11P	5	15,772,768	15,773,478	Desconocida		
Br07X	5	101,553,435	101,559,575	Desconocida		
Br03X	5	155,410,444	155,421,485	Desconocida		
Br02X	5	167,925,074	167,933,033	Desconocida		PANK3
Br04X	5	170,052,869	170,053,768	Desconocida		
Br08X	6	19,151,979	19,156,771	Desconocida		
Br14X	6	29,967,486	30,007,126	Desconocida		
Br06X	6	31,373,715	31,385,397	Desconocida		
Br06X	6	32,051,446	32,055,463	Desconocida		
Br07P	6	32,563,546	32,567,928	Desconocida	1	
Br05P	6	32,639,230	32,650,255	HLA-DRB5		
Br29P	6	32,643,872	32,650,112	Desconocida		
Br14X	6	58,714,554	58,715,775	Desconocida		
Br04X	6	100,422,887	100,630,660	Desconocida		MCHR2
Br06X	6	139,845,437	139,648,424	Desconocida		
Br04X	6	159,238,418	159,237,500	Desconocida		
Br12P	7	141,412,174	141,438,688	Desconocida		
Br07X	8	15,628,545	15,831,260	Desconocida		
Br08X	8	72,378,104	72,390,244	Desconocida		
Br14X	8	115,793,454	115,711,712	Desconocida		
Br07X	8	142,830,192	143,494,054	TSNARE1	1	GML
Br07X	8	143,837,619	143,916,035	Desconocida		
Br07X	8	144,236,804	144,246,305	Desconocida		
Br07X	9	1,437,011	1,440,428	Desconocida		
Br17X	9	6,691,130	6,695,824	Desconocida		
Br14P	9	14,681,280	15,013,764	Desconocida		C9orf53
Br25X	9	15,538,731	15,761,541	Desconocida		ASAH3L, SLC24A2
Br17X	9	19,403,446	19,540,684	Desconocida		SLC24A2
Br13X	9	19,660,630	20,836,444	Desconocida		SLC24A2, KIAA1797, MLLT3
Br17X	9	19,702,170	20,892,081	Desconocida		SLC24A2, KIAA1797, MLLT3
Br05X	9	19,702,170	21,166,356	Desconocida		MLLT3, KIAA1797, IFNA21, IFNB1, SLC24A2, IFNA4, IFNW1, PTPLAD2
Br26X	9	19,892,822	20,015,247	Desconocida		
	9	20,134,830	22,206,506	CDKN2A	1	KIAA1797, C9orf53, CDKN2B, IFNA1, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA2, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE1, IFNW1, KLHL9, MTAP, PTPLAD2, Q8WTY6_HUMAN, MLLT3, KIAA1797
Br02X	9	20,836,638	26,141,951	CDKN2A	1	IFNB1, KIAA1797, PTPLAD2, IFNA1, C9orf53, IFNA8, CDKN2B, IFNA2, IFNE1, MTAP, Q8WTY6_HUMAN, DMRTA1, ELAVL2, TUSC1
Br15X	9	21,068,843	22,356,889	CDKN2A	1	IFNA21, IFNA1, IFNW1, IFNA2, IFNA4, KLHL9, IFNA4, IFNA13, IFNA8, IFNA5, IFNE1, Q8WTY6_HUMAN, CDKN2B
Br13X	9	21,337,826	21,993,367	CDKN2A	1	IFNA21, IFNA13, IFNA2, IFNA6, IFNA8, IFNE1, Q8WTY6_HUMAN, C9orf53, CDKN2B
Br17X	9	21,337,826	21,985,330	CDKN2A	1	IFNA1, IFNA13, IFNA2, IFNA5, IFNA8, IFNE1, Q8WTY6_HUMAN, CDKN2B
Br05X	9	21,360,864	22,421,172	CDKN2A	1	IFNA2, IFNA1, C9orf53, IFNA8, IFNE1, MTAP, Q8WTY6_HUMAN
Br20P	9	21,391,105	21,398,857	Desconocida		
Br14X	9	21,623,610	21,993,367	CDKN2A	1	Q8WTY6_HUMAN, C9orf53, CDKN2B
Br25X	9	21,762,084	22,663,444	CDKN2A	1	MTAP, CDKN2B

Fig. 10

Br06X	9	21,782,469	21,981,016	CDKN2A	1	MTAP, C9orf53
Br20P	9	21,851,557	21,917,227	Desconocida		MTAP
Br06X	9	21,965,561	23,315,027	CDKN2A	1	CDKN2B, DMRTA1
Br20P	9	22,011,647	22,206,586	Desconocida		
Br13X	9	22,122,076	22,326,854	Desconocida		
Br17X	9	22,122,076	22,436,828	Desconocida		
Br04X	9	22,141,694	22,398,118	Desconocida		
Br06X	9	22,311,795	22,398,275	Desconocida		
Br05X	9	22,598,675	22,598,275	Desconocida		
Br17X	9	22,824,703	23,956,660	Desconocida		ELAVL2
Br26X	9	22,862,498	22,954,237	Desconocida		
Br14X	9	23,102,598	23,297,317	Desconocida		
Br05X	9	23,469,588	23,507,998	Desconocida		
Br08X	9	23,624,686	23,727,498	Desconocida		ELAVL2
Br14X	9	23,624,686	23,813,359	Desconocida		ELAVL2
Br06X	9	23,722,000	23,765,449	Desconocida		
Br06X	9	23,961,172	24,282,593	Desconocida		
Br14X	9	23,961,172	25,277,140	Desconocida		
Br13X	9	24,492,737	24,505,111	Desconocida		
Br15X	9	25,145,167	25,277,140	Desconocida		
Br14X	9	25,386,115	25,417,205	Desconocida		
Br15X	9	25,386,115	25,570,067	Desconocida		TUSC1
Br25X	9	27,984,125	29,151,218	Desconocida		LINGO2
Br23X	9	31,972,490	32,251,795	Desconocida		
Br06X	9	113,693,286	113,693,395	Desconocida		
Br23X	9	128,950,616	128,961,879	Desconocida		
Br02X	9	134,466,852	134,644,251	Desconocida		
Br13X	10	56,260,721	56,351,311	Desconocida		
Br04X	10	56,567,523	56,606,598	Desconocida		
Br15X	10	58,880,806	58,881,704	Desconocida		
Br23X	10	89,461,486	89,627,017	PTEN	2	PAPSS2, ATAD1, KLLN
Br19P	11	5,741,699	5,755,246	Desconocida		
Br04X	11	41,774,842	41,775,435	Desconocida		
Br07X	12	39,161,618	39,162,250	Desconocida		
Bc05X	12	35,161,962	39,162,250	Desconocida		
Br27P	12	98,319,260	98,326,639	Desconocida		
Br07X	12	124,316,922	124,641,085	TMEM132B	1	
Br07X	13	47,884,077	47,892,826	RB1	2	ITM2B
Br04X	13	57,491,658	57,497,022	Desconocida		
Br04X	13	82,763,946	82,812,014	Desconocida		
Br04X	13	86,013,322	86,241,295	Desconocida		
Br09P	13	89,873,254	89,879,171	Desconocida		
Br17X	14	40,677,574	40,688,116	Desconocida		
Br13X	14	98,574,125	98,574,712	Desconocida		
Br03X	15	27,688,508	27,690,054	Desconocida		
Br04X	15	32,509,517	32,595,161	Desconocida		
Br03X	15	54,329,515	55,248,412	ZNF280D	1	MNS1, TEX9, TCF12
Br17X	15	54,573,805	54,582,930	Desconocida		
Br03X	16	6,612,412	6,757,376	A2BP1	1	C9orf91_HUMANO
Br03X	16	27,248,560	27,258,118	IL4R	1	
Br02X	17	7,470,627	7,598,047	TP53	2	ATP1B2, DNAH2, SRBG, SAT2, EFNB3, WDR79
Br06X	18	36,514,524	36,518,476	Desconocida		
Br07X	20	40,694,858	40,702,735	Desconocida		
Br03X	21	22,576,805	22,583,018	Desconocida		
Br04X	21	22,576,805	22,583,766	Desconocida		
Br04X	22	21,609,695	21,609,213	Desconocida		
Br13X	22	35,071,340	35,079,559	Desconocida		C9N7Q6_HUMANO
Br04X	22	37,693,776	37,708,316	Desconocida		A4GEC3B
Br05X	22	41,693,213	46,644,164	Desconocida		T3GTD2ZA, U6Y2B5_HUMANO
Br02X	X	33,954,391	33,978,251	Desconocida		
Br12P	X	76,774,618	76,824,354	Desconocida		ATRX
Br16X	X	84,750,960	84,753,048	Desconocida		
Br25X	X	154,049,748	154,070,552	Desconocida		

