

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 894**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2016** **E 21201628 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024** **EP 3977996**

54 Título: **Tratamiento del síndrome de tourette**

30 Prioridad:

08.09.2015 US 201562215628 P

08.09.2015 US 201562215633 P

08.09.2015 US 201562215636 P

08.09.2015 US 201562215673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2024

73 Titular/es:

THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA
(100.0%)

3401 Civic Center Boulevard
Philadelphia, PA 19104, US

72 Inventor/es:

HAKONARSON, HAKON y
KAO, CHARLLY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 980 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del síndrome de tourette

5 Campo

Esta solicitud se refiere al tratamiento del síndrome de Tourette con los activadores no selectivos de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) y al diagnóstico y tratamiento del síndrome de Tourette en sujetos que tienen alteraciones genéticas, tales como variaciones en el número de copias (CNV), en uno o más genes de la red de mGluR.

Antecedentes

El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neurológico que está caracterizado por tics, que son vocalizaciones involuntarias o movimientos repetitivos y sin ninguna finalidad. Se estima que hasta 200 000 estadounidenses padecen la forma más grave del ST y hasta 100 estadounidenses presentan síntomas del ST más leves y menos complejos que pueden incluir tics motores o vocales crónicos, véase el Manual de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses sobre el síndrome de Tourette (2012). Se estima que la prevalencia del ST es del 0,3 % en los niños estadounidenses de 6 a 17 años, aunque hay sugerencias de que esto puede ser una subestimación de su prevalencia, véase el documento Cohen S y col. Neurosci Biobehav Rev. 37 (6): 997-1007 (2013).

La aparición de los síntomas del ST suele ser entre los 3 y los 9 años de edad, con aproximadamente entre 3 y 4 veces más hombres afectados que mujeres. Para muchos pacientes, el ST es una enfermedad crónica, de por vida, con un máximo de los síntomas en la adolescencia. Los tics simples del ST pueden incluir parpadeo, sacudidas de la cabeza o gruñidos repetitivos, mientras que los tics complejos implican a varios grupos de músculos y pueden incluir saltos, torsiones o vocalización de palabras o frases. Los tics pueden ser incapacitantes, tales como los que implican golpearse a uno mismo, maldecir o repetir las palabras o frases de los demás. Se estima que entre el 10 % y el 15 % de los pacientes con ST tienen un curso progresivo o incapacitante de la enfermedad que se prolonga hasta la edad adulta, véase el Manual de los NIH sobre el síndrome de Tourette (2012).

Además de los tics, los pacientes con ST a menudo presentan otros síntomas neuroconductuales tales como hiperactividad e impulsividad (tal como trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH]), dificultades con la lectura y las tareas escolares, pensamientos obsesivo-compulsivos y conductas repetitivas. Se ha estimado que el 90 % de los pacientes con ST padecen trastornos neuropsiquiátricos comórbidos, los más frecuentes son el TDAH y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (Cohen 2013).

Las personas afectadas tanto por ST como por TDAH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir deficiencias académicas y sociales.

El diagnóstico de ST se puede basar en los antecedentes del paciente y en la presencia de tics durante un periodo de tiempo prolongado. En niños y adolescentes, se puede utilizar la escala de gravedad global de los tics de Yale como una escala de valoración de la gravedad clínica de los tics, que evalúa el número, la frecuencia, la intensidad, la complejidad y la interferencia de los tics motores y vocales, véase el documento Storch y col., Psychol. Assessment. 17(4):486-491. Debido a la alta incidencia del TOC en pacientes con ST, se puede utilizar la escala Yale-Brown para el trastorno obsesivo-compulsivo en niños para evaluar la gravedad de los síntomas obsesivo-compulsivos en niños y adolescentes con ST, véase el documento Scahill y col., J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 36(6):844-852 (1997).

Actualmente no existe ningún medicamento que sea útil para todos los pacientes con ST. Aunque los neurolépticos (es decir, los antipsicóticos) han sido efectivos para el tratamiento de los tics en algunos pacientes, estos medicamentos están asociados a efectos secundarios importantes, y estos medicamentos no eliminan por completo los síntomas de los tics. Además, el tratamiento de los trastornos neuroconductuales asociados al ST, tales como el TDAH, puede ser complicado, ya que algunos medicamentos utilizados para tratar el TDAH están contraindicados en pacientes con ST (véase la información de prescripción del ritalín) (2013). Por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos para tratar el espectro de síntomas del ST, que incluyen los tics y los trastornos neuroconductuales. El documento US 2013/143867 divulga el uso de acamprosato en trastornos neuropsiquiátricos como el ST.

Resumen

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Las referencias a métodos de tratamiento

en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. Cualquier referencia al método de diagnóstico o cribado de un sujeto debe interpretarse como diagnóstico o cribado de un sujeto a tratar según la reivindicación 1. Según la descripción,

5 los inventores han estudiado los genotipos de más de 90 pacientes diagnosticados con síndrome de Tourette (ST) y han encontrado que estos pacientes poseen alteraciones genéticas en uno o más genes de la red de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) con una frecuencia significativamente mayor que los

10 pacientes de control históricos. La frecuencia de las alteraciones genéticas en los genes de la red de mGluR fue sustancialmente mayor en esta población con ST que en las poblaciones de control que no presentaban otros trastornos neuropsicológicos.

Por tanto, en esta invención se proporcionan procedimientos para tratar el ST en un sujeto que comprenden administrar el activador no selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) fasoracetam a un

15 sujeto en una dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y en donde la dosis se administra una, dos o tres veces al día, tratando de ese modo el ST. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR, tal como una variación en el número de copias (CNV). En algunas realizaciones, el sujeto que se va a tratar ha sido diagnosticado con ST mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para diagnosticar el ST, lo que incluye el cumplimiento de los criterios del Manual

20 Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V) para un diagnóstico del síndrome de Tourette. En algunas realizaciones, se hace un diagnóstico de ST cuando se descubre que el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR. En algunas realizaciones, se hace un diagnóstico de ST cuando se descubre que el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR y cuando el sujeto tiene al menos un síntoma de ST, lo que incluye, pero no se limita a, un tic motor, un tic vocal, un tic motor y vocal.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para tratar el ST que comprenden administrar el activador no selectivo de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) fasoracetam a un sujeto en una

25 dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y en el que la dosis se administra una, dos o tres veces al día que tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR, tal como una CNV, tratando de ese modo el ST. En algunas realizaciones, en las que el sujeto tiene una CNV en un gen de la red de mGluR, la CNV es una duplicación o una eliminación.

En algunas realizaciones la presente invención comprende un procedimiento para tratar a un sujeto que tiene un motor y/o un tic vocal que comprende administrar el activador no selectivo de los receptores metabotrópicos

35 de glutamato (mGluR) fasoracetam, en una dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y en el que la dosis se administra una, dos o tres veces al día, tratando de ese modo el ST. En algunas realizaciones, el sujeto también tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR.

También se proporcionan procedimientos para tratar el ST en un sujeto que comprenden obtener resultados de un cribado genético que determina si un sujeto tiene una alteración genética en un gen de la red de mGluR

40 y, si los resultados indican que el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR, tratar al sujeto administrando una cantidad efectiva de un activador no selectivo de los mGluR.

El activador no selectivo de los mGluR es fasoracetam, tal como fasoracetam monohidratado (NS-105 o NFC-1). Fasoracetam se administra a una dosis de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg o

45 400 mg, donde la dosis se administra una, dos o tres veces al día. Fasoracetam se administra a una dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y se administra una, dos o tres veces al día. En algunas realizaciones, el fasoracetam se administra a una dosis de 200-400 mg, tal como 200 mg, 300 mg o 400 mg, y se administra dos veces al día.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende analizar los resultados de un cribado para determinar si el sujeto tiene una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR. En algunas realizaciones de los procedimientos anteriores, el sujeto tiene una CNV en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o

50 10 genes de la red de mGluR. En algunas realizaciones, una CNV en un gen de la red de mGluR se determina obteniendo una muestra que comprende ácido nucleico del sujeto y sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 1. En algunas realizaciones, una CNV en un gen de la red de mGluR se determina obteniendo una muestra que comprende ácido nucleico del sujeto y sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las

55 CNV en al menos 50, al menos 100, al menos 150, al menos 175, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 2. En algunas realizaciones, una CNV en un gen de la red de mGluR se determina obteniendo una muestra de ácido nucleico del sujeto y sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 50, al menos 100, al menos 200, al menos 300, al menos 400, al menos 500, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 3. En algunas realizaciones, la pantalla no evalúa las CNV en uno o más de GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 o GRM8. En ciertas realizaciones, el sujeto no tiene una CNV en uno o

60 más de GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 o GRM8.

En algunas realizaciones de los procedimientos anteriores, el ST consiste en uno o más de un trastorno de tics motores persistentes (crónicos), un trastorno de tics vocales persistentes (crónicos) o un trastorno de tics transitorios. En algunas realizaciones, los procedimientos reducen la frecuencia y/o la gravedad de los tics en el sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos reducen otros síntomas conductuales, tales como la falta de atención, la hiperactividad y/o la impulsividad. En algunas realizaciones, los procedimientos también comprenden evaluar síntomas tales como la frecuencia, el tipo (por ejemplo, verbales o motores) y/o la intensidad de los tics en el sujeto, así como la falta de atención, la hiperactividad y/o la impulsividad, durante o después de la administración, por ejemplo, para determinar si uno o más de esos síntomas se han reducido en el sujeto. En algunos procedimientos, dicha evaluación se puede realizar en base a la escala Yale-Brown para el trastorno compulsivo en niños y/o la escala de valoración clínica del síndrome de Tourette. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además obtener una impresión clínica general de la gravedad o la mejora del sujeto durante o después de la administración. En algunas realizaciones, los procedimientos pueden mejorar las puntuaciones de mejora clínica global (CGI) en el sujeto.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico o adolescente, tal como entre las edades de 5 y 17, 5 y 8, 8 y 17, 8 y 12, 12 y 18, 13 y 18, o 12 y 17 años. En otras realizaciones, el sujeto es un adulto.

En algunas realizaciones de los procedimientos anteriores, fasoracetam se administra en combinación con otro tratamiento farmacéutico, tal como un antipsicótico, o no farmacéutico. El tratamiento no farmacéutico puede comprender la estimulación cerebral, tal como la estimulación del nervio vago, la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la terapia de convulsiones magnéticas o la estimulación cerebral profunda.

En algunas realizaciones, los síntomas de tics en el sujeto con ST, tales como la frecuencia de los tics o el grado de movimiento para los tics basados en el movimiento o la intensidad de los tics basados en el lenguaje, se reducen en el sujeto. En algunas realizaciones, los síntomas de falta de atención, hiperactividad y/o impulsividad se reducen en el sujeto.

También se proporcionan en esta invención procedimientos para diagnosticar el ST en un sujeto que comprenden aislar una muestra que comprende ácido nucleico de un sujeto, analizar la muestra para detectar la presencia o ausencia de una alteración genética en al menos uno de los genes de la red de mGluR y diagnosticar el ST si el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR. También se proporcionan procedimientos para diagnosticar el ST en un sujeto que comprenden aislar una muestra que comprende ácido nucleico de un sujeto, aislar el ácido nucleico de la muestra, analizar el ácido nucleico para detectar la presencia o ausencia de una alteración genética en al menos uno de los genes de la red de mGluR y diagnosticar el ST si el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR. Asimismo, se proporcionan procedimientos para identificar a un sujeto que tiene ST que comprenden obtener una muestra de un paciente, opcionalmente aislar el ácido nucleico de la muestra, opcionalmente amplificar el ácido nucleico y analizar el ácido nucleico de la muestra para detectar la presencia o ausencia de una alteración genética, tal como una CNV, en al menos un gen de la red de mGluR, donde se identifica al sujeto que tiene ST si se detecta al menos una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR. Adicionalmente, la descripción proporciona procedimientos para diagnosticar el ST en un sujeto que comprenden analizar la información genética sobre uno o más genes de la red de mGluR, comparar la información del sujeto con un sujeto de control que no tiene ST y diagnosticar el ST si la información genética sugiere que el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR.