*Clases de evidencia para las dianas candidatas de eliminación: 1. En comparación con tejido normal, la candidata no se expresó en el tumor en el que se suprimió y se expresó en niveles más de 5 veces inferiores en otros tumores; 2. La candidata mutó en el tumor en el que no se eliminó y se expresó en niveles más de 5 veces inferiores en otros tumores. Indica genes dentro de la eliminación junto con el gen diana hipotético

Fig. 10

Tabla S7. Genes CAN de GMB *

Gen	Número de mutaciones	Número de amplificaciones	Número de eliminaciones	Escenario bajo de probabilidad de pasajeras
TP53	13	0	1	<0,001
CDKN2A	0	0	11	<0,001
PTEN	5	0	1	<0,001
EGFR	2	5	0	<0,001
IDH1	5	0	0	<0,001
CDK4	0	3	0	<0,001
GML	1	0	1	0,005
RB1	2	0	1	0,004
ENST00000355324	2	0	0	0,004
NF1	3	0	0	0,009
SKP2	2	0	0	0,009
COL3A1	3	0	0	0,009
ARNT2	2	0	0	0,009
KIAA1804	2	0	0	0,009
Q8NDH2_HUMAN	2	0	0	0,009
C6orf170	2	0	0	0,030
IMP4	2	0	0	0,030
IRX6	3	0	0	0,030
KIAA1441	2	0	0	0,030
LRP2	4	0	0	0,030
OR2L13	2	0	0	0,030
PIK3CA	2	0	0	0,030
PIK3R1	2	0	0	0,030
RBM27	2	0	0	0,030
SERPINA12	2	0	0	0,030
PKHD1	3	0	0	0,053
C21orf29	2	0	0	0,057
LMX1A	2	0	0	0,057
ZNF497	2	0	0	0,057
LRRC7	2	0	0	0,057
KIAA0133	2	0	0	0,087
MYO1B	2	0	0	0,087
TRPV5	2	0	0	0,087
DSG4	2	0	0	0,107
KIAA0774	2	0	0	0,107
NGEF	2	0	0	0,107
PHIP	2	0	0	0,108
ASTN	2	0	0	0,108
FRMPD4	2	0	0	0,108
SCN9A	2	0	0	0,108
GRM3	2	0	0	0,263

Fig. 10

CACNA1H	2	0	0	0,303

* Los genes CAN se definen como aquellos que tienen, como mínimo, dos alteraciones en las
(excluyendo Br27P), y como mínimo diez alteraciones por Mb de secuencia analizada. Las
tal como se describe en la sección Materiales y Procedimientos del material online de soporte.

Fig. 10

Escenario medio de probabilidad de pasajeras	Escenario alto de probabilidad de pasajeras
<0,001	<0,001
<0,001	<0,001
<0,001	<0,001
<0,001	<0,001
<0,001	<0,001
<0,001	<0,001
0,016	0,017
0,017	0,025
0,035	0,066
0,040	0,174
0,040	0,174
0,040	0,174
0,070	0,174
0,070	0,174
0,070	0,188
0,097	0,188
0,097	0,316
0,097	0,188
0,097	0,188
0,097	0,344
0,097	0,188
0,097	0,188
0,097	0,316
0,097	0,188
0,097	0,316
0,097	0,366
0,097	0,344
0,097	0,344
0,097	0,344
0,163	0,344
0,307	0,391
0,307	0,391
0,307	0,391
0,321	0,391
0,321	0,391
0,321	0,391
0,379	0,646
0,445	0,646
0,445	0,646
0,445	0,646
0,445	0,772

Fig. 10

0,445 0,772

muestras del cribado de detección
probabilidades de pasajeras se calcularon

Tabla S8. Conjunto de genes candidato enriquecidos en alteraciones genéticas en GBM

Conjunto de genes	Base de datos de la ruta	Tamaño del conjunto	Número de mutaciones en el conjunto
transporte de iones	GO	555	55
regulación negativa de la adhesión a la matriz celular	GO	6	5
transporte de ion calcio	GO	121	18
Interacciones adhesión celular – matriz celular	GG	185	23
Cebado de adhesión celular – integrina	GG	130	23
Remodelado de la adhesión celular – ECM	MA	70	13
Remodelado del citoesqueleto – remodelado del citoesqueleto	MA	159	23
transmisión sináptica	GO	239	22
regulación positiva de la proliferación celular epitelial	GO	33	7
Proceso neurofisiológico – transmisión del impulso nervioso	GG	262	26
Transducción de señal – ruta PTEN	MA	56	25
Desarrollo - señalización EGFR a través PIP3	MA	27	12
Traducción – acción no genómica (rápida) del receptor andrógeno	MA	70	15
Apoptosis y supervivencia – apoptosis inducida por daño en el ADN	MA	18	15
Transcripción – ruta de señalización P53	MA	48	18
regulación negativa de la proliferación de neuroblastos	GO	6	15
Adhesión celular – quimiocinas y adhesión	MA	152	21
división de células madre somáticas	GO	6	1
estabilidad de la regulación de proteínas	GO	6	5
respuesta a estímulos químicos	GO	20	16
Contracción muscular	GG	320	27
Compromiso con la ascendencia de células B	GO	6	13

Fig. 10

Adhesión celular - receptores atractivos y repulsivos	GG	193	20
migración celular	GO	64	12
Transporte - transporte de sodio	GG	150	15
Remodelado de citoesqueleto – señalización FAK	MA	66	14
Transporte – transporte de calcio	GG	182	19
respuesta a ácido retinoico	GO	7	15
Transición G1/S del ciclo celular mitótico	GO	55	7
Adhesión celular – interacciones plaqueta-endotelio-leucocito	GG	184	20
Remodelado de citoesqueleto – remodelado de TGF, WNT y citoesquelético	MA	184	28
Desarrollo – Guía neurogénesis: axonal	GG	236	21
respuesta a estímulos de citocinas	GO	15	16
Proteólisis - Remodelado de ECM	GG	110	13
adhesión celular	GO	589	38
regulación positiva del ciclo celular	GO	8	12
Transducción de señales – señalización NOTCH	GG	219	36
Adhesión celular – adhesión a la matriz celular mediada por integrina	GG	248	23
Reproducción – ruta de señalización GnRH	GG	233	23
Desarrollo – señalización PIP3 en miocitos cardíacos	MA	76	14
regulación negativa del ciclo celular	GO	139	30
Ciclo celular – G0-G1	GG	95	18
Desarrollo cardíaco – señalización FGF-ErbB	GG	143	16
respuesta a fármaco	GO	162	24
regulación negativa de la apoptosis	GO	131	28
Ciclo celular – G1-S	GG	217	26
transporte de iones potasio	GO	177	14
Inflamación – señalización IL-2	GG	103	15
Daño en ADN – Brca1 como regulador de transcripción	MA	30	16
respuesta a rayos X	GO	20	16

Fig. 10

envejecimiento	58	18
regulación negativa del crecimiento celular	73	18
Respuesta a sobrecargada de ER	10	12
Apoptosis y supervivencia – apoptosis dependiente de p53	31	13
Daño en el ADN – respuestas inducidas por daño en el ADN	10	13
respuesta a sustancias orgánicas	59	6
cicatrización de heridas	45	20
Transducción de señales – señalización de AKT	61	22
fosforilación de aminoácidos proteicos	575	36
ruta de señalización del receptor proteico transmembrana tirosina quinasa	105	10
Daño en el ADN – regulación ATM/ATR del punto de control G1/S	45	14
regulación positiva de la apoptosis neuronal	11	15
tetramerización de proteínas	11	14
Proliferación – regulación positiva de la proliferación celular	235	18
Ciclo celular – regulación de la interleucina G1-S	109	9
Citoesqueleto – regulación de la reestructuración del citoesqueleto	269	21
Desarrollo – morfogénesis de vasos sanguíneos	356	25
proliferación celular	357	36
adhesión célula-célula	80	13
respuesta a radiación gamma	22	14
respuesta a sustancias orgánicas cíclicas	50	18
respuesta a iones metálicos	12	13
Daño en el ADN – punto de control	148	20
desarrollo cardíaco	151	19
Desarrollo cardíaco – señalización de beta-catenina-Wnt, integrina Notch, VEGF e IP3.	205	18
regulación positiva de la apoptosis	99	20
respuesta a sustancias inorgánicas	13	13
Ciclo celular – regulación del factor de crecimiento G1-S	177	14

Fig. 10

Apoptosis y supervivencia – papel de CDK5 en la muerte y supervivencia neuronal	MA	40	17
Proliferación – regulación negativa de la proliferación celular	GG	198	25
proteólisis	GO	487	27
Desarrollo – regulación de la angiogénesis	GG	300	20
regulación del ciclo celular	GO	127	20
reparación de la escisión de nucleótidos	GO	28	14
desarrollo del sistema nervioso central	GO	131	26
Proteólisis – ruta SUMO-1 supuesta	MA	28	13
Respuesta inmunitaria – señalización PIP3 en linfocitos B	MA	59	11
Desarrollo – señalización de la familia de neurotrofina	MA	45	17
Daño en el ADN – reparación BER-NER	GG	97	18
Transducción de señales – diálogo cruzado de señalización de receptor andrógeno	GG	99	9
respuesta a nitrógeno orgánico	GO	17	12
punto de control del ciclo celular	GO	17	2

*Los conjuntos enumerados estaban alterados genéticamente en, como mínimo, el 50% de los GBM, contenían más de 5 y menos de 600 genes, y tenían un valor Q menor de 0,20. Véase

Fig. 10

Número de eliminaciones en el conjunto	Número de amplificaciones en el conjunto	Número de muestras alteradas	Significación estadística de los genes alterados en el conjunto
0	0	82%	<0,001
11	0	64%	<0,001
0	3	55%	<0,001
0	5	64%	<0,001
1	0	64%	<0,001
0	5	55%	<0,001
1	0	59%	<0,001
0	1	55%	<0,001
0	5	50%	<0,001
0	0	55%	<0,001
2	6	82%	0,001
1	5	59%	0,001
1	6	64%	0,001
1	0	55%	0,001
2	1	68%	0,001
1	0	55%	0,002
1	0	55%	0,002
11	0	50%	0,002
12	0	64%	0,002
1	0	59%	0,002
0	0	59%	0,002
1	0	50%	0,003

Fig. 10

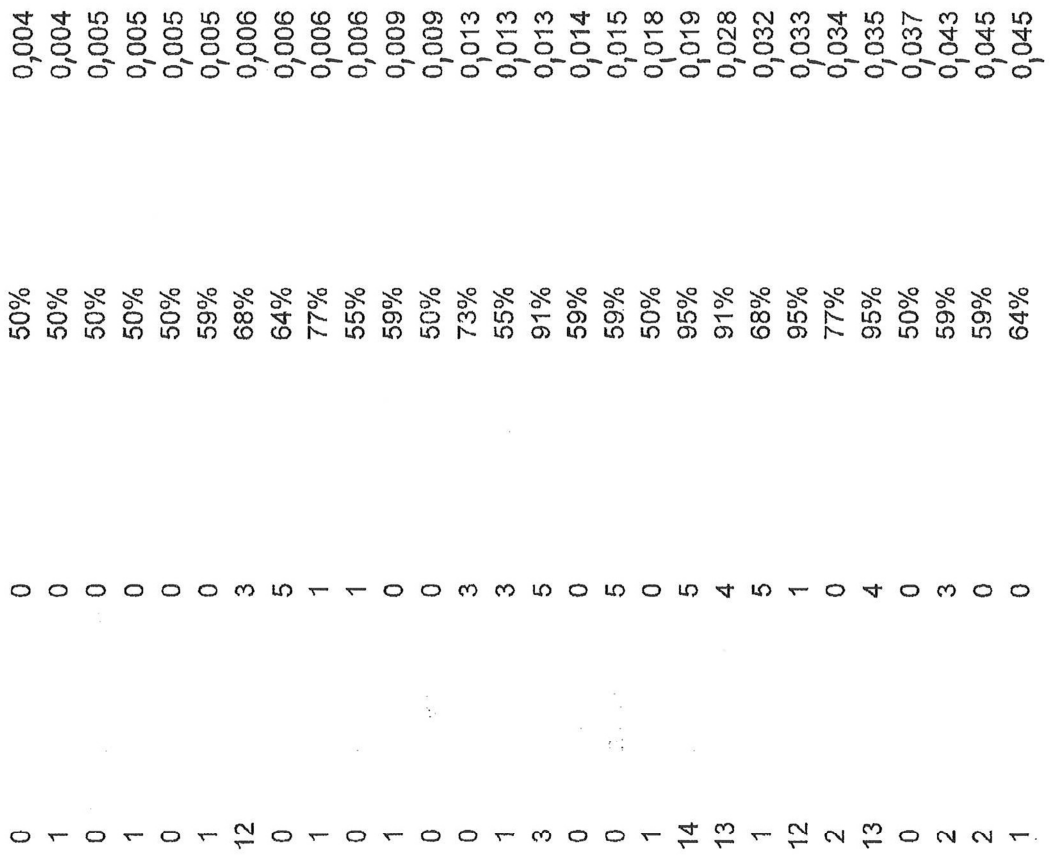

0 0 0,004
1 0 0,004
0 0 0,005
1 0 0,005
0 0 0,005
1 0 0,005
12 3 0,006
0 5 0,006
1 1 0,006
0 1 0,006
1 0 0,009
0 0 0,009
0 3 0,013
1 3 0,013
3 5 0,013
0 0 0,014
0 5 0,015
1 0 0,018
14 5 0,019
13 4 0,028
1 5 0,032
12 1 0,033
2 0 0,034
13 4 0,035
0 0 0,037
2 3 0,043
2 0 0,045
1 0 0,045
50%
50%
50%
50%
50%
59%
68%
64%
77%
55%
59%
50%
73%
55%
91%
59%
59%
50%
95%
91%
68%
95%
77%
95%
50%
59%
59%
64%