En cualquiera de los procedimientos anteriores, el análisis para detectar la presencia o ausencia de al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR puede comprender tecnologías de micromatrices, secuenciación del genoma completo, secuenciación del exoma, secuenciación dirigida, FISH, hibridación genómica comparativa, cartografía genómica u otros procedimientos que utilizan tecnologías de secuenciación de nueva generación, secuenciación de Sanger, PCR o TaqMan.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene CNV en uno, dos o más genes de la red de mGluR. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden detectar las CNV en los genes de la red de mGluR sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 genes de la red de mGluR. En algunas realizaciones, las CNV en los genes de la red de mGluR se determinan sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 1. En algunas realizaciones, las CNV en los genes de la red de mGluR se determinan sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 50, al menos 100, al menos 150, al menos 175, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 2. En algunas realizaciones, las CNV en los genes de la red de mGluR se determinan sometiendo la muestra a un cribado que evalúa las CNV en al menos 50, al menos 100, al menos 200, al menos 300, al menos 400, al menos 500, o en todos los genes de la red de mGluR de nivel 3.

En algunas realizaciones de los procedimientos anteriores, el ST es uno o más de un trastorno de tics motores persistentes (crónicos), un trastorno de tics vocales persistentes (crónicos) o un trastorno de tics transitorios. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico o adolescente, tal como un sujeto entre las edades

de 5 y 17, 5 y 8, 8 y 17, 8 y 12, 12 y 18, 13 y 18, o 12 y 17 años. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto adulto.

- 5 En algunas realizaciones, el procedimiento de cribado para determinar la presencia o ausencia de al menos una alteración genética en los genes de la red de mGluR comprende tecnologías de micromatrices, secuenciación del genoma completo, secuenciación del exoma, secuenciación dirigida, FISH, hibridación genómica comparativa, cartografía genómica u otros procedimientos que utilizan tecnologías de secuenciación de nueva generación, secuenciación de Sanger, PCR o TaqMan.
- 10 En algunas realizaciones, no se evalúa al sujeto para detectar alteraciones genéticas o CNV en uno o más de GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 y GRM8. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene CNV en uno o más de GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 y GRM8. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene CNV en ninguno de GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 y GRM8.
- 15 En cualquiera de los procedimientos y las realizaciones descritos en los párrafos anteriores de este resumen, el sujeto puede tener ST, así como una o más afecciones comórbidas, tales como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno negativista desafiante (TND), un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, dermatilomanía, un trastorno del desarrollo, un trastorno comórbido del movimiento o depresión. En otros casos, el sujeto no tiene uno o más de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, una fobia, autismo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia o depresión. En otros casos, el sujeto no tiene ninguno de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, una fobia, autismo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, dermatilomanía, un trastorno del desarrollo, un trastorno comórbido del movimiento o depresión.
- 20
- 25

En una realización, se proporciona un procedimiento para diagnosticar un trastorno asociado a los mGluR, donde se diagnostica un trastorno asociado a los mGluR a un sujeto si se detecta al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR.

30

Otros objetivos y ventajas adicionales se expondrán en parte en la descripción siguiente, y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción, o se podrán aprender mediante la práctica. Los objetivos y las ventajas se comprenderán y lograrán mediante los elementos y las combinaciones señaladas particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

35

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son meramente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de las reivindicaciones.

- 40 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en esta memoria descriptiva y forman parte de la misma, ilustran una o varias realizaciones y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios descritos en esta invención.

Breve descripción de los dibujos

- 45 La **figura 1** muestra los genes de la red de mGluR incluidos en el conjunto de genes de nivel 1. Estos genes tienen 2 grados de interacción proteína-proteína con los genes de los mGluR (GRM1-8) en base a Cytoscape Human Interactome, que es un software para integrar las redes de interacción biomolecular con datos de alto rendimiento (como se describe en el documento Shannon P (2003) Genome Research 13:2498-2504). El conjunto de genes de nivel 1 incluye 76 genes. La posición exacta de cada gen en el nivel 1 se enumera tanto en la versión 18 del genoma humano (hg18) como en la versión 19 del genoma humano (hg19). Además, se enumera la posición exacta del gen más 500 kilobases (es decir, el intervalo de 500 kilobases antes y 500 kilobases después del gen de interés) para la versión hg19. También se enumera el polimorfismo de un solo nucleótido inicial (StartSNP) (es decir, el SNP situado 500 kilobases antes del gen de interés) y el EndSNP (es decir, el SNP situado 500 kilobases después del gen de interés). Los genes de los propios mGluR se indican como "GRM". Las regiones ampliadas (es decir, 500kg arriba y abajo de la corriente) suelen albergar elementos reguladores y, si se ven afectadas por una CNV, pueden tener el mismo impacto sobre la expresión génica y actuar como una CNV que reside en la propia secuencia génica.
- 50
- 55
- La **figura 2** muestra los genes de la red de mGluR incluidos en el conjunto de genes de nivel 2. Estos genes tienen 2 grados de interacción proteína-proteína con los genes de los mGluR (GRM1-8) en base al software Cytoscape Human Interactome, pero excluyen los genes del nivel 1. El conjunto de genes del nivel 2 incluye 197 genes. La posición exacta de cada gen en el nivel 2 se enumera tanto en la versión 18 del genoma humano (hg18) como en la versión 19 del genoma humano (hg19). Además, se enumera la posición exacta del gen más 500 kilobases (es decir, el intervalo de 500 kilobases antes y 500 kilobases después del gen de interés) para la versión hg19. También se enumera el polimorfismo de un solo nucleótido inicial (StartSNP) (es decir, el SNP situado 500 kilobases antes del gen de interés) y el EndSNP (es decir, el SNP situado 500 kilobases
- 60
- 65

después del gen de interés) en la versión hg19.

La **figura 3** muestra los genes del conjunto de genes de nivel 3. Se incluyen los genes con consulta recíproca de los genes con 2 grados de interacción proteína con los genes de los mGluR en base al software Cytoscape Human Interactome. Los genes contenidos en los niveles 1 y 2 están excluidos del nivel 3. El conjunto de genes de nivel 3 incluye 599 genes. La posición exacta de cada gen en el nivel 3 se enumera tanto en la versión 18 del genoma humano (hg18) como en la versión 19 del genoma humano (hg19). Además, se enumera la posición exacta del gen más 500 kilobases (es decir, el intervalo de 500 kilobases antes y 500 kilobases después del gen de interés) para la versión hg19. También se enumera el StartSNP (es decir, el SNP situado 500 kilobases antes del gen de interés) y el EndSNP (es decir, el SNP situado 500 kilobases después del gen de interés) en hg19.

La **figura 4** muestra el número de identificaciones de variaciones en el número de copias (CNV) que contienen un gen de la red de mGluR en las muestras de los 95 pacientes con ST que fueron completamente genotipificados. Tenga en cuenta que algunos pacientes tenían más de una identificación de CNV que contenían un gen de la red de mGluR.

La **figura 5** muestra el porcentaje de pacientes con ST completamente genotipificados que tenían una CNV en los conjuntos de genes de la red de mGluR de nivel 1, nivel 1 + 2 o nivel 1 + 2 + 3.

Descripción de las realizaciones

I. Definiciones

Además de las definiciones incluidas en esta subsección, se intercalan definiciones adicionales de términos a lo largo del texto.

En esta invención, “un” o “uno/a” significa “al menos uno/a” o “uno/a o más”, etc., a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. El término “o” significa “y/o”, a menos que se indique de otro modo. Sin embargo, en el caso de una reivindicación dependiente múltiple, la utilización del término “o” se refiere a más de una reivindicación anterior solo en la alternativa.

Un “mGluR”, o receptor metabotrópico de glutamato, se refiere a uno de los ocho receptores de glutamato expresados en el tejido neural, denominados mGluR1, mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR5, mGluR6, mGluR7 y mGluR8. Sus genes se abrevian como GRM1 a GRM8. Las proteínas mGluR son receptores acoplados a proteínas G. Habitualmente se clasifican en tres subgrupos, los receptores del grupo I, que incluyen el mGluR1 y el mGluR5, se clasifican como receptores excitadores lentos. El grupo II incluye el mGluR2 y el mGluR3. El grupo III incluye el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8. Los grupos II y III se clasifican como receptores inhibidores lentos. Los mGluR se distinguen de los GluR ionotrópicos, o iGluR, que son receptores de glutamato asociados a canales iónicos y se clasifican como receptores excitadores rápidos.

Un “gen de la red de mGluR”, para los fines de esta invención, no solo comprende los genes de mGluR GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM6, GRM7 y GRM8, sino también cada uno de los demás genes enumerados en esta invención en las figuras 1-3, así como las regiones de ADN que regulan los genes enumerados en las figuras 1-3. Además, las “proteínas de la red de mGluR” son las proteínas codificadas por los genes de la red de mGluR.

Los genes de la red de mGluR se agrupan en tres subconjuntos: nivel 1, nivel 2 y nivel 3 (véanse las figuras 1-3). Los genes de la red de mGluR de nivel 1, que se muestran en la figura 1, comprenden 76 genes, que incluyen algunos de los propios genes GRM, así como varios otros genes. Los genes de la red de mGluR de nivel 2, mostrados en la figura 2, comprenden 197 genes y excluyen los genes de nivel 1.

Los niveles 1 y 2 están incluidos de forma conjunta en la “red primaria de mGluR”. La “red primaria” de genes de mGluR también incluye los genes 4-Sep, LOC642393 y LOC653098, para un total de 276 genes. Actualmente existen dificultades técnicas para evaluar los genes 4-Sep, LOC642393 y LOC653098. Por tanto, no están incluidos en los genes de los niveles 1 y 2, aunque sí están incluidos en la red primaria de genes de la presente invención. Los genes de nivel 1 y nivel 2 difieren en que las alteraciones en los genes de nivel 1 se han documentado en estudios previos de genotipificación de sujetos que padecen trastornos mentales.

Los genes de la red de mGluR de nivel 3, mostrados en la figura 3, comprenden 599 genes que se encuentran en la parte distal de la red de mGluR en base al interactoma humano fusionado proporcionado por el software Cytoscape (Shannon P y col. (2003) Genome Research 13:2498-2504) y excluyen los genes de nivel 1 y nivel 2. Los genes de nivel 3 forman, por tanto, parte de la “red distal de mGluR”. Además de los genes de nivel 3, los genes LOC285147, LOC147004 y LOC93444 están incluidos en la “red distal de mGluR”, aunque no se evaluaron en el presente estudio y no se incluyen en el nivel 3 debido a dificultades técnicas para evaluar las alteraciones genéticas en estos genes.

Una "alteración genética", como se emplea en esta invención, significa cualquier alteración en el ADN de un gen o en el ADN que regula un gen. Una alteración genética puede, por ejemplo, dar como resultado un producto génico que está modificado funcionalmente en comparación con un producto génico producido a partir de un ADN no alterado. Una modificación funcional puede consistir en niveles de expresión diferentes (aumento de la regulación o disminución de la regulación) o en la pérdida o la modificación de una o más actividades biológicas, por ejemplo. Una alteración genética incluye, sin limitación, variaciones en el número de copias (CNV), variantes de un solo nucleótido (SNV), también denominadas en esta invención polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), mutaciones por desplazamiento del marco de lectura o cualquier otra sustitución, inserción y eliminación o duplicación de pares de bases.

Una "variación en el número de copias", o "CNV", es una duplicación o una eliminación de un segmento de ADN que abarca un gen, genes, un segmento de un gen o una región de ADN que regula un gen, en comparación con un genoma de referencia. En algunas realizaciones, una CNV se determina en base a la variación con respecto a un estado diploide normal. En algunas realizaciones, una CNV representa un cambio en el número de copias que implica un fragmento de ADN que tiene 1 kilobase (kb) o más. Las CNV descritas en esta invención no incluyen las variantes que surgen de la inserción/eliminación de elementos genéticos transponibles (por ejemplo, repeticiones de sitios de restricción KpnI de 6 kb). Por lo tanto, el término CNV abarca términos tales como variantes del número de copias a gran escala (LCV; lafrate y col. 2004), polimorfismos del número de copias (CNP; Sebat y col. 2004) y variantes de tamaño intermedio (ISV; Tuzun y col. 2005).), pero no inserciones de retrotransposones.