Fig. 10

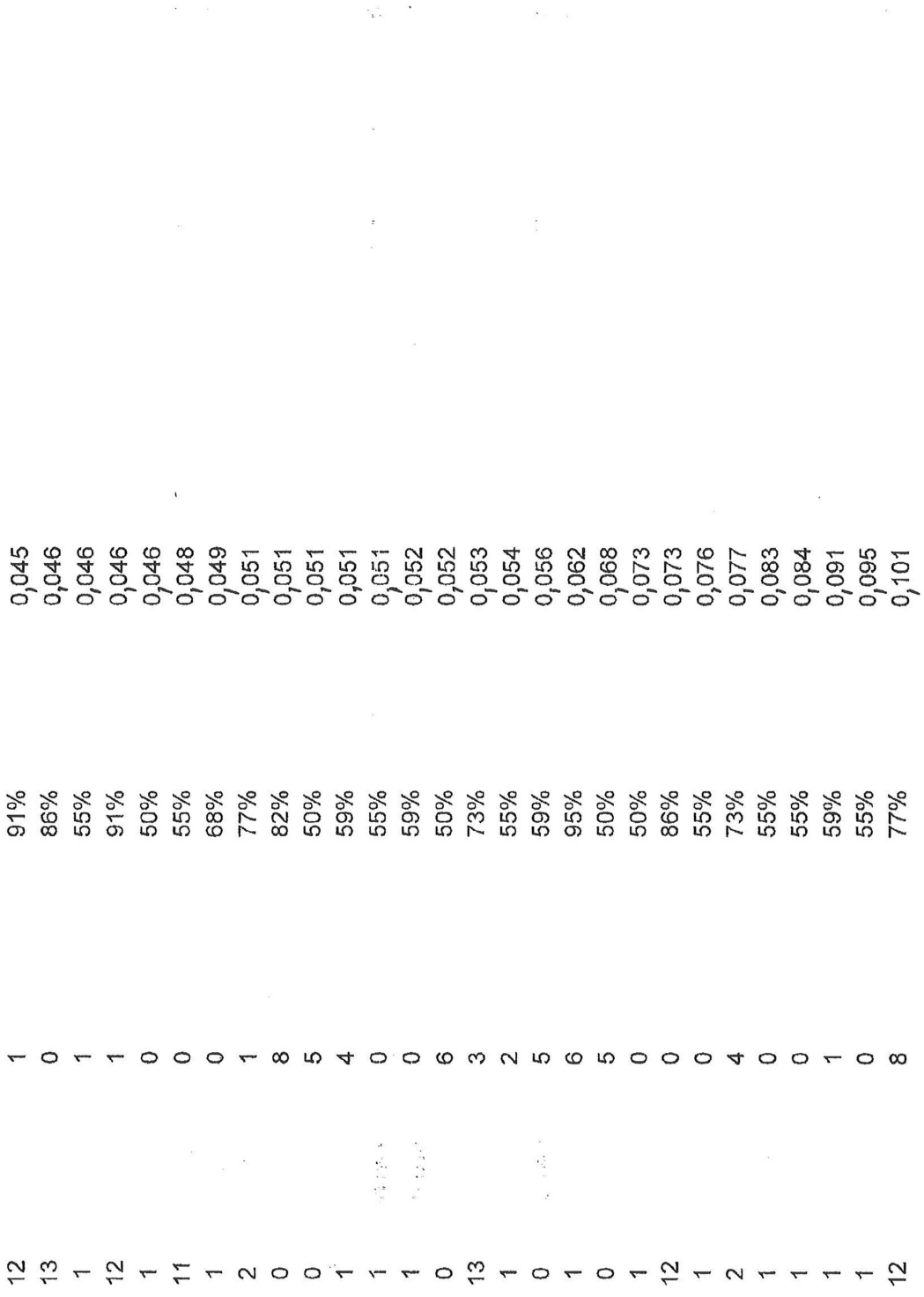
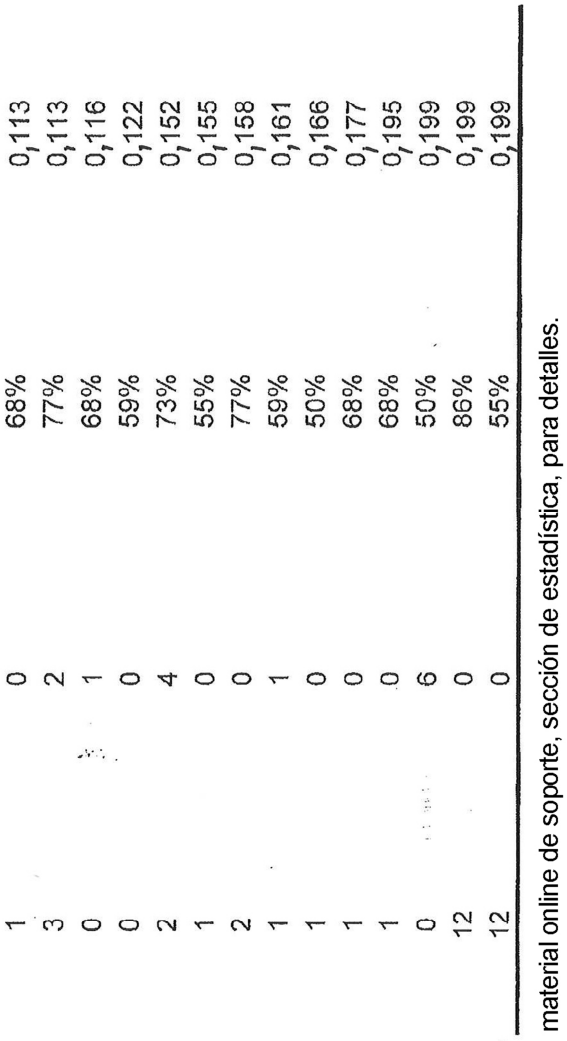

12 13 1 12 1 11 1 2 0 0 1 1 1 0 13 1 0 1 1 0 1 0 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 12
1 0 1 1 0 0 0 1 8 5 4 0 0 0 6 3 2 5 6 5 0 0 0 0 0 0 4 0 0 0 1 0 8
91% 86% 55% 91% 50% 55% 68% 77% 82% 50% 59% 55% 59% 50% 73% 55% 59% 95% 50% 50% 86% 55% 73% 55% 55% 59% 55% 77%
0,045 0,046 0,046 0,046 0,046 0,048 0,049 0,051 0,051 0,051 0,051 0,051 0,052 0,052 0,053 0,054 0,056 0,062 0,068 0,073 0,073 0,076 0,077 0,083 0,084 0,091 0,095 0,101

Fig. 10



1	0	68%	0,113	
3	2	77%	0,113	
0	1	68%	0,116	
0	0	59%	0,122	
2	4	73%	0,152	
1	0	55%	0,155	
2	0	77%	0,158	
1	1	59%	0,161	
1	0	50%	0,166	
1	0	68%	0,177	
1	0	68%	0,195	
0	6	50%	0,199	
12	0	86%	0,199	
12	0	55%	0,199	

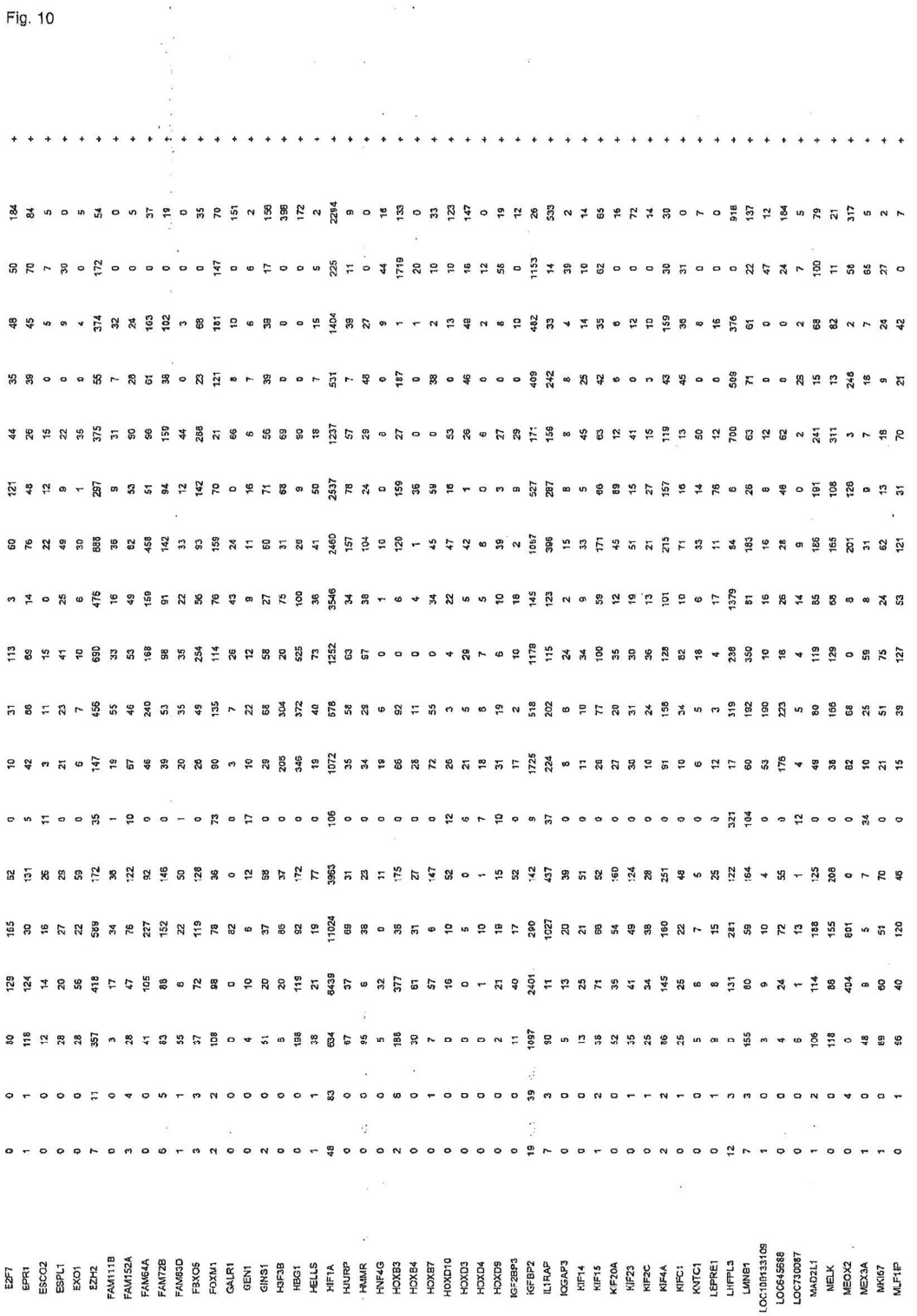
material online de soporte, sección de estadística, para detalles.

Fig. 10

Tabla S9. Genes sobreexpresados en GBM *

	Cerebro normal 1	Cerebro normal 2	Br01X	Br02X	Br05X	Br07X	Br10PT	Br13X	Br14X	Br15X	Br16X	Br17X	Br18X	Br19X	Br20PT	Br23PT	Br25x	Br26X	
Numero de marcadores secuenciados	5318313	5374780	3193879	7471688	4585866	4692453	2656151	6017541	2686681	6036214	4652790	6046592	7685292	7884769	2995314	3716505	6256355	9644975	
Número de marcadores secuenciados de alta calidad	3856781	3811603	2996803	3845546	1914626	1603509	2268438	5629235	2560845	5409160	3054466	4109063	3602707	1517919	2566496	3246801	5995470	3311260	
Número de marcadores que coinciden con transcripciones conocidas	2539767	2539721	2210496	2626761	1253622	1124729	1127330	3445910	1330966	3830894	1651184	2896541	1815665	1032974	1779688	1987225	2410107	429345	
Gen	Cerebro normal 1	Cerebro normal 2																	Sobreexpresado?
ANXA1	11	13	76	40	200	626	30	403	449	152	253	254	303	17	41	264	37	389	+
ANXA5	38	43	83	666	679	688	10	730	602	341	594	271	443	647	194	429	24	866	+
ASF1B	0	0	29	52	3	36	0	10	50	46	33	42	23	23	10	13	7	0	+
ASPM	2	0	36	52	98	189	26	53	46	68	40	133	67	138	60	19	87	7	+
ATAD2	10	9	219	187	276	229	35	96	240	467	296	426	220	365	96	215	153	203	+
ATAD5	0	0	12	7	5	7	7	2	3	8	0	10	0	5	30	9	0	2	+
AURKA	1	3	61	54	49	93	0	38	57	52	32	74	43	34	60	34	0	77	+
AURKB	0	0	61	16	10	6	0	6	30	46	15	49	28	6	22	16	9	2	+
BLM	0	0	2	16	22	7	0	8	22	5	4	17	0	3	9	2	0	12	+
BUB1	0	0	24	45	16	70	0	5	11	8	12	28	34	27	0	5	0	12	+
BUB1B	0	0	22	44	41	124	4	17	20	50	12	75	46	73	4	11	28	144	+
C13orf3	0	0	12	7	4	12	0	2	8	7	1	11	0	2	9	6	8	0	+
C14orf22	0	0	1	13	18	2	152	4	7	25	15	6	11	12	20	33	0	28	+
CASC5	0	0	54	66	333	203	0	55	122	178	97	263	129	112	100	54	10	47	+
CBX2	0	0	41	17	0	14	0	4	12	87	58	58	10	37	13	13	64	7	+
CCDC99	0	0	14	23	37	44	0	13	12	12	19	13	22	38	20	9	0	2	+
CCNE2	1	0	53	29	59	58	0	18	41	52	12	66	31	32	20	9	17	5	+
CDC14A	0	0	5	5	6	7	0	13	16	6	22	10	0	51	0	9	0	9	+
CDC2	2	3	306	270	335	525	18	67	262	465	184	297	140	145	31	65	117	42	+
CDC25A	0	1	29	39	61	57	3	6	23	78	28	67	2	103	0	43	22	16	+
CDC45L	0	0	66	25	33	28	0	13	48	31	23	68	47	18	0	5	0	84	+
CDCA8	1	1	13	15	9	27	0	17	14	15	7	8	5	16	2	10	10	0	+
CDK6	6	3	24	352	277	71	12	121	387	17	53	608	60	158	124	13	117	89	+
CDKN2C	6	12	10	353	350	268	0	80	125	144	152	133	99	253	124	47	49	189	+
CDKN3	2	2	48	48	58	72	0	64	29	56	14	103	30	15	9	28	0	12	+
CDT1	2	1	87	30	15	18	10	11	62	44	22	23	6	7	38	31	29	5	+
CENPA	0	0	65	58	30	67	0	20	34	42	22	71	23	24	18	34	0	12	+
CENPE	1	0	23	19	27	37	0	12	13	12	13	23	0	16	20	0	0	5	+
CENPF	0	0	57	83	41	42	4	28	69	88	50	101	46	64	7	48	5	130	+
CENPK	6	0	98	89	647	317	56	33	144	152	85	174	97	149	213	113	327	65	+
CEP55	0	0	67	38	40	96	12	38	45	87	9	44	43	25	6	30	27	0	+
CHEK1	2	1	33	45	39	101	9	10	36	11	20	41	1	47	9	18	43	7	+
CHRNA5	1	0	15	6	9	14	10	1	27	13	7	6	8	15	7	1	10	14	+
CHST9	0	0	3	0	0	0	6	38	32	2	10	4	0	15	8	6	0	5	+
CKAP2L	0	1	16	43	48	38	0	18	20	32	25	45	14	38	0	12	60	0	+
CKS1B	9	8	263	152	132	245	5	158	71	91	86	192	192	258	31	60	27	23	+
CNTLN	0	0	5	4	2	12	9	4	2	13	2	19	14	8	0	9	3	0	+
CRISPLD1	3	2	16	142	0	13	16	269	53	84	103	34	15	44	20	19	60	242	+
DEPDC1B	0	0	27	15	11	22	0	7	14	11	10	13	7	21	0	11	0	7	+
DLGT	0	0	45	38	34	65	0	11	14	40	13	41	8	11	0	0	25	0	+
DNAH11	0	0	3	22	18	4	0	8	8	9	5	11	8	3	15	0	0	2	+
DNAH9	0	0	28	5	7	4	0	6	5	19	12	7	10	1	0	33	12	7	+
DTL	2	0	43	34	34	32	12	21	34	51	26	59	22	61	31	30	0	30	+
E2F2	0	0	9	12	10	15	10	5	13	27	15	15	0	11	6	6	25	2	+

Fig. 10



| | | |

Fig. 10

MMP16	1	0	66	40	49	9	32	1	15	26	24	71	37	32	18	3	0	2	+
MYBL2	0	0	57	20	10	17	0	13	74	35	11	19	4	15	0	14	0	2	+
N4BP2_HUMAN	0	3	41	347	171	48	0	19	34	74	82	144	41	66	7	20	0	19	+
NCAPG	0	1	27	26	34	27	5	7	32	31	11	41	12	17	37	10	6	77	+
NCAPH	1	0	52	39	25	17	0	17	26	23	14	54	0	39	19	10	22	212	+
NDC80	0	0	3	6	7	28	0	19	22	28	32	60	24	68	0	30	0	200	+
NEK2	1	1	21	34	32	54	9	28	27	21	10	52	9	39	0	35	15	2	+
NUF2	1	0	65	45	34	95	7	26	56	49	6	84	20	40	28	32	25	96	+
NUSAP1	0	0	120	164	250	315	3	68	145	239	51	222	62	133	137	90	53	121	+
ORC1L	0	1	61	61	84	94	0	21	47	50	31	46	108	50	0	76	29	42	+
PBK	0	0	246	165	93	63	0	75	132	182	93	149	52	126	30	55	19	61	+
PLOD2	2	1	124	489	124	1278	0	413	73	228	52	71	359	422	7	61	18	182	+
POLQ	0	0	12	18	12	32	0	6	5	7	6	19	6	27	19	6	15	2	+
PRKD1	2	2	4	19	57	35	28	21	18	31	33	32	10	24	0	29	1	12	+
PTN	86	88	1107	2319	1027	356	61	2139	2147	2748	2824	1412	431	1324	516	1535	100	426	+
PTPRZ1	58	139	1281	12076	19775	2474	742	3442	11128	2842	13668	5833	3492	16273	2415	3044	912	4067	+
PTTG1	13	10	385	62	125	248	38	140	258	483	251	338	89	134	308	353	37	44	+
Q59GN2_HUMAN	1	1	14	29	20	53	0	53	90	12	14	9	19	10	0	4	33	135	+
RRM2	2	1	494	1154	790	853	0	229	328	659	191	667	284	583	88	233	131	242	+
SAMD9	0	0	0	8	13	9	0	35	19	4	6	17	47	35	8	24	9	2	+
SGOL1	0	1	22	29	16	13	5	5	17	18	7	42	8	19	2	16	63	2	+
SHOX2	0	0	3	7	10	38	0	12	11	33	13	10	20	15	24	3	0	12	+
SMC4	17	6	404	796	1242	3397	17	342	608	658	405	1056	817	445	176	367	1046	387	+
SOX11	0	1	100	21	28	28	61	18	84	241	75	209	21	85	10	41	7	121	+
STC1	1	2	69	41	2	34	0	25	4	96	44	48	112	15	7	27	55	0	+
TACC3	1	2	84	124	79	229	0	23	27	82	15	109	61	54	12	86	4	35	+
TBC1D8B	1	2	23	33	100	41	109	14	19	25	33	18	52	18	12	2	14	0	+
tcag7.929	0	0	5	3	27	3	90	10	8	6	28	7	19	5	14	2	0	0	+
TPPI	4	4	197	102	238	57	12	133	45	21	66	118	60	23	120	37	0	95	+
TGIF1	2	0	24	16	23	15	61	54	44	18	50	89	10	64	106	51	53	28	+
TMEM45A	4	8	0	248	2	667	13	94	52	343	139	46	987	449	277	134	11	678	+
TMSL8	2	1	37	33	0	118	48	8	1	1	113	350	28	100	78	804	0	0	+
TNC	3	9	9	110	61	368	12	148	104	100	200	214	398	155	15	61	24	12	+
TNFAIP6	6	9	10	332	162	132	0	2126	140	51	544	181	569	1039	405	46	536	347	+
TNFRSF18	2	12	51	163	969	287	0	70	125	69	319	640	326	58	176	43	29	135	+
TOP2A	0	0	1650	1514	1792	2866	183	541	1746	2243	1546	3011	767	1918	1477	1273	907	894	+
TPX2	2	1	131	69	25	108	4	53	137	81	51	97	35	22	61	62	47	5	+
TRQAP	0	0	97	50	2	15	5	21	58	55	67	68	54	25	43	44	96	2	+
TSKU	1	2	17	41	2	54	20	62	16	12	14	22	4	25	14	14	32	9	+
TYMS	12	11	448	228	457	832	13	130	232	251	147	483	77	291	87	91	108	282	+
UBE2C	2	0	131	32	14	22	59	25	92	75	38	76	18	11	25	37	57	12	+
VIM	457	1297	22980	21254	19283	25798	1231	15975	21114	12480	11260	20530	12515	4386	4184	14662	8559	18626	+
WRN	1	1	62	28	49	11	4	12	8	21	25	33	28	59	40	28	0	5	+
ZNF700	1	0	4	12	17	28	0	24	8	22	28	19	51	23	0	30	0	158	+
ZNF93	0	0	4	15	14	3	3	6	17	10	10	8	8	11	4	9	0	0	+