Una "eliminación en la CNV" o "CNV de eliminación", o términos similares, se refieren a una CNV en la que se elimina un gen, un segmento de ADN que regula un gen o un segmento génico. Una "duplicación en la CNV" o "CNV de duplicación", o términos similares, se refieren a una CNV en la que un gen, un segmento de ADN que regula un gen o un segmento génico está presente en al menos dos, y posiblemente más de dos, copias en comparación con la única copia encontrada en un genoma normal de referencia.

Una "muestra" se refiere a una muestra de un sujeto que puede analizarse, por ejemplo, para determinar la presencia de una CNV en una o más proteínas de la red de mGluR, como se describe en esta invención. La muestra puede comprender células y puede comprender líquidos corporales, tales como sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, lágrimas, líquido pleural y similares.

El síndrome de Tourette se describe en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5 2013) como un trastorno caracterizado por la presencia de múltiples tics motores y uno o más tics vocales con síntomas que han persistido durante más de un año. Los tics son movimientos motores o vocalizaciones repentinos, rápidos, recurrentes y no rítmicos. Habitualmente, los síntomas se presentan antes de los 18 años. El término "síndrome de Tourette", como se emplea en esta invención, incluye cada uno de: "trastorno de tics motores persistentes (crónicos)", "trastorno de tics vocales persistentes (crónicos)", "trastorno de tics transitorios" y "trastorno de tics". Un paciente con síndrome de Tourette puede tener síntomas de tics motores y vocales que han estado presentes durante al menos un año. Un paciente con un "trastorno de tics", sin embargo, puede tener sólo tics motores o solo tics vocales. Un paciente con un "trastorno de tics motores persistentes (crónicos)" puede tener sólo tics motores. Un paciente con un "trastorno de tics vocales persistentes (crónicos)" puede tener sólo tics vocales. Un paciente con un "trastorno de tics transitorios" puede tener síntomas durante menos de un año.

Los pacientes con ST también pueden presentar falta de atención, hiperactividad, ansiedad, alteraciones del estado de ánimo y alteraciones del sueño. Actualmente, el ST se puede diagnosticar utilizando una o más escalas de valoración, tales como la escala de gravedad global de los tics de Yale, como se describe en Storch 2005.

Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente para referirse a un ser humano.

Los términos "sujeto pediátrico" o "paciente pediátrico" se utilizan indistintamente para referirse a un ser humano menor de 18 años. Un "paciente adulto" o "sujeto adulto" se refiere a un ser humano de 18 años de edad o mayor. Un "paciente adolescente" o "sujeto adolescente" es un sujeto habitualmente de edad entre 12 y 18 años, tal como ente 12 y 17 o entre 13 y 18, años de edad.

II. Procedimientos para diagnosticar el síndrome de Tourette para identificar sujetos a tratar

En algunas realizaciones de la invención comprenden un procedimiento para diagnosticar el ST en un sujeto que comprende analizar la información genética del sujeto para determinar si el sujeto tiene una variación genética en al menos un gen de la red de mGluR y diagnosticar que el sujeto tiene ST si se encuentra una variación genética. En algunas realizaciones, el sujeto tiene ST, pero no tiene TDAH, trastorno negativista desafiante (TND), un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, una fobia, autismo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dificultad para controlar la ira, síntomas

de comportamiento problemático, dermatilomanía, otro trastorno del movimiento, un trastorno del desarrollo o depresión. En algunas realizaciones, el sujeto tiene ST y también uno o más de TDAH, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, una fobia, autismo, un trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, dermatilomanía, otro trastorno del movimiento, un trastorno del desarrollo y depresión. En algunas realizaciones, el sujeto tiene ST y TDAH.

Los "trastornos del desarrollo", en esta invención, incluyen, por ejemplo, los clasificados en la Clasificación Internacional de Enfermedades 9^a edición (Organización Mundial de la Salud) con los códigos 299.80, 299.90, 315.2, 315.39, 315.4, 315.5, 315.8 y 315.9, y pueden afectar a conductas tales como el aprendizaje, la coordinación y el habla. La "dermatilomanía" también se denomina trastorno de rascarse y pellizcarse la piel o escoriación, y es un trastorno que implica rascarse y pellizcarse la piel en exceso hasta el punto de causar una lesión, e incluye rascarse y pellizcarse la piel normal, así como defectos cutáneos reales o imaginarios tales como lunares, pecas o acné.

En una realización, el ST se diagnostica si se detecta al menos una CNV, una SNV, una mutación por desplazamiento del marco de lectura o cualquier otra sustitución, inserción, eliminación o duplicación de pares de bases en un gen de la red de mGluR. En otras realizaciones, el ST se diagnostica si se detecta al menos una CNV, una SNV, una mutación por desplazamiento del marco de lectura o cualquier otra sustitución, inserción, eliminación o duplicación de pares de bases en un gen de la red de mGluR de nivel 1. En otra realización, el ST se diagnostica si se detecta al menos una CNV, una SNV, una mutación por desplazamiento del marco de lectura o cualquier otra sustitución, inserción, eliminación o duplicación de pares de bases en un gen de la red de mGluR de nivel 2. En otra realización, el ST se diagnostica si se detecta al menos una CNV, una SNV, una mutación por desplazamiento del marco de lectura o cualquier otra sustitución, inserción, eliminación o duplicación de pares de bases en un gen de la red de mGluR de nivel 3.

Un diagnóstico de ST se puede basar en, o confirmar al, encontrar una alteración genética en un gen de la red de mGluR de nivel 1, nivel 2 y/o nivel 3. La alteración genética puede ser una NVC. La CNV puede ser una duplicación o una eliminación de una región de ADN que contiene parte o la totalidad del ADN que codifica y controla/regula un gen de la red de mGluR. En otra realización el diagnóstico de ST se hace en un paciente que no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión. En algunas realizaciones el diagnóstico de ST se hace en un paciente que tiene ST, así como uno o más de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia y depresión.

En algunas realizaciones el diagnóstico de ST se basa en el hallazgo de que el número de copias de un gen de la red de mGluR se desvía del estado diploide normal. En algunas realizaciones de la presente descripción, el diagnóstico o la confirmación del diagnóstico de ST se basa en un número de copia de cero o uno, que indica una eliminación en la CNV. En algunas realizaciones el diagnóstico de ST se basa en un número de copias de tres o más, que indica una duplicación en la CNV. En otra el diagnóstico de ST se hace en un paciente que no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión por la presencia de un número de copias de cero o uno, por la presencia de un número de copia de tres o más, o por la presencia de cualquier desviación del estado diploide.

En algunas realizaciones, se diagnostica una forma más grave del ST si se detectan al menos dos CNV en los genes de la red de mGluR. En una realización, se detecta una forma más grave del ST en un paciente que no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión si se detectan al menos dos CNV en los genes de la red de mGluR.

En una realización, un procedimiento para diagnosticar el ST comprende: obtener una muestra que contiene ácido nucleico de un sujeto; opcionalmente amplificar el ácido nucleico; opcionalmente marcar la muestra de ácido nucleico; aplicar el ácido nucleico a un soporte sólido que comprende uno o más ácidos nucleicos de genes de la red de mGluR, donde los ácidos nucleicos opcionalmente comprenden SNV de genes de la red de mGluR; retirar cualquier muestra de ácido nucleico no unido; y detectar cualquier ácido nucleico que se haya unido al ácido nucleico sobre el soporte sólido, donde se diagnostica o confirma que el sujeto tiene ST si se detectan ácidos nucleicos unidos. En una realización, el procedimiento comprende además comparar todos los ácidos nucleicos unidos con un estándar o control y diagnosticar o confirmar el ST si el análisis encuentra que la muestra de prueba es diferente del control o estándar. En otra realización de este procedimiento, el paciente con ST no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión. En algunas realizaciones, el sujeto con ST también tiene uno o más de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión.

En cada procedimiento de diagnóstico y tratamiento de la invención, el trastorno puede ser ST, un trastorno de tics vocales persistentes (crónicos), un trastorno de tics motores persistentes (crónicos) o un trastorno de tics transitorios. En cada método de diagnóstico y tratamiento de la invención, el sujeto tiene ST, pero no ninguno

de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión. En otros procedimientos de diagnóstico y tratamiento de la invención, el sujeto tiene ST y uno o más trastornos adicionales, tales como TDAH, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión. En algunos procedimientos, el sujeto tiene ST y TDAH.

III. Usos para tratar el síndrome de Tourette

En el presente documento se abarcan métodos para tratar el ST en un sujeto que comprenden administrar el activador no selectivo de mGluR fasoracetam en una dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y en los que la dosis se administra una, dos o tres veces a diario.

El término "tratamiento", como se emplea en esta invención, incluye cualquier administración o aplicación de un tratamiento para una enfermedad o un trastorno en un sujeto, e incluye inhibir la enfermedad, detener su desarrollo, mitigar los síntomas de la enfermedad, o impedir la aparición o reaparición de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad.

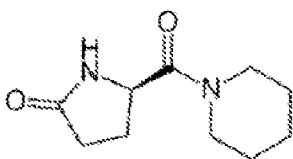
Las proteínas mGluR se clasifican habitualmente en tres subgrupos, los receptores del grupo I, que incluyen el mGluR1 y el mGluR5, se clasifican como receptores excitadores lentos. El grupo II incluye el mGluR2 y el mGluR3. El grupo III incluye el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8. Los grupos II y III se clasifican como receptores inhibidores lentos.

Los mGluR se distinguen de los GluR ionotrópicos, o iGluR, que son receptores de glutamato asociados a canales iónicos y se clasifican como receptores excitadores rápidos.

Un "activador no selectivo de los mGluR" se refiere a una molécula que activa los mGluR de más de uno de los grupos I, II y III. Por tanto, un activador no selectivo de los mGluR puede proporcionar una estimulación general de las redes de mGluR. Esto contrasta con los activadores específicos de los mGluR que solo pueden activar significativamente un solo mGluR, tal como el mGluR5, por ejemplo. Los activadores no selectivos de los mGluR incluyen, por ejemplo, los agonistas no selectivos de los mGluR.

El activador no selectivo de los mGluR es fasoracetam. El fasoracetam es un fármaco nootrópico (es decir, que mejora la cognición) que puede estimular los mGluR del grupo I y del grupo II/III en estudios in vitro. (Véase el documento Hirouchi M, y col. (2000) *European Journal of Pharmacology* 387:9-17). El fasoracetam puede estimular la actividad de adenilato ciclasa mediante la activación de los mGluR del grupo I, a la vez que también puede inhibir la actividad de adenilato ciclasa estimulando los mGluR de los grupos II y III. (Oka M, y col (1997) *Brain Research* 754:121-130). Se ha observado que la biodisponibilidad del fasoracetam es muy alta (79 %-97 %), con una semivida de 5 a 6,5 horas en los estudios previos en seres humanos (véase el documento Malykh AG, y col. (2010) *Drugs* 70(3):287-312). El fasoracetam es un miembro de la familia de sustancias químicas de los racetam, que comparten un anillo de oxopirrolidona de cinco carbonos.

La estructura del fasoracetam es:



El término "fasoracetam", como se emplea en esta invención, abarca los hidratos farmacéuticamente aceptables y cualquier forma en estado sólido, amorfa o cristalina, de la molécula de fasoracetam. Por ejemplo, el término fasoracetam en esta invención incluye formas tales como el NFC-1: fasoracetam monohidratado. Además de como NFC-1, el fasoracetam también se conoce como C-NS-105, NS105 y LAM-105.

El NFC-1 se ha estudiado anteriormente en ensayos clínicos de fase I-III para el deterioro cognitivo relacionado con la demencia, pero no demostró suficiente eficacia contra la demencia en los ensayos de fase III. Estos ensayos demostraron que, en general, el NFC-1 era seguro y se toleraba bien para esas indicaciones. Los datos de la fase III indicaron que el NFC-1 presentó efectos beneficiosos sobre los síntomas psiquiátricos en los pacientes con infarto cerebral y los pacientes adultos con demencia con enfermedades cerebrovasculares.

También se abarcan en esta invención métodos para tratar el ST que comprenden administrar fasoracetam a un sujeto que tiene una alteración genética en al menos un gen de la red de mGluR. En algunas realizaciones, este sujeto tiene ST, pero no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dificultad

para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, dermatilomanía, otro trastorno del movimiento, un trastorno del desarrollo o depresión, mientras que en otras realizaciones, el sujeto tiene ST y al menos uno de TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, dermatilomanía, otro trastorno del movimiento, un trastorno del desarrollo o depresión. En algunas realizaciones, el sujeto tiene ST y TDAH.

En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento comprenden identificar o diagnosticar que un sujeto tiene una alteración genética en al menos un gen de la red de mGluR y administrar el activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam, al sujeto identificado o diagnosticado. En algunas realizaciones, el sujeto tiene ST, pero no tiene TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia o depresión. En otras realizaciones, el sujeto tiene ST, así como uno o más trastornos neuropsicológicos tales como ADHD, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia y depresión.

En cada procedimiento de las realizaciones de tratamiento de la invención, el trastorno puede ser ST, un trastorno de tics vocales persistentes (crónicos), un trastorno de tics motores persistentes (crónicos) o un trastorno de tics transitorios. En cada procedimiento de tratamiento, el activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam, puede disminuir la frecuencia o el grado de movimiento en los tics del sujeto y/o puede mejorar los síntomas de falta de atención, hiperactividad, ansiedad, las alteraciones del estado de ánimo y las alteraciones del sueño que pueden observarse en pacientes con ST o un trastorno de tics. Por ejemplo, estos síntomas pueden disminuir después de 1 semana de tratamiento con el activador, tal como después de 2 semanas, después de 3 semanas o después de 4 semanas de tratamiento.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene síntomas comórbidos de ansiedad y, en algunos casos, el procedimiento reduce los síntomas de ansiedad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene TOC y, en algunos casos, el procedimiento reduce los síntomas del TOC. En algunos casos, el sujeto tiene síntomas comórbidos de dermatilomanía, tales como rascarse y pellizcarse la piel en exceso, y el procedimiento reduce esos síntomas. En algunas realizaciones, el sujeto tiene uno o más trastornos comórbidos del desarrollo y, en algunos casos, el procedimiento reduce la gravedad de los síntomas relacionados con los trastornos del desarrollo.

En algunas realizaciones, el sujeto puede tener uno o más de los siguientes cambios en los síntomas después de al menos una, dos, tres o cuatro semanas de tratamiento con el activador: (a) el sujeto tiene síntomas de dificultad para controlar la ira y los síntomas de la dificultad para controlar la ira se reducen; (b) el sujeto tiene síntomas de comportamiento problemático y los síntomas de comportamiento problemático se reducen; (c) la puntuación en la escala CGI-I del sujeto se reduce en al menos 1 o en al menos 2; (d) la puntuación en la escala CGI-I del sujeto después de una, dos, tres o cuatro semanas de tratamiento es 1 o 2; (e) la puntuación en la escala CGI-S del sujeto después de una, dos, tres o cuatro semanas de tratamiento es 1; (f) el sujeto tiene TDAH y la puntuación de la escala de valoración del TDAH del sujeto se reduce al menos en el 25 %, tal como al menos el 30 %, al menos el 35 % o al menos el 40 %; (g) el sujeto tiene síntomas de falta de atención y los síntomas de falta de atención se reducen; (h) el sujeto tiene síntomas de hiperactividad y los síntomas de hiperactividad se reducen; (i) el sujeto tiene síntomas de impulsividad y los síntomas de impulsividad se reducen; (j) el sujeto tiene síntomas de TND, tales como ira e irritabilidad, discusión y desafío y/o actitud vengativa, y los síntomas de TND se reducen; (k) el sujeto tiene síntomas de un trastorno de la conducta y los síntomas del trastorno de la conducta se reducen; (l) el sujeto tiene síntomas de ansiedad y los síntomas de ansiedad se reducen; (m) el sujeto tiene síntomas de TOC y los síntomas de TOC se reducen; (n) el sujeto tiene síntomas de autismo y los síntomas de autismo se reducen; y (o) el sujeto tiene síntomas de un trastorno del movimiento distinto del síndrome de Tourette y los síntomas del trastorno del movimiento se reducen.

En una realización, el activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam, se administra a un sujeto que tiene ST y se ha confirmado que tiene al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR. La alteración genética puede estar en un gen de la red de mGluR de nivel 1. La alteración genética puede estar en un gen de la red de mGluR de nivel 2. La alteración genética puede estar en un gen de la red de mGluR de nivel 3. La alteración genética puede ser más de una alteración genética, y la más de una alteración puede estar en uno de los niveles 1, 2 o 3, o en cualquier combinación de niveles.

Algunas realizaciones incluyen un procedimiento para tratar el ST que comprende obtener información genética sobre los genes de la red de mGluR de un sujeto y administrar el activador no selectivo de los mGluR si el sujeto tiene al menos una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR. Otras realizaciones de la presente descripción abarcan un procedimiento para tratar el ST que comprende obtener información genética sobre los genes de la red de mGluR de un sujeto y administrar un activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam, si el sujeto tiene al menos una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR de nivel 1.

Otras realizaciones incluyen un procedimiento para tratar el ST que comprende obtener información genética

sobre los genes de la red de mGluR de un sujeto y administrar el activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam, si el sujeto tiene al menos una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR de nivel 2.

- 5 Otras realizaciones abarcan un procedimiento para tratar el ST que comprende obtener información genética sobre los genes de la red de mGluR de un sujeto y administrar el activador no selectivo de los mGluR si el sujeto tiene al menos una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR de nivel 3.

- 10 Los sujetos que tienen más de una CNV en cualquier nivel, o en una combinación de cualquiera de los tres niveles, se pueden tratar administrando el activador no selectivo de los mGluR, fasoracetam.

- En algunas realizaciones, se pueden tratar sujetos que tienen ST, pero que no tienen TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia, esquizofrenia, dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dermatilomanía, un trastorno del desarrollo, otro trastorno del movimiento distinto del ST o depresión.
- 15 En otras realizaciones del procedimiento de tratamiento de la invención, el sujeto tiene uno o más trastornos neuropsicológicos, tales como TDAH, TND, un trastorno de la conducta, un trastorno de ansiedad, autismo, un trastorno del estado de ánimo, una fobia, esquizofrenia, dificultad para controlar la ira, síntomas de comportamiento problemático, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dermatilomanía, un trastorno del desarrollo, otro trastorno del movimiento distinto del ST y depresión, además del ST.
- 20

IV. Procedimientos para determinar la presencia o ausencia de alteraciones genéticas

- Se puede utilizar cualquier muestra biológica para determinar la presencia o ausencia de alteraciones en los genes de la red de mGluR, que incluyen, pero no se limitan a, sangre, orina, suero, lavado gástrico, líquido del SNC, cualquier tipo de célula (tal como células cerebrales, glóbulos blancos, células mononucleares) o tejido corporal. Se puede utilizar cualquier muestra biológica de la cual se pueda extraer ADN para determinar la presencia o ausencia de alteraciones en los genes de la red de mGluR. Las muestras pueden haber sido recogidas recientemente, o pueden haber sido recogidas anteriormente para cualquier uso/fin y almacenadas hasta el momento de realizar la prueba para detectar alteraciones genéticas. También se puede utilizar ADN que se purificó previamente para un fin diferente.
- 25
- 30

Se conocen diversos procedimientos para determinar las alteraciones genéticas, que incluyen los siguientes:

- 35 A. Genotipificación de variantes de un solo nucleótido (SNV)/polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

- La determinación de si un paciente tiene una alteración genética, tal como una CNV, en un gen de la red de mGluR se puede hacer mediante la genotipificación de SNP/SNV. Una "variante de un solo nucleótido (SNV)", también denominada "polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)" en esta invención, se refiere a una modificación en el que solo una base del ADN es diferente de la base habitual en esa posición. Se han catalogado millones de SNV en el genoma humano. Algunas SNV son variaciones normales del genoma, mientras que otras están asociadas a enfermedades. Aunque las SNV específicas pueden estar asociadas a enfermedades o a la susceptibilidad a enfermedades, también se puede realizar la genotipificación de SNV de alta densidad, con la cual se utiliza la información de la secuenciación de las SNV para determinar la composición genética exclusiva de un individuo.
- 40
- 45

- En la genotipificación de SNV, las SNV se pueden determinar hibridando sondas de ADN complementarias al sitio de las SNV. Se puede utilizar una amplia gama de plataformas que cuentan con herramientas de genotipificación de SNV para adaptarse a los diferentes rendimientos de las muestras, las capacidades de multiplexación y las características químicas. En las matrices de SNV de alta densidad, se disponen cientos de miles de sondas sobre un pequeño chip, de modo tal que se pueden interrogar simultáneamente muchas SNV cuando se procesa el ADN objetivo sobre el chip. Determinando la cantidad de hibridación del ADN diana de una muestra a una sonda (o a sondas redundantes) sobre la matriz, se pueden determinar los alelos específicos de SNV. El uso de matrices para la genotipificación de SNV permite el análisis a gran escala de las SNV.
- 50
- 55

- Al analizar las CNV, después de haber analizado las SNV, se puede utilizar un programa informático para manipular los datos de las SNV y llegar a los datos de las CNV. A continuación, se puede utilizar PennCNV, o un programa similar, para detectar patrones de señales en el genoma e identificar los marcadores genéticos consecutivos con cambios en el número de copias. (Véase el documento Wang K, y col. (junio 2008) Cold Spring Harb Protoc). PennCNV permite la detección de CNV con una resolución de kilobases. (Véase Wang K, y col. (noviembre de 2007) Genome Res. 17(11):1665-74).
- 60

- En el análisis de las CNV, los datos de la genotipificación de las SNV se comparan con el comportamiento del ADN diploide normal. El software utiliza los datos de la genotipificación de las SNV para determinar los datos de intensidad de la señal y la distribución de la proporción alélica de la SNV y, a continuación, utilizar estos
- 65

datos para determinar cuándo hay una desviación del estado diploide normal del ADN que indica una CNV. Esto se hace en parte utilizando la relación log R (LRR), que es una medida normalizada de la intensidad total de señal para los dos alelos de la SNV (Wang 2008). Si el software detecta regiones de SNV contiguas con una tendencia de la intensidad (LRR) inferior a 0, esto indica una eliminación en la CNV. En cambio, si el software detecta regiones de SNV contiguas con una tendencia de la intensidad (LRR) superior a 0, esto indica una duplicación en la CNV. Si no se observa ningún cambio en la LRR en comparación con el comportamiento del ADN diploide, la secuencia está en el estado diploide normal, sin CNV presentes. El software también utiliza la frecuencia del alelo B (BAF), una medida normalizada de la proporción de intensidad alélica de dos alelos que cambia cuando los alelos se pierden o se ganan, como ocurre con una eliminación o duplicación en la CNV. Por ejemplo, una eliminación en la CNV se indica tanto por una disminución en los valores de LRR como por una falta de heterocigotos en los valores de BAF. En cambio, una duplicación en la CNV se indica tanto por un aumento en los valores de LRR como por una división de los grupos de BAF de genotipo heterocigótico en dos grupos distintos. El software automatiza el cálculo de la LRR y la BAF para detectar eliminaciones y duplicaciones en la CNV para los datos de SNV del genoma completo. El análisis simultáneo de los datos de intensidad y genotipo define con exactitud el estado diploide normal y determina las CNV.

Se pueden utilizar plataformas de matrices tales como las de Illumina, Affymetrix y Agilent en la genotipificación de SNV. También se pueden diseñar y utilizar matrices personalizadas en base a los datos descritos en esta invención.

B. Hibridación genómica comparativa

La hibridación genómica comparativa (CGH) es otro procedimiento que se puede utilizar para evaluar alteraciones genéticas tales como CNV. La CGH es un procedimiento citogenético molecular para analizar alteraciones genéticas, tales como CNV, en comparación con una muestra de referencia utilizando hibridación in situ fluorescente (FISH) competitiva. Se aísla ADN de un paciente y una fuente de referencia y se marca independientemente con moléculas fluorescentes (es decir, fluoróforos) después de la desnaturalización del ADN. La hibridación de los fluoróforos a las muestras resultantes se compara a lo largo de la longitud de cada cromosoma para identificar diferencias cromosómicas entre las dos fuentes. Una falta de coincidencia en los colores indica una ganancia o pérdida de material en la muestra de prueba en una región específica, mientras que una coincidencia de los colores indica que no hay ninguna diferencia en las alteraciones genéticas, tal como en el número de copias, entre la prueba y las muestras de referencia en una región en particular.