* Los números indicados para cada gen corresponden a marcadores SAGE normalizados por millón de marcadores. El número total de marcadores analizados por cada muestra se indica arriba del nombre de cada muestra

† Los genes se consideraron "sobreexpresados" si los valores de expresión del tumor fueron más de diez veces superiores que el valor de la expresión normal más elevada para más de ocho tumores.

‡ Los genes se indican como "extracelulares" utilizando la anotación de los números de Componentes Celulares de Ontología de Genes, relacionados con el compartimento extracelular, membrana plasmática y superficie celular.
Esto incluye GO:0016324, GO:0016327, GO:0016328, GO:0019867, GO:0019897, GO:0019898, GO:0031012, GO:0031232, GO:0031233, GO:0031234, GO:0031362, GO:0044420, GO:0044421, GO:0044459, GO:0046858 y GO:0048196.

Fig. 10

Extracelular
S
N N N

Fig. 10

Fig. 10

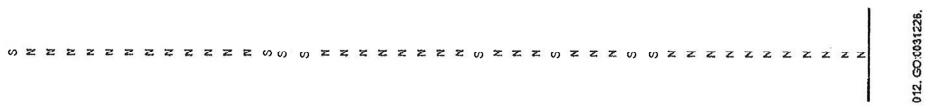


Fig. 10

Tabla S10. Genes extracelulares sobreexpresados en GBM*

	Cerebro normal 1	Cerebro normal 2	Br01X	Br02X	Br05X	Br07X	Br10PT	Br13X	Br14X	Br15X	Br16X	Br17X	Br18X	Br19X	Br20PT	Br23PT	Br25x	Br26X	Br26x	
Numero de marcadores secuenciados	5319813	5374760	3193879	7971688	4585886	4692453	2656151	6017541	2688681	6036214	4952790	6046592	7886282	7884769	2965314	3716505	6256355	9644975		
Número de marcadores secuenciados de alta calidad	3890781	3811603	2996803	3845546	1914626	1803509	2288438	5608236	2560846	5409160	3054466	4109353	3002707	1517919	2586499	3248601	5595470	3311260		
Número de marcadores que coinciden con transcripciones conocidas	2539767	2539721	2210496	2526751	1255822	1124729	1127350	3445010	1330996	3880894	1951184	2856841	1816685	1032974	1776698	1937225	2410107	429345		
Gene	Cerebro normal 1	Cerebro normal 2	Br01X	Br02X	Br05X	Br07X	Br10PT	Br13X	Br14X	Br15X	Br16X	Br17X	Br18X	Br19X	Br20PT	Br23PT	Br25x	Br26X	Sobreexpresado†	Extracelular‡
ANXA1	11	13	76	40	200	626	30	433	449	152	253	254	303	17	41	264	37	389	+	S
CHRNA5	1	0	15	6	9	14	10	1	27	13	7	6	8	15	7	1	10	14	+	S
CRISPLD1	3	2	18	142	0	13	16	269	53	84	103	34	15	44	20	19	60	242	+	S
GALR1	0	0	0	0	82	0	0	3	7	28	43	24	0	65	8	10	0	151	+	S
HMMR	0	0	95	6	38	23	0	34	29	97	38	104	24	28	48	27	0	0	+	S
IGFBP2	19	38	1097	2401	230	142	9	1725	518	1179	145	1087	527	171	409	482	1153	26	+	S
IL1RAP	7	3	90	11	1027	437	37	224	202	115	123	389	287	156	242	33	14	533	+	S
LEPRE1	0	1	9	8	15	25	0	12	3	4	17	11	76	12	0	18	0	0	+	S
MMP16	1	0	66	40	48	9	32	1	15	26	24	71	37	32	18	3	0	2	+	S
PRKD1	2	2	4	19	57	36	28	21	18	31	33	32	10	24	0	29	1	12	+	S
PTN	86	86	1107	2315	1027	558	81	2139	2147	2748	2824	1412	431	1924	516	1536	100	426	+	S
PTPRZ1	58	139	1281	12075	18775	2474	742	3442	11129	2642	13668	5833	3492	16273	2415	3044	912	4067	+	S
STC1	1	2	69	41	2	34	0	25	4	96	44	48	112	15	7	27	65	0	+	S
TFPI	4	4	197	102	238	57	12	183	45	21	65	118	90	23	120	37	0	95	+	S
TNC	3	9	9	110	61	368	12	148	104	100	200	214	398	155	15	61	24	12	+	S
TNFAIP6	0	9	10	332	162	152	0	2126	140	51	544	181	569	1039	405	46	538	347	+	S

* Los números indicados para cada gen corresponden a marcadores SAGE normalizados por millón de marcadores. El número total de marcadores analizados por cada muestra se indica arriba del nombre de cada muestra

† Los genes se consideraron "sobreexpresados" si los valores de expresión del tumor fueron más de diez veces superiores que el valor de la expresión normal más elevada para más de ocho tumores.

‡ Los genes se indican como "extracelulares" utilizando la anotación de los números de Componentes Celulares de Ontología de Genes, relacionados con el compartimento extracelular, membrana plasmática y superficie celular. Esto incluye GO:0016324,GO:0016327,GO:0016328,GO:0019897,GO:0019898,GO:0031012,GO:0031226,GO:0031232,GO:0031233,GO:0031234,GO:0031362,GO:0044420,GO:0044421,GO:0044459,GO:0046858 y GO:0043196.