C. Hibridación genómica comparativa

También se puede utilizar la secuenciación del genoma completo, la secuenciación del exoma completo o la secuenciación dirigida para analizar alteraciones genéticas tales como CNV. La secuenciación del genoma completo (también conocida como secuenciación de todo el genoma, secuenciación del genoma total o secuenciación del genoma entero) implica la secuenciación del genoma completo de una especie, lo que incluye los genes que codifican o no proteínas. En cambio, la secuenciación del exoma completo es la secuenciación solo de los genes del genoma que codifican proteínas (aproximadamente el 1 % del genoma). La secuenciación dirigida implica la secuenciación de solo partes seleccionadas del genoma.

Los expertos en la técnica conocerán una amplia gama de técnicas para realizar la secuenciación del genoma completo, el exoma completo o la secuenciación dirigida con ADN purificado de un sujeto. Se podrían utilizar técnicas similares para diferentes tipos de secuenciación.

Las técnicas utilizadas para la secuenciación del genoma completo incluyen la tecnología de nanoporos, la tecnología de fluoróforos, la tecnología de nanoesferas de ADN y la pirosecuenciación (es decir, la secuenciación mediante síntesis). En particular, la secuenciación de nueva generación (NGS) implica secuenciar millones de pequeños fragmentos de ADN en paralelo, seguida del uso de análisis bioinformáticos para agrupar los datos de secuenciación de los fragmentos.

Como la secuenciación del exoma completo no necesita secuenciar una cantidad tan grande de ADN como la secuenciación del genoma completo, se puede utilizar una gama más amplia de técnicas. Los procedimientos para la secuenciación del exoma completo incluyen procedimientos de reacción en cadena de la polimerasa, procedimientos de NGS, sondas de inversión molecular, la captura híbrida utilizando micromatrices, la captura en solución y la secuenciación clásica de Sanger. La secuenciación dirigida permite proporcionar datos de la secuencia para genes específicos, en lugar de para genomas completos, y puede utilizar cualquiera de las técnicas utilizadas para otros tipos de secuenciación, que incluyen las micromatrices especializadas que contienen materiales para secuenciar los genes de interés.

D. Otros procedimientos para determinar alteraciones genéticas

También se pueden utilizar metodologías patentadas, tales como BioNano u OpGen, que utilizan la tecnología de cartografía genómica para evaluar alteraciones genéticas tales como CNV.

Se pueden utilizar metodologías estándar de biología molecular, tales como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR), la PCR en gotas y las sondas TaqMan (es decir, sondas de hidrólisis diseñadas para aumentar la especificidad de la PCR cuantitativa) para evaluar alteraciones genéticas tales como CNV.

- 5 También se pueden utilizar sondas de hibridación in situ fluorescente (FISH) para evaluar alteraciones genéticas tales como CNV. El análisis de las alteraciones genéticas, tales como CNV, presentes en pacientes con ST no está limitado por los procedimientos concretos con los que se determinan las alteraciones genéticas, tales como CNV.

10 V. Procedimientos para diagnosticar el ST en base a los datos de CNV

En algunas realizaciones, la alteración genética es una SNV o una CNV. Las SNV o CNV asociadas al ST se encuentran en un gen de la red de mGluR, tal como un gen enumerado en el nivel 1, el nivel 2 o el nivel 3, como se muestra en las figuras 1-3, o en un conjunto o panel de dichos genes.

- 15 En algunas realizaciones, se utilizan conjuntos de genes de la red de mGluR para analizar las muestras de pacientes que tienen, o se sospecha que tienen, ST. En algunas realizaciones, se determina la presencia de duplicaciones o eliminaciones en la CNV en estos conjuntos o paneles de genes. En algunas realizaciones, se determinan las CNV en los genes de nivel 1 mostrados en la figura 1. En algunas realizaciones, se evalúa un panel de al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, o los 76 genes de nivel 1 para determinar la presencia de CNV. En cualquiera de dichos paneles de genes, los genes de nivel 1 específicos e individuales se pueden excluir del conjunto de análisis. Por ejemplo, se pueden excluir del panel cualquiera de los GRM1-8, o todos ellos.

- 25 En algunas realizaciones, se analizan los genes de nivel 2, como se muestran en la figura 2, para detectar la presencia de alteraciones genéticas tales como CNV. Los genes de nivel 2 son aquellos que están estrechamente asociados a los mGluR, pero que no están contenidos en el nivel 1.

- 30 En algunas realizaciones, los genes de nivel 2 se evalúan junto con los genes de nivel 1. En algunas realizaciones, se evalúan al menos 100 genes de nivel 2, mientras que en algunas realizaciones, se evalúan al menos 150 o 197 de los genes de nivel 2. En algunas realizaciones, los genes individuales y específicos de nivel 2 se pueden excluir del conjunto de genes para la evaluación.

- 35 En algunas realizaciones, se evalúan los 599 genes de nivel 3 mostrados en la figura 3 para detectar alteraciones genéticas, tales como CNV. En algunas realizaciones, los genes de nivel 3 se evalúan junto con los genes de nivel 1 y/o nivel 2. En algunas realizaciones, se evalúan al menos 100 genes de nivel 3, mientras que en algunas realizaciones, se evalúan al menos 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 599 de los genes de nivel 3. En algunas realizaciones, los genes individuales y específicos de nivel 3 se pueden excluir del conjunto de genes para la evaluación.

40 VI. Procedimientos de administración y politerapia

El agente que modula la transmisión de señales de los mGluR es el fasoracetam o el fasoracetam monohidratado (también conocido como C-NS-105, NFC1, NS105 o LAM-105).

45 A. Administración

- Fasoracetam se puede administrar como fasoracetam monohidratado (NFC-1). En algunas realizaciones, el fasoracetam se puede administrar por boca (es decir, por vía oral). En algunas realizaciones, el fasoracetam se puede administrar en forma de cápsulas. En algunas realizaciones, las cápsulas de fasoracetam pueden contener 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 o 200 mg de fasoracetam monohidrato. En algunas realizaciones, el fasoracetam se puede administrar una o dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis diaria de fasoracetam puede ser de 50 mg una vez al día, 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día, 400 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día, 200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, la administración de fasoracetam se puede ajustar utilizando una serie de aumentos escalonados de la dosis. En algunas realizaciones, se utilizan los datos farmacocinéticos sobre el nivel del fármaco o la respuesta clínica para determinar los cambios en la administración. En algunas realizaciones, no se utiliza el aumento escalonado de la dosis de fasoracetam. En algunas realizaciones, los sujetos se tratan con una dosis de fasoracetam que se prevé que sea clínicamente efectiva, sin un protocolo de aumento escalonado de la dosis.

60 B. Politerapias

- En algunas realizaciones, el fasoracetam se utiliza en combinación con otros agentes para el tratamiento del ST. El otro agente utilizado en combinación con fasoracetam puede ser un antipsicótico, que incluye haloperidol, clorpromazina, amisulprida, aripiprazol, asenapina, blonaserina, clozapina, iloperidona, lurasidona,

melperona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona o zotepina.

En algunas realizaciones, el fasoracetam se puede utilizar en combinación con un tratamiento no farmacológico, tal como psicoterapia o terapias de estimulación cerebral. En algunas realizaciones, el fasoracetam se utiliza en combinación con estimulación cerebral, que puede ser estimulación del nervio vago, estimulación magnética transcraneal repetitiva, terapia de convulsiones magnéticas, estimulación cerebral profunda o cualquier otra terapia que implique la modulación de la función cerebral mediante electricidad, imanes o implantes.

VII. Artículos de fabricación

En algunas realizaciones, la invención proporciona artículos de fabricación que pueden utilizarse en los tratamientos descritos en este documento. En una realización, la fabricación es un soporte sólido o una micromatriz para uso en la detección de alteraciones genéticas en algunos de los genes de la red de mGluR enumerados en las figuras 1-3 (es decir, los niveles 1-3) o en todos ellos. (Véanse también las tablas 1-3 de esta invención que proporcionan las posiciones de inicio y terminación para diferentes SNP relacionados con la red de mGluR. Esta información puede ser útil para construir una micromatriz). En algunas realizaciones, los genes contenidos en múltiples niveles se evalúan en el mismo soporte sólido o la misma micromatriz. En algunas realizaciones, se excluyen ciertos genes de la red de mGluR. En algunas realizaciones, se excluyen los genes GRM.

Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones en las que se ensayan los genes de la red de mGluR para determinar si hay una alteración genética en uno o más de los genes, tal como una CNV, se utiliza un soporte sólido o una micromatriz, tal como un chip, que contiene sondas apropiadas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o todos los genes de nivel 1. En ciertas realizaciones, los marcadores detectables no son de origen natural. En algunas realizaciones, el soporte sólido o la micromatriz también puede incluir sondas apropiadas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en al menos 10, 20, 30, 50, 100, 150 o todos los genes de nivel 2. En algunas realizaciones, puede incluir además sondas apropiadas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en al menos 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500 o todos los genes de nivel 3. Por ejemplo, dicho soporte sólido, micromatriz o chip se puede utilizar para determinar la presencia de alteraciones genéticas, tales como CNV o SNV, en las redes de genes de mGluR de nivel 1, nivel 1+2, o nivel 1+2+3 como parte de un procedimiento para tratar el TDAH o una eliminación y/o duplicación de 22q en un paciente.

En algunas realizaciones, la fabricación es un conjunto de sondas para los genes de la red de mGluR de interés de los niveles 1, 2 y/o 3. En algunas realizaciones, las sondas están marcadas. De manera similar, se pueden fabricar conjuntos de sondas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o todos los genes de nivel 1. En algunas realizaciones, se pueden fabricar sondas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en al menos 10, 20, 30, 50, 100, 150 o todos los genes de nivel 2. En algunas realizaciones, las sondas pueden incluir además aquellas para determinar la presencia de alteraciones genéticas en al menos 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500 o todos los genes de nivel 3. Estos diversos conjuntos de sondas se pueden utilizar en procedimientos para determinar la presencia de alteraciones genéticas, tales como CNV y SNV, en las redes de genes de mGluR de nivel 1, nivel 1+2 o nivel 1+2+3 como parte de un procedimiento para tratar el TDAH o una eliminación y/o duplicación de 22q en un paciente.

Ejemplos

Ejemplo 1. Enriquecimiento de las identificaciones de CNV que contienen genes de la red de mGluR en muestras de pacientes con ST

Previamente, se realizó un estudio de asociación genómica a gran escala para determinar el enriquecimiento en las variaciones del número de copias en pacientes con TDAH, como se describe en el documento Elia y col., Nature Genetics, 44(1): 78-84 (2012)). El estudio de Elia incluyó aproximadamente 2493 pacientes con TDAH y aproximadamente 9222 controles, todos ellos de ascendencia europea y de edades entre 6 y 18 años. Este estudio indicó que la tasa de CNV que contenían un gen de la red de mGluR era del 1,2 % en el grupo de control y que esta tasa aumentaba al 11,3 % en los pacientes con TDAH.

El estudio reveló que se encontraron CNV recurrentes y poco frecuentes, que afectan a genes específicos de la red de mGluR (es decir, GRM1, GRM5, GRM7 y GRM8) que codifican los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), en los pacientes con TDAH a frecuencias significativamente superiores a los controles sanos. Los grandes tamaños del efecto (con cocientes de posibilidades superiores a 15) sugieren que estas mutaciones probablemente son muy penetrantes debido a sus efectos sobre el TDAH. También se observaron casos aislados con deleciones de GRM2 y GRM6 que no se encontraron en los controles. Cuando se evaluaron los genes de la vía de transducción de señales de los genes de la red de mGluR, se encontró que el enriquecimiento significativo en las CNV residía en esta red en los casos de TDAH en comparación con los controles.