Fig. 11

Resumen de las características genéticas y clínicas de los tumores cerebrales analizados

Clasificación del tumor	Tumores Analizados	Mediana de la edad	Hombres (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Tumores con mutaciones de la IDH1	Tumores con mutaciones de la IDH2	Porcentaje de tumores con mutaciones de IDH	Mediana de edad de los pacientes con mutaciones de IDH	Mediana de edad de pacientes con IDH de tipo salvaje	Porcentaje de tumores con mutaciones de p53	Porcentaje de tumores con pérdida de 1p y 19q	Porcentaje de tumores con mutaciones de PTEN	Porcentaje de tumores con amplificación de EGFR	Porcentaje de tumores con pérdida de CDK2NA/B
Astrocitoma difuso	31	33	55%	132	25	1	84%	35	10	50%	NA	NA	0%	0%
Astrocitoma anaplásico	61	38	56%	42	41	2	70%	35	47	63%	11%	8%	2%	10%
GBM secundario	13	33	70%	16	11	0	85%	32	62	60%	NA	NA	0%	22%
GBM primario adulto	150	59.5	59%	12	7	NA	5%	32	59	24%	NA	25%	39%	44%
GBM primario pediátrico	15	5	60%	8	0	NA	0%	ND	5	33%	NA	NA	NA	20%
Oligodendroglioma	51	37	63%	135	41	2	84%	37	10	16%	60%	0%	0%	3%
Oligodendroglioma anaplásico	36	45	64%	84	31	3	94%	45	32	10%	84%	0%	0%	14%
Oligoastrocitoma	3	38	67%	ND	3	NA	100%	38	ND	NA	NA	NA	0%	0%
Oligoastrocitoma anaplásico	7	30	57%	ND	7	NA	100%	30	ND	NA	NA	NA	0%	0%
Xantoastrocitoma pleomórfico	7	11	14%	44	1	NA	14%	20	11	NA	NA	NA	0%	NA
Astrocitoma pilocítico	21	5	48%	ND	0	NA	0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Astrocitoma de células gigantes subependimal	2	16	NA	ND	0	NA	0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ependimoma	30	5.5	45%	ND	0	NA	0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Meduloblastoma	55	7	65%	27	0	NA	0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*La edad del paciente se refiere a la edad en la que se obtuvo la muestra de estudio; GBM secundario designa un GBM que se extirpó más de 1 año después de un diagnóstico anterior de un glioma de grado inferior (I-III de la OMS). Abreviaturas: OMS (Organización Mundial de la Salud) H (hombre) NA (no analizado) ND (no determinado debido al tamaño limitado de la muestra y el estado de censura de datos).
De los tumores indicados, seis GBM secundarios y 60 primarios utilizados previamente se describen en Parsons y otros (16). El cambio en el número de copias de EGFR y CDKN2A/B se determinó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (Q-PCR). En la Q-PCR, los niveles de número de copias mayor a 6 o menor de 0,3 se consideraron amplificaciones o pérdidas, respectivamente.

ES 2 755 139 T3

Fig. 12

Evaluación de la frecuencia de las alteraciones genéticas habituales en gliomas con IDH1/2 mutado y de tipo salvaje

Tipo de tumor	Estado de mutación de IDH1/2	Número total de pacientes	TP53 mutada (%)	PTEN mutada (%)	EGFR amplificada (%)	CDK2NA/B eliminada (%)	LOH en 1p/19q (%)
Oligodendroglioma	mut	43	5/24 (21%)	0/20 (0%)	0/43 (0%)	2/40 (5%)	18/23 (78%)
	ts	8	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	0/7 (0%)
	total	51	5/32 (16%)	0/24 (0%)	0/51 (0%)	2/48 (4%)	18/30 (60%)
Oligodendroglioma anaplásico	mut	34	3/30 (10%)	0/28 (0%)	0/33 (0%)	3/33 (9%)	27/30 (90%)
	ts	2	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)
	total	36	3/32 (10%)	0/30 (0%)	0/35 (0%)	5/35 (14%)	27/32 (84%)
Astrocitoma anaplásico	mut	43	24/29 (93%)	1/29 (3%)	0/40 (0%)	0/36 (0%)	0/15 (0%)
	ts	18	2/12 (17%)	2/7 (29%)	1/16 (6%)	5/16 (31%)	1/3 (33%)
	total	61	26/41 (63%)	3/36 (8%)	1/56 (2%)	5/52 (10%)	1/18 (6%)
GBM secundario	mut	11	6/8 (75%)	nd	0/9 (0%)	1/7 (14%)	nd
	ts	2	0/2 (0%)	nd	0/2 (0%)	1/2 (50%)	nd
	total	13	6/10 (60%)	nd	0/11 (0%)	2/9 (22%)	nd
GBM primario	mut	7	6/7 (86%)	0/7 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	nd
	ts	143	30/140 (21%)	19/96 (20%)	28/102 (28%)	33/107 (31%)	nd
	total	150	36/147 (24%)	19/103 (19%)	28/102 (28%)	33/107 (31%)	nd

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 61093739 A
- WO 61110397 A
- WO 61162737 A

Literatura no patente citada en la descripción

- WHO Classifcation of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, 2007
- Pilocytic astrocytoma. **BURGER PC SB ; PAULUS W.** Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer, 2000, 45-51
- **STUPP R ; MASON WP ; VAN DEN BENT MJ et al.** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine,* 2005, vol. 352 (10), 987-96
- **WEN PY ; KESARI S.** Malignant gliomas in adults. *The New England Journal of Medicine,* 2008, vol. 359 (5), 492-507
- **OHGAKI H ; DESSEN P ; JOURDE B et al.** Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Research,* 2004, vol. 64 (19), 6892-9
- **OHGAKI H ; KLEIHUES P.** Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American Journal of Pathology,* 2007, vol. 170 (5), 1445-53
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature,* 04 September 2008
- **LI J ; YEN C ; LIAW D et al.** PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science,* 1997, vol. 275 (5308), 1943-7
- **NIGRO JM ; BAKER SJ ; PREISINGER AC et al.** Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature,* 1989, vol. 342 (6250), 705-8
- **UEKI K ; ONO Y ; HENSON JW ; EFIRD JT ; DEIMLING A ; LOUIS DN.** CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Research,* 1996, vol. 56 (1), 150-3
- **WONG AJ ; BIGNER SH ; BIGNER DD ; KINZLER KW ; HAMILTON SR ; VOGELSTEIN B.** Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1987, vol. 84 (19), 6899-903
- **WONG AJ ; RUPPERT JM ; BIGNER SH et al.** Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1992, vol. 89 (7), 2965-9
- **FURNARI FB ; FENTON T ; BACHOO RM et al.** Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & development,* 2007, vol. 21 (21), 2683-710
- **WEBER RG ; SABEL M ; REIFENBERGER J et al.** Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. *Oncogene,* 1996, vol. 13 (5), 983-94
- **BIGNER SH ; MATTHEWS MR ; RASHEED BK et al.** Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. *The American journal of pathology,* 1999, vol. 155 (2), 375-86
- **PARSONS DW ; JONES S ; ZHANG X et al.** An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science,* 04 September 2008
- **SJOBLOM T ; JONES S ; WOOD LD et al.** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science,* 2006, vol. 314 (5797), 268-74
- **WANG TL ; DIAZ LA, JR. ; ROMANS K et al.** Digital karyotyping identifies thymidylate synthase amplification as a mechanism of resistance to 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 2004, vol. 101 (9), 3089-94

- **REIFENBERGER J ; REIFENBERGER G ; LIU L ; JAMES CD ; WECHSLER W ; COLLINS VP.** Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *The American Journal of Pathology,* 1994, vol. 145 (5), 1175-90
- **XU X ; ZHAO J ; XU Z et al.** Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. *The Journal of Biological Chemistry,* 2004, vol. 279 (32), 33946-57
- **D. N. LOUIS et al.** *Acta Neuropathol,* 2007, vol. 114, 97
- **R. STUPP et al.** *N Engl J Med,* 2005, vol. 352, 987
- **H. SCHERER.** *American Journal of Cancer,* 1940, vol. 40, 159
- **P. KLEIHUES ; H. OHGAKI.** *Neuro Oncol,* 1999, vol. 1, 44
- **H. OHGAKI ; P. KLEIHUES.** *Am J Pathol,* 2007, vol. 170, 1445
- **H. OHGAKI et al.** *Cancer Res,* 2004, vol. 64, 6892
- **I. K. MELLINGHOFF et al.** *N Engl J Med,* 2005, vol. 353, 2012
- **E. A. MAHER et al.** *Cancer Res,* 2006, vol. 66, 11502
- **C. L. TSO et al.** *Cancer Res,* 2006, vol. 66, 159
- **T. SJOBLOM et al.** *Science,* 2006, vol. 314, 268
- **L. D. WOOD et al.** *Science,* 2007, vol. 318, 1108
- *Supporting Online Material for Science,* 26 September 2008, vol. 321 (5897), 1807-1812
- **D. P. CAHILL et al.** *Clin Cancer Res,* 2007, vol. 13, 2038
- **C. HUNTER et al.** *Cancer Res,* 2006, vol. 66, 3987
- **J. M. WINTER ; J. R. BRODY ; S. E. KERN.** *Cancer Biol Ther,* 2006, vol. 5, 360
- **S. JONES et al.** *Proc Natl Acad Sci USA,* 2008, vol. 105, 4283
- **S. JONES.** *Science,* 2008
- **R. KRAUS-RUPPERT ; J. LAISSUE ; H. BURKI ; N. ODARTCHENKO.** *J Comp Neurol,* 1973, vol. 148, 211
- **P. C. NG ; S. HENIKOFF.** *Nucleic Acids Res,* 2003, vol. 31, 3812
- **R. KARCHIN.** *Structural models of mutants identified in glioblastomas,* 2008
- **F. J. STEEMERS et al.** *Nat Methods,* 2006, vol. 3, 31
- **R. J. LEARY.** *Submitted,* 2008
- **P. CAIRNS et al.** *Nat Genet,* 1995, vol. 11, 210
- **J. M. NIGRO et al.** *Nature,* 1989, vol. 342, 705
- **J. LI et al.** *Science,* 1997, vol. 275, 1943
- **K. UEKI et al.** *Cancer Res,* 1996, vol. 56, 150
- **A. J. WONG et al.** *Proc Natl Acad Sci U S A,* 1987, vol. 84, 6899
- **A. J. WONG et al.** *Proc Natl Acad Sci U S A,* 1992, vol. 89, 2965
- **L. FREDERICK ; X. Y. WANG ; G. ELEY ; C. D. JAMES.** *Cancer Res,* 2000, vol. 60, 1383
- **Y. LI et al.** *Cell,* 1992, vol. 69, 275
- **G. THIEL et al.** *Anticancer Res,* 1995, vol. 15, 2495
- **Y. SAMUELS et al.** *Science,* 2004, vol. 304, 554
- **D. K. BRODERICK et al.** *Cancer Res,* 2004, vol. 64, 5048
- **G. L. GALLIA et al.** *Mol Cancer Res,* 2006, vol. 4, 709
- **S. EKINS ; Y. NIKOLSKY ; A. BUGRIM ; E. KIRILLOV ; T. NIKOLSKAYA.** *Methods Mol Biol,* 2007, vol. 356, 319
- **V. E. VELCULESCU ; L. ZHANG ; B. VOGELSTEIN ; K. W. KINZLER.** *Science,* 1995, vol. 270, 484
- **M. SULTAN et al.** *Science,* 2008
- **R. LISTER et al.** *Cell,* 2008, vol. 133, 523
- **A. MORTAZAVI ; B. A. WILLIAMS ; K. MCCUE ; L. SCHAEFFER ; B. WOLD.** *Nat Methods,* 2008, vol. 5, 621
- **R. MORIN et al.** *Biotechniques,* 2008, vol. 45, 81
- **B. V. GEISBRECHT ; S. J. GOULD.** *J Biol Chem,* 1999, vol. 274, 30527
- **X. XU et al.** *J Biol Chem,* 2004, vol. 279, 33946
- **S. M. LEE et al.** *Free Radic Biol Med,* 2002, vol. 32, 1185
- **S. Y. KIM et al.** *Mol Cell Biochem,* 2007, vol. 302, 27
- **A. NEKRUTENKO ; D. M. HILLIS ; J. C. PATTON ; R. D. BRADLEY ; R. J. BAKER.** *Mol Biol Evol,* 1998, vol. 15, 1674
- **G. T. JENNINGS ; K. I. MINARD ; L. MCALISTER-HENN.** *Biochemistry,* 1997, vol. 36, 13743
- **D. CHRISTIANSON ; R. ALEXANDER.** *J Am Chem Soc,* 1989, vol. 111, 6412
- **C. LUYKEN et al.** *Cancer,* 2004, vol. 101, 146
- **I. S. KIL ; S. Y. KIM ; S. J. LEE ; J. W. PARK.** *Free Radic Biol Med,* 2007, vol. 43, 1197
- *Science,* 26 September 2008, vol. 321 (5897), 1807-1812
- **D. N. LOUIS et al.** *Acta Neuropathol,* 2007, vol. 114 (97

- *Supporting Online Material Science,* 26 September 2008, vol. 321 (5897), 1807-1812
- **R KRAUS-RUPPERT ; J. LAISSUE ; H. BURKI ; N. ODARTCHENKO.** *J Comp Neurol,* 1973, vol. 148, 211
- **R KARCHIN.** *Structural models of mutants identified in glioblastomas,* 2008, http://karchinlab.org/Mutants/CAN-genes/brain/GBM.html
- **R J. LEARY.** *Submitted,* 2008
- **A. J. WONG et al.** *Proc Natl Acad Sci USA,* 1987, vol. 84, 6899
- **A. J. WONG et al.** *Proc Natl Acad Sci USA,* 1992, vol. 89, 2965
- **S. Y. KIM et al.** *Mol Cell Biochem,* 2007, vol. 302 (27
- **R. J. LEARY et al.** *Submitted,* 2008
- **B. EFRON ; R. TIBSHIRANI.** *Genet Epidemiol,* 2002, vol. 23, 70
- **G. PARMIGIANI et al.** Statistical Methods for the Analysis of Cancer Genome Sequencing Data. Johns Hopkins University, 2006
- **G. PARMIGIANI et al.** Genomics in press. 2008
- **M. A. THOMAS ; A. E. TAUB.** *Journal of Statistical Computation and Simulation,* 1982, vol. 14, 125
- **G. K. SMYTH.** Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor. Springer, 2005, 397-420
- **Y. BENJAMINI ; Y. HOCHBERG.** *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological),* 1995, vol. 57, 289-300
- **L. BREIMAN.** *Machine Learning,* 2001, vol. 5
- **C. H. WU et al.** *Nucleic Acids Res,* 2006, vol. 34, D187
- **R. KARCHIN et al.** *Bioinformatics,* 2005, vol. 21, 2814
- **A. SALI ; T. L. BLUNDELL.** *Journal of Molecular Biology,* 1993, vol. 234, 779
- **G. D. ROSE ; A. R. GESELOWITZ ; G. J. LESSER ; R. H. LEE ; M. H. ZEHFUS.** *Science,* 1985, vol. 229, 834
- **A. C. STUART ; V. A. ILYIN ; A. SALI.** *Bioinformatics,* 2002, vol. 18, 200
- **F. P. DAVIS ; A. SALI.** *Bioinformatics,* 2005, vol. 21, 1901
- **E. F. PETTERSEN et al.** *J Comput Chem,* 2004, vol. 25, 1605
- **A. A. ZAMYATNIN.** *Prog Biophys Mol Biol,* 1972, vol. 107
- **D. M. ENGELMAN ; T. A. STEITZ ; A. GOLDMAN.** *Annu Rev Biophys Biophys Chem,* 1986, vol. 15, 321
- **K. KARPLUS et al.** *Proteins Suppl,* 2001, vol. 5, 86
- **S. KULLBACK.** Information theory and statistics. Wiley, 1959
- **A. SCHNEIDER ; C. DESSIMOZ ; G. H. GONNET.** *Bioinformatics,* 2007, vol. 23, 2180
- **NOTREDAME ; D. G. HIGGINS ; J. HERINGA.** *J Mol Biol,* 2000, vol. 302, 205
- **R. GRANTHAM.** *Science,* 1974, vol. 185, 862
- **G. WANG ; R. L. DUNBRACK, JR.** *Bioinformatics,* 2003, vol. 19, 1589
- **J. SCHYMKOWITZ et al.** *Nucleic Acids Res,* 2005, vol. 33, W382
- **D. K. SMITH ; P. RADIVOJAC ; Z. OBRADOVIC ; A. K. DUNKER ; G. ZHU.** *Protein Sci,* 2003, vol. 12, 1060
- **L. Y. YAMPOLSKY ; A. STOLTZFUS.** *Pac Symp Biocomput,* 2005, 433
- **R. M. SCHWARTZ ; M. O. DAYHOFF.** *Science,* 1978, vol. 199, 395
- **S. HENIKOFF ; J. G. HENIKOFF.** *Proc Natl Acad Sci U S A,* 1992, vol. 89, 10915
- **S. MIYAZAWA ; JERNIGAN, R. L.** *Macromolecules,* 1985, vol. 534
- **P. D. STENSON et al.** *Hum Mutat,* 2003, vol. 21, 577
- **M. S. VENKATARAJAN ; BRAUN, W.** *Journal of Molecular Modeling,* 2001, 445