Hemos identificado un total de 279 genes de la red primaria de mGluR en base al interactoma humano fusionado proporcionado por el software Cytoscape. Un análisis de la red de la vía de mGluR encontró que, en una población de aproximadamente 1000 casos y 4000 controles de sujetos de ascendencia europea, los genes implicados en la transducción de señales de los mGluR o los que interactúan con ellos están significativamente enriquecidos en CNV en los casos de TDAH ($P = 4,38 \times 10^{-10}$), afectando colectivamente a ~20 % de los casos de TDAH, corregidos para tener en cuenta la presencia del control. Estos datos sugieren que los genes de la red de mGluR pueden servir como centros críticos que coordinan módulos muy conectados de genes que interactúan, muchos de los cuales pueden albergar CNV y están enriquecidos para las funciones biológicas sinápticas y neuronales. Por tanto, se identificaron varias NVC recurrentes y poco frecuentes que están hiperrepresentadas en múltiples cohortes independientes de TDAH que afectan a los genes implicados en la neurotransmisión glutamatergica.

El ST coexiste a menudo con el TDAH en los niños. Específicamente, aproximadamente dos tercios de los pacientes pediátricos con ST también tienen TDAH. Además, hasta el 10 % de los pacientes con TDAH pueden tener tics. Por tanto, examinamos si las alteraciones de los genes de mGluR también estarían enriquecidas en los niños con ST.

Las muestras para el presente estudio se seleccionaron en base a los códigos ICP-9 para el diagnóstico de niños y adolescentes que fueron tratados en el Hospital Infantil de Filadelfia (CHOP, por sus siglas en inglés) a partir de las historias clínicas electrónicas. Los 95 sujetos habían sido evaluados por un psiquiatra pediátrico que había registrado un diagnóstico de ST. Todos los sujetos tenían tics recurrentes de duración suficiente para cumplir los criterios de diagnóstico para el síndrome de Tourette. Ciertos pacientes del estudio tenían un diagnóstico de esquizofrenia y ST.

Se utilizaron los datos genotípicos de variantes de un solo nucleótido (SNV)/polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para determinar las CNV. La genotipificación de las SNV proporciona una identificación genética de un individuo utilizando un gran número de marcadores de SNV para proporcionar datos de genotipificación de las SNV de alta densidad (véase el documento Wang K, y col. (Nov 2007) Genome Res.17(11):1665-74). En este estudio se utilizaron chips HumanHap550 Genotyping BeadChip™ (Illumina) o Human610-Quad v1.0 BeadChip™ (Illumina). Para ambos chips, se analizaron las mismas 520 SNV; por lo tanto, los datos de estos dos chips son equivalentes. Se utilizaron los protocolos estándar del fabricante para todos los ensayos de genotipificación. Se utilizaron lectores de Illumina para todos los experimentos.

Los datos de la genotipificación de SNV de cada muestra de un paciente completamente genotipificado se analizaron con el software PennCNV para determinar los datos de intensidad de la señal y la distribución de la proporción alélica de SNV. Estos datos se utilizaron a continuación para determinar las CNV mediante el análisis simultáneo de los datos de intensidad y genotipo (como se describió anteriormente en Wang 2008). Utilizando este análisis, los datos que indican una región de pérdida de SNV contiguas conducen a una identificación de una eliminación en la CNV. Los datos que indican una región de ganancia de SNV contiguas conducen a una identificación de una duplicación en la CNV. Un solo individuo puede tener múltiples eliminaciones/duplicaciones en la CNV o puede que no tenga ninguna CNV.

Como se comentó anteriormente, se desarrollaron tres niveles de genes de la red de mGluR. Las figuras 1-3 muestran los genes que están incluidos en los tres conjuntos de genes: nivel 1 (76 genes) en la figura 1, nivel 2 (197 genes) en la figura 2 y nivel 3 (599 genes) en la figura 3. Tenga en cuenta que estos conjuntos de genes no eran inclusivos, por lo que un único gen solo estaba contenido en un único nivel.

La figura 4 muestra los datos sobre el número de identificaciones de CNV en cada nivel de genes de mGluR para los pacientes con ST. Las CNV son duplicaciones o eliminaciones. Los datos indican que se observó un número relativamente superior de identificaciones de CNV para cada conjunto de genes de la red de mGluR en las muestras de los pacientes con ST.

El porcentaje de pacientes que tenían una identificación de una CNV (una duplicación o una delección) en cada conjunto de genes de la red de mGluR se muestra en la figura 5. Entre los 95 niños genotipificados con ST, 20 (~21 %) tenían mutaciones en los genes de nivel 1 que resultaron ser las más significativas en el TDAH y las hemos etiquetado como de nivel 1 (todos son genes de la red primaria de mGluR). Un total de 28 niños tenían mutaciones en los genes de la red primaria de mGluR completa evaluados (niveles 1 + 2), o ~29 %. Aproximadamente el 52 % de los niños tenían mutaciones en las redes primaria o secundaria de mGluR (niveles 1 + 2 + 3), lo que sugiere que hasta el 50 % de los pacientes con ST pueden tener esta vía alterada y pueden responder a la terapia que revierte las consecuencias de estas mutaciones.

Estos datos también indican que un porcentaje sustancialmente superior de pacientes con ST tenían una identificación de una CNV en cada uno de los conjuntos de genes de la red de mGluR, en comparación con la frecuencia de identificaciones de CNV descrita anteriormente en una población de control. La frecuencia de control de los pacientes con CNV en los genes de la red de mGluR se había estimado previamente que era del

1,2 % (véase Elia), lo que avala la especificidad del enriquecimiento de los genes de la red de mGluR en las CNV de los pacientes con ST.

- 5 Como se indica en las figuras 4-5, hubo un enriquecimiento significativo de las alteraciones en los genes de la red de mGluR en los pacientes con ST. Por lo tanto, los diagnósticos y los tratamientos dirigidos a la modulación de las redes de genes de mGluR pueden ser de especial utilidad en los pacientes con ST.

Ejemplo 2. Análisis de los genes de la red de mGluR contenidos en CNV de muestras de pacientes con ST

- 10 A continuación, analizamos los datos de la genotipificación de los 95 pacientes con ST completamente genotipificados para identificar los genes asociados a las CNV.

15 La tabla 1 muestra los datos de las CNV representativas de los pacientes con ST donde un gen de la red de mGluR de nivel 1 estaba situado en, o en las proximidades de, una CNV en la muestra del paciente. Las CNV pueden conducir a cambios estructurales que afectan a la transcripción de genes situados fuera de la CNV, pero en sus proximidades. Como tales, los genes de la red de mGluR de uno de los niveles que estaban situados dentro de un intervalo de 500 000 pares de bases de una CNV también se incluyeron en el análisis. Cuando un gen de la red de mGluR está contenido en la CNV enumerada, esto se indica con un valor de "distancia del gen" de 0. Cuando un gen de la red de mGluR está contenido en las proximidades de una CNV, pero no en ella, se presenta con un valor de "distancia del gen" superior a 0.

25 La tabla 1 enumera el cromosoma donde se situaba la CNV, con su posición de inicio y terminación con respecto a la versión 19 del genoma humano (hg19). El número de SNV (SNP) situadas en la CNV se indica como "Num SNP" y la longitud de la CNV se indica en pares de bases. También se proporcionan el StartSNP y EndSNP de la CNV.

30 La columna "Estado, CN" indica el número de copia como consecuencia de la CNV. Como el ADN humano normal (es decir, sin CNV) debería ser diploide y tendría un "Estado, CN" de 2, las CNV con un "Estado, CN" de 0 o 1 indican una eliminación en el número de copias. En cambio, las CNV con un "Estado, CN" de tres o más indican una duplicación en el número de copias.

35 El valor de confianza indica la confianza relativa de que la identificación de la CNV sea correcta. Todas las CNV incluidas en este análisis tuvieron un valor de confianza positivo, lo que indica una probabilidad alta de que la identificación de la CNV sea correcta. Se observó un valor de 15 o más para la mayoría de las CNV y se considera una confianza extremadamente alta en la identificación de CNV en base a la validación de la genotipificación mediante qPCR y Taqman.

40 En la tabla 1, la columna "gen de mGluR" enumera el gen específico de la red de mGluR del nivel 1 contenido en la CNV enumerada. La tabla 1 está ordenada para mostrar todas las CNV que incluyeron un determinado gen de la red de mGluR de nivel 1. Algunos genes de nivel 1 pueden estar representados en múltiples CNV de diferentes pacientes del estudio, lo que conduce a múltiples filas para esos genes de la red de mGluR en particular. Es posible que algunos genes de nivel 1 no se hayan representado en una CNV de esta población de pacientes en particular.

45 La tabla 2 muestra los datos de CNV específicas que contenían un gen de la red de mGluR de nivel 1 o nivel 2. La organización de la tabla 2 es igual que la de la tabla 1. La columna "gen de mGluR" enumera el gen específico de la red de mGluR de nivel 1 o nivel 2 contenido en la CNV enumerada. La tabla 2 está ordenada para mostrar todas las CNV que incluyeron un determinado gen de la red de mGluR de nivel 1 o nivel 2. Algunos genes de nivel 1 o nivel 2 pueden estar representados en múltiples CNV de diferentes pacientes del estudio, lo que conduce a múltiples filas para esos genes en particular. Es posible que algunos genes de nivel 1 o nivel 2 no se hayan representado en una CNV de esta población de pacientes en particular.

55 La tabla 3 muestra los datos de CNV específicas que contenían un gen de la red de mGluR de nivel 1, 2 o 3. La organización de la tabla 3 es igual que la de las tablas 1 y 2. La columna "gen de mGluR" enumera el gen específico de la red de mGluR de nivel 1, nivel 2 o nivel 3 contenido en la CNV enumerada. La tabla 3 está ordenada para mostrar todas las CNV que incluyeron un determinado gen de la red de mGluR de nivel 1, 2 o 3. Algunos genes de nivel 1, 2 o 3 pueden estar representados en múltiples CNV de diferentes pacientes del estudio, lo que conduce a múltiples filas para esos genes de la red de mGluR en particular. Es posible que algunos genes de nivel 1, 2 o 3 no se hayan representado en una CNV de esta población de pacientes en particular.

60 En conjunto, los datos de las tablas 1-3 indican que una amplia gama de genes de la red de mGluR contenidos en cada nivel están presentes en las CNV de los pacientes con ST. Si se genotipificara una cohorte de pacientes más grande, todos los genes de nivel 1, nivel 2 y nivel 3 presentarían un enriquecimiento en las CNV en los pacientes con ST.

Ejemplo 3. Tratamiento con fasoracetam monohidratado (NFC-1) de pacientes con TDAH con CNV en los genes de la red de mGluR e impacto sobre los síntomas de tics

Se realizó un ensayo clínico de fase Ib sin ocultación para investigar la seguridad, la farmacocinética y la eficacia del NFC-1 (fasoracetam monohidratado) en sujetos adolescentes de edades entre 12 y 17 años diagnosticados previamente con TDAH y que también tenían al menos una alteración genética en un gen de la red de mGluR.

El estudio incluyó a 30 sujetos con TDAH de edades entre 12 y 17 años, de cualquier ascendencia o raza, de peso entre el percentil 5 y el 95 para su edad, y que se consideró que gozaban de buena salud. Los sujetos fueron genotipificados e incluidos en el ensayo si poseían al menos una alteración genética en forma de al menos una variación en el número de copias (eliminación o duplicación) en un gen de la red de mGluR que potencialmente alterara la función del gen. Diecisiete de los 30 sujetos tienen una CNV en un gen de la red de mGluR de nivel 1, mientras que 7 sujetos tienen una CNV en un gen de nivel 2 y 6 en un gen de nivel 3. En el momento de la inscripción, varios sujetos del ensayo presentaron signos de fenotipos comórbidos, que incluyeron dos sujetos que tenían tics recurrentes.

Los criterios de exclusión comprendieron: sujetos que padecían una enfermedad clínicamente significativa, ya fuera mental o física, que, en opinión del investigador, podría confundir los resultados del estudio o podría impedirles finalizar el estudio, mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia, sujetos que dieron positivo en la prueba de drogas o que tenían antecedentes de toxicomanía, sujetos que consumían bebidas alcohólicas u otros sujetos por los que el investigador manifestara preocupación por su cumplimiento terapéutico o su idoneidad.

Se utilizaron para el estudio cápsulas de NFC-1 de 50 mg o 200 mg que comprendían fasoracetam monohidratado como principio activo y cápsulas de placebo que comprendían microcelulosa. El diseño del ensayo fue un cribado telefónico (1 día), una fase de inscripción (1-2 días), una fase de reposo farmacológico para los sujetos que estaba tomando medicamentos para el TDAH (1-14 días), una evaluación farmacocinética (FC) (2 días), seguida de una fase de aumento escalonado de la dosis (35 días) y una consulta telefónica de seguimiento aproximadamente cuatro semanas después de la última dosis, durante un máximo de 127 días. Todos los medicamentos para el TDAH se suspendieron durante la fase de reposo farmacológico previa al estudio. El periodo de reposo farmacológico para los estimulantes fue de 2 a 3 días y el de la atomoxetina o los agonistas noradrenérgicos fue de 10 a 12 días. No se iniciaron nuevos tratamientos con medicamentos para el TDAH durante el estudio.

Se llevó a cabo una fase de aumento escalonado de la dosis del ensayo durante un periodo de 5 semanas, después del periodo de reposo farmacológico inicial y las evaluaciones farmacocinéticas y de seguridad inicial. Durante la semana 1, todos los sujetos recibieron cápsulas de placebo dos veces al día. Después de una semana de tratamiento con placebo, los pacientes comenzaron con 50 mg de NFC-1 dos veces al día durante 1 semana. Si los datos de seguridad y respuesta del nivel de dosis anterior de fasoracetam indicaban que era apropiado, los sujetos se pasaban a la siguiente dosis superior (100, 200 o 400 mg). Los sujetos que presentaban tolerancia a la dosis de 50 mg dos veces al día, así como respuesta al fármaco, debían mantenerse a ese nivel durante las 3 semanas restantes del ensayo.

Los sujetos que presentaban tolerancia, pero falta de respuesta o una respuesta parcial, a la dosis de 50 mg dos veces al día debían pasar a la siguiente dosis superior de 100 mg durante la semana siguiente. Los sujetos que presentaban tolerancia a la dosis de 100 mg, pero falta de respuesta o una respuesta parcial, debían pasar a la dosis de 200 mg la semana siguiente, mientras que aquellos que presentaban tolerancia y respuesta a la dosis de 100 mg debían mantenerse con 100 mg dos veces al día durante el resto del ensayo. De manera similar, los sujetos que pasaron a la dosis de 200 mg y presentaban tolerancia y respuesta a esa dosis se debían mantener con 200 mg durante la última semana del ensayo, mientras que aquellos que presentaban tolerancia, pero falta de respuesta o una respuesta parcial, se debían pasar a una dosis de 400 mg durante la última semana. De los 30 sujetos del ensayo, 3 recibieron una dosis máxima de 100 mg, 9 recibieron una dosis máxima de 200 mg y los 18 restantes recibieron una dosis máxima de 400 mg.

Aunque este estudio no estaba específicamente dirigido a medir los tics o el ST, los dos individuos con antecedentes de tics recurrentes no presentaron tics durante el tratamiento con NFC-1.

Ejemplo 4. Tratamiento con fasoracetam monohidratado (NFC-1) de pacientes con TDAH con CNV en genes de la red de mGluR e impacto sobre los síntomas obsesivos compulsivos

Entre los 30 sujetos con TDAH evaluados en el ensayo clínico de fase Ib sin ocultación descrito en el ejemplo 2, ocho presentaban síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Uno de los sujetos con tics también tenía síntomas de TOC. En los ocho sujetos, los síntomas de TOC mejoraron durante el tratamiento con NFC-1.

Un sujeto con TOC también tenía antecedentes de rascarse las orejas (es decir, dermatilomanía), que condujeron a una úlcera sangrante. La úlcera sangrante se curó durante el tratamiento con NFC-1, lo que indica que los síntomas de dermatilomanía del sujeto se habían reducido durante el tratamiento con NFC-1.

5 Ejemplo 5. Estudio de los fenotipos asociados a CNV en la red de mGluR

Un total de 1000 pacientes con TDAH de edades entre 6 y 17 años se inscribieron en un ensayo para considerar los fenotipos que pueden estar asociados a CNV en los genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2. Los centros del estudio recogieron saliva para obtener una muestra de ADN. A continuación, cada muestra de ADN se sometió a extracción de ADN, secuenciación genética y biobanco de ADN.

Los resultados de la secuenciación genética, junto con los antecedentes médicos, se utilizaron para evaluar el genotipo (en base a la secuenciación genética) y el fenotipo (en base a las entrevistas realizadas por un médico con uno o ambos de los padres/tutores legales del sujeto. Los sujetos presentaban TDAH como se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V).

Solo un médico planteó una serie de preguntas relacionadas con los posibles fenotipos conductuales o de salud a uno o ambos padres o tutores legales de los sujetos. Para cada fenotipo individual, se preguntó al padre/tutor legal "¿Esta es una preocupación actual?" y se le pidió que respondiera "Sí" o "No". El médico determinó la frecuencia de las respuestas Sí y No para generar los datos fenotípicos.

El estudio encontró que la prevalencia del control de la ira como una preocupación actual para los padres era del 58,9 % en los sujetos con TDAH con una CNV en genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2, pero solo del 47,4 % en los sujetos con TDAH sin dicha CNV en los genes de la red de mGluR. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (razón de posibilidades de 1,59, $P = 0,003$). Esta razón de posibilidades superior a 1 implica una prevalencia superior de las preocupaciones actuales por el control de la ira en los padres de sujetos con TDAH que tenían una CNV en genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2 en comparación con aquellos sin dicha CNV.

La prevalencia del comportamiento problemático como una preocupación actual para los padres fue del 57,1 % en los sujetos con TDAH con una CNV en genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2 y del 43,9 % en los sujetos con TDAH sin dicha CNV en los genes de la red de mGluR. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa (razón de posibilidades de 1,70, $P < 0,001$), lo que indica una prevalencia superior de las preocupaciones actuales sobre el comportamiento problemático en los padres de sujetos con TDAH que también tenían una mutación en los genes de la red de mGluR en comparación con aquellos sin una mutación.

Ejemplo 6: Variación en el número de copias en los genes de la red de mGluR de sujetos con TDAH con trastornos comórbidos

Se genotipificaron las muestras de 2707 sujetos pediátricos con TDAH conocidos (edad media de aproximadamente 10-10,5 años) sobre chips 550/610 de Illumina para determinar si tienen una o más CNV en los genes de nivel 1 o nivel 2. Los 2707 sujetos incluyeron 759 mujeres y 1778 hombres de etnia afroamericana o blanca (1063 y 1483, respectivamente). 430 de los 2707 sujetos (16,9 %) tenían al menos una CNV en un gen de nivel 1 o nivel 2 de la red de mGluR.

También se comprobaron las historias clínicas de 2707 sujetos para determinar si tenían diagnósticos comórbidos según la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, novena Edición (ICD-9). De los 2707 sujetos, 1902 (aproximadamente el 70 %) tenían comorbilidades, mientras que 805 no las tenían. De esos 1902 sujetos con comorbilidades, aproximadamente el 30 % de ellos tenían más de una comorbilidad y aproximadamente el 20 % tenían dos o más, mientras que los porcentajes inferiores presentaban un número superior de comorbilidades.

Las comorbilidades más prevalentes, cada una de las cuales se presentaba en más de 100 de los sujetos, se enumeran en la tabla 4. Esta tabla enumera las comorbilidades según el código ICD-9 y proporciona el número de casos entre los 2707 sujetos (columna titulada "N") y el nombre de cada afección o trastorno comórbidos.

Tabla 4

Código ICD-9	N	Nombre
N_299.00	342	Trastorno autista, estado actual o activo
N_299.80	267	Otros trastornos generalizados del desarrollo especificados, estado actual o activo
N_299.90	179	Trastorno generalizado del desarrollo no especificado, estado actual o activo
N_300.00	407	Estado de ansiedad no especificado

Código ICD-9	N	Nombre
N_311	244	Trastorno depresivo no clasificado en otra parte
N_312.9	568	Perturbación de conducta no especificada
N_313.81	313	Trastorno negativista desafiante (TND)
N_314.9	120	Síndrome hiperactivo de la infancia no especificado
N_315.2	320	Otras dificultades de aprendizaje específicas del desarrollo
N_315.31	189	Trastorno del lenguaje expresivo
N_315.32	157	Trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo
N_315.39	327	Otro trastorno del desarrollo del habla
N_315.4	116	Trastorno del desarrollo de la coordinación
N_315.5	160	Trastorno de desarrollo mixto
N_315.8	398	Otros retrasos especificados en el desarrollo
N_315.9	479	Retraso no especificado en el desarrollo
N_319	110	Discapacidades intelectuales no especificadas

Las comorbilidades de la tabla 4 tienden a agruparse en unos pocos grupos diferentes: trastornos relacionados con la ansiedad, la depresión o el estado de ánimo; trastornos del desarrollo prevalentes; trastornos del desarrollo menos prevalentes; y autismo y trastornos relacionados.

5

Los datos genotípicos y los datos de comorbilidad se combinaron a continuación para determinar cuántos de los sujetos con CNV en los genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2 también tenían comorbilidades. Se encontró que 316 de los sujetos con dicha CNV también tenían al menos una comorbilidad (aproximadamente el 18 % de los sujetos con resultado positivo para CNV o aproximadamente el 12 % de los sujetos totales), mientras que 114 de los sujetos sin una CNV en los genes de la red de mGluR de nivel 1 o 2 tenían al menos una comorbilidad (aproximadamente el 15 % de los sujetos con resultado negativo para CNV o aproximadamente el 4 % de los sujetos totales). Esta diferencia presentó un valor P de 0,118. Por tanto, en general, las comorbilidades tendían a ser más frecuentes en los sujetos con resultado positivo para CNV que en los sujetos con resultado negativo para CNV. Cuando solo se consideran los sujetos que se identifican como de etnia blanca, hubo una correlación muy significativa entre las CNV en los mGluR y las comorbilidades del TDAH. Específicamente, 218 de 1483 sujetos tenían al menos una CNV en un gen de la red de mGluR de nivel 1 o 2 y, de esos 218 sujetos, 169 también tenían una comorbilidad, mientras que 49 no la tenían. Esa diferencia presentó un valor P de 0,004.

10

15

Tabla 1

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	ACTR2
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	ALDOA
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	APP
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	APP
chr14:96684770-96688669	4	3.900	1	rs4905466	rs4905469	14,379	0	BDKRB2
chr8:60997355-61008986	10	11.632	1	rs1464327	rs2611360	12,59	92437	CA8
chr8:60654261-60775727	18	121.467	1	rs1949102	rs7822560	11,681	325696	CA8
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CIC
chr3:2189641-2223722	19	34.082	1	rs2729015	rs7613165	52,462	0	CNTN4
chr3:234726-6328081	2293	6.093.356	3	rs7632811	rs1595039	106,207	0	CNTN4
chr17:43657921-43728376	4	70.456	1	rs9898857	rs417968	10,243	0	CRHR1
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	CTNNA2
chr7:153331061-153608121	32	277.061	3	rs4595033	rs12673076	37,54	0	DPP6
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	FPR1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	GNAO1
chr16:56362725-56384720	13	21.996	1	rs2241952	rs3790113	20,256	0	GNAO1
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	GNAQ
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	GRIK1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	GRIK1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	GRM1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	GRM1
chr7:85774549-86281198	56	506.650	3	rs41440	rs1024516	24,091	0	GRM3
chr11:88696862-88744425	11	47.764	3	rs477399	rs7932640	10,213	0	GRM5

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr11:88696662-88744425	11	47.764	3	rs477399	rs7932640	10,213	0	GRM5
chr3:7405044-7411730	3	6.687	1	rs13091584	rs7647001	16,073	0	GRM7
chr3:7405044-7411730	3	6.687	1	rs13091584	rs7647001	16,073	0	GRM7
chr7:125999648-126219766	52	220.118	1	rs714237	rs2299470	25,109	0	GRM8
chr7:125999648-126219766	52	220.118	1	rs714237	rs2299470	25,109	0	GRM8
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	GSN
chr5:78629346-78765405	28	136.060	1	rs9293769	rs7710089	19,586	0	HOMER1
chr5:78661854-78673236	5	11.383	1	rs7732902	rs12187625	11,269	0	HOMER1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	LARP7
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	MX1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	MX1
chr2:152065396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4664494	89,838	0	NMI
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	PCBP3
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	PCBP3
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	PPP2R1A
chr11:198510-244552	23	46.043	1	rs3802985	rs2272586	13,271	0	PSMD13
chr2:152065396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4664494	89,838	0	RIF1
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	RUVBL2
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	RYR1
chr6:1171596-29895228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43,568	0	SERPINE9
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31,615	0	SERPINE9
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	SETD4
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	SETD4
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	SHANK1

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr19:22608759-55294329	-4174	32684.571	3	rs7251413	rs2568673	20,948	0	SLC7A10
chr3:171220708-171220919	3	212	1	cmv0011707	cmv0011705	9,195	42511	TNIK

Tabla 2

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	ACAT2
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	ACTR2
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	ADD2
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	38,263	0	ADRA2A
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	ALDOA
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	ANXA2
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	APP
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	APP
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	APTX
chr4:28602089-187390861	26833	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	ARHGAP24
chr14:96684770-96688669	4	3.900	1	rs4905466	rs4905469	14,379	0	BDKRB2
chr8:60997355-61008986	10	11.632	1	rs1484327	rs2611360	12,59	92437	CA8
chr8:60654261-60775727	18	121.467	1	rs1949102	rs7822560	11,681	325696	CA8
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	CALB2
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	CALM2
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CALM3
chr7:44376785-44388619	4	11.835	1	rs12535537	rs10257749	12,04	11555	CAMK2B
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CIC
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	CNR1
chr17:43657921-43728376	4	70.456	1	rs0898857	rs417088	10,243	0	CRHR1
chr12:84152210-113464649	5560	29.312.440	1	rs10862748	rs16842470	29,181	0	DCN
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	FPR1
chr15:73186518-94501564	4223	21.315.047	1	rs1947210	rs4344697	34,841	0	FURIN

(continuación)

Chr. Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	FYN
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnvi0015437	25.647	0	GLP1R
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10.397	0	GNAO1
chr16:56362725-56384720	13	21.996	1	rs2241952	rs3790113	20.256	0	GNAO1
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	GNAQ
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	GOT1
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	GRIK1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11989.459	0	GRIK1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	GRM1
chr7:85774549-86281198	56	506.650	3	rs41440	rs1024516	24.091	0	GRM3
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnvi0015437	25.647	0	GRM4
chr11:88696662-88744425	11	47.764	3	rs477399	rs7932640	10.213	0	GRM5
chr3:7405044-7411730	3	6.687	1	rs13091584	rs7647001	16.073	0	GRM7
chr7:125999649-126219766	52	220.118	1	rs714237	rs2299470	25.109	0	GRM8
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	GSN
chr5:78661851-78673236	5	11.383	1	rs7732902	rs12187625	11.269	0	HOMER1
chr5:78629346-78765405	28	136.060	1	rs9293769	rs7710089	19.586	0	HOMER1
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnvi0015437	25.647	0	HSP90AB1
chr3:234726-6328081	2293	6.093.356	3	rs7632811	rs1595039	106.207	0	ITPR1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	LAMA4
chr4:28602089-187390861	26883	158.798.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	LRP2BP
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnvi0015437	25.647	0	LTA
chr6:31281438-31678433	-8677	596.996	1	cnvi0006173	rs519417	56.15	0	LTA
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs25669676	20.948	0	MARK4

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr18:58316345-58573151	29	256.807	1	rs9964060	rs7233420	16,278	276344	MC4R
chr18:58267843-58310343	9	42.501	3	rs7240781	rs1343831	19,841	227842	MC4R
chr18:58117122-58120972	5	3.851	1	rs9967057	rs2003778	14,81	77121	MC4R
chr6:31283284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	chr6:0015437	25,647	0	MRPL14
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	MRPS16
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2833378	6900,018	0	MX1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2833378	11089,459	0	MX1
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72,228	0	MYC
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	MYO6
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2783864	36,66	0	NANS
chr2:152065396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4684494	89,838	0	NMI
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1375534	32,409	0	NPY2R
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2563676	20,948	0	PAFAH1B3
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	PCBP1
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2833378	6900,018	0	PCBP3
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2833378	11089,459	0	PCBP3
chr5:140225908-140233387	8	7.480	1	rs7730895	rs10054866	22,285	0	PCDHA4
chr5:140227999-140232346	3	4.348	0	rs4151689	rs17119246	10,222	0	PCDHA4
chr5:140227999-140232346	3	4.348	1	rs4151689	rs17119246	14,695	0	PCDHA4
chr5:140225908-140233387	8	7.480	1	rs7730895	rs10054866	18,25	0	PCDHA4
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	PCMT1
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2563676	20,948	0	PDCDS
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PHKB
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PHKG2

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:31289284-56929853	15402	25.640.580	3	rs9265170	chrw0015437	25.647	0	PLA2G7
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2836546	rs12325137	10.397	0	PLCG2
chr19:22639759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	PPP2R1A
chr17:64237309-64288738	4	1.430	1	chrw0008597	chrw0008599	18.218	10188	PRKCA
chr17:64237309-64288738	4	1.430	1	chrw0008597	chrw0008599	15.126	10188	PRKCA
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	PR1HR
chr19:22639759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	PRMT1
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2799864	36.66	0	PSAT1
chr9:81429567-81443855	7	14.289	3	rs12345239	rs6559415	5.259	484558	PSAT1
chr11:198510-244552	23	46.043	1	rs3802985	rs2272566	13.271	0	PSMD13
chr14:22513116-32242747	1997	9.729.632	1	rs4932546	rs17098165	31.673	0	PSME1
chr1:188802542-196412070	1346	7.609.529	1	rs10158341	rs12075206	61.486	0	RGS2
chr2:152055396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4664494	89.838	0	RIF1
chr19:22639759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.940	0	RUVBL2
chr19:22639759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	RYR1
chr2:38323178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7606627	30.628	0	SCTR
chr6:1171596-29695228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43.568	0	SERPINB9
chr6:2585208-31281875	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31.615	0	SERPINB9
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2799864	36.66	0	Conjunto
chr21:14631415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	SETD4
chr21:14631415-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	SETD4
chr19:22639759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	SHANK1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2836546	rs12325137	10.397	0	SLAH1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16380825	rs1376534	32.409	0	SNCA

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	SYK
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	TCP1
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	crn0015437	25,647	0	TEAD3
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	TFAM
chr15:27740007-30366247	464	2.626.241	1	rs6497213	rs10152753	44,251	0	TJP1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	TLR10
chr3:171220708-171220919	3	212	1	crn0011707	crn0011705	9,195	42511	TNIK
chr6:19044000-31286381	-6774	12.242.382	0	rs6922929	rs9265057	32,224	0	TUBB
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31,615	0	TUBB
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	TXN
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	UCHL1
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	ZAP70

Tabla 3

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	ACAT2
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	ACTR2
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13255895	rs1849692	72.228	0	ADCY8
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	ADD2
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	ADD3
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	ADRA2A
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	AKAP12
chr15:73186518-94501564	4223	21.315.047	1	rs1947219	rs4344687	34.841	0	AKAP13
chr14:105163532-105268228	14	104.697	3	rs7140154	rs4983387	15.629	0	AKT1
chr14:105128354-105277209	20	150.856	3	rs4074077	rs4883559	14.395	0	AKT1
chr14:105154105-105268228	15	114.124	1	rs3809456	rs4983387	16.554	0	AKT1
chr10:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2850046	rs12325137	10.397	0	ALDOA
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	ANK2
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	ANXA2
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	ANXA7
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	APP
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	APP
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	APTX
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	ARHGAP24
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	ARHGEF1
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	ARL3
chr3:234726-6328081	2293	6.093.356	3	rs7632811	rs1595039	106.207	0	ARL8B
chr12:84152210-113464649	5560	29.312.440	1	rs10862748	rs16942470	28.181	0	ATP2B1

(continuación)

Chr. Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:1171596-29895228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43,568	0	ATXN1
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31,615	0	ATXN1
chr12:63538458-63630987	15	92.530	1	rs10747983	rs1456040	22,29	0	AVPR1A
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	B4GALT1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	BANK1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	BCAR1
chr14:96684770-96688669	4	3.900	1	rs4905466	rs4905469	14,379	0	BDKRB2
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	BRD7
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	C4orf17
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	C9orf25
chr8:60897355-61008986	10	11.632	1	rs1464327	rs2611360	12,59	92437	CA8
chr8:60654261-60775727	18	121.467	1	rs1949102	rs7822560	11,681	325896	CA8
chr12:2245636-2252924	7	7.289	1	rs12579529	rs4765899	11,807	0	CACNA1C
chr12:2245636-2252924	7	7.289	0	rs12579529	rs4765899	41,646	0	CACNA1C
chr12:2245636-2252924	/	/	1	rs12579529	rs4765899	19,469	0	CACNA1C
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	CALB2
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	CALM2
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CALM3
chr7:44376785-44388619	4	11.835	1	rs12535537	rs10257749	12,04	11555	CAMK2B
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	CAMK2G
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	CASP3
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	CASP6
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	CASP7
chr7:115525876-115956129	68	430.254	1	rs6948855	rs12667497	28,379	0	CAV1

(continuación)

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr19:22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CCNE1
chr10:33340331-123920784	17036	90 580 454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	CHAT
chr10:33340331-123920784	17036	90 580 454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	CHUK
chr19:22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	CIC
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	CMIP
chr6:69900102-165290477	19424	95 390 376	1	rs779484	rs1511063	30,802	0	CNR1
chr3:118926656-121160369	362	2 233 714	1	rs4591498	rs4676677	42,841	0	COX17
chr4:28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	CPE
chr12:84152210-113464649	5560	29 312 440	1	rs10862748	rs16942470	28,181	0	CRADD
chr10:33340331-123920784	17036	90 580 454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	CREM
chr17:43657921-43728376	4	70 456	1	rs9898857	rs417968	10,243	0	CRHR1
chr2:38328178-128536280	15926	90 208 103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	CRPT
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	CSNK2A2
chr6:31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	cnvi0015437	25,647	0	CSNK2B
chr6:31281438-31678433	-8677	596 996	1	cnvi0006173	rs519417	56,15	0	CSNK2B
chr12:84152210-113464649	5560	29 312 440	1	rs10862748	rs16942470	28,181	0	DCN
chr10:33340331-123920784	17036	90 580 454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	DDIT4
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	DIRAS2
chr17:7088923-7385454	57	296 532	3	rs11650232	rs3760422	2,875	0	DLG4
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	DNM1
chr6:31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	cnvi0015437	25,647	0	DST
chr1:1227897-1273116	14	45 220	3	rs3737721	rs307371	16,779	0	DVL1
chr1:1163804-1314172	-103	150 369	3	rs7515488	rs2477777	25,97	0	DVL1
chr1:1191870-1314172	-109	122 303	3	rs3818646	rs2477777	21,258	0	DVL1

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr1:1235339-1307872	-123	68.534	3	rs11260584	rs2477774	18.526	0	DVL1
chr17:7088923-7385454	57	296.532	3	rs11650232	rs3760422	2.875	0	DVL2
chr8:144656187-144637092	17	30.906	3	rs12546272	rs896962	17.039	0	EEF1D
chr13:100580353-112257226	3428	11.676.874	1	rs10851110	rs1341154	52.726	0	EFNB2
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	EPD41L2
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	ESR1
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	ETHE1
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	FAS
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	FFAR1
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	FFAR2
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	FPR1
chr12:69925695-70075833	47	150.239	1	rs518634	rs775474	15.726	0	FRS2
chr2:38328178-128535280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	FSHR
chr2:49533498-49537795	4	4.298	1	rs2350017	rs1991387	15.685	151832	FSHR
chr15:73186518-94501564	4223	21.315.047	1	rs1947219	rs4344687	34.841	0	FURIN
chr9:1398761-136852591	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	FXN
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	FYN
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	GABRR1
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	GABRR2
chr4:28602089-187393861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	GC
chr9:1398761-136852591	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	GF11B
chr2:38328178-128535280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	GFPT1
chr12:84152210-113454649	5560	29.312.440	1	rs10862748	rs16942470	28.181	0	GIT2
chr6:69900102-165293477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	GJA1

(continuación)

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	chr00015437	25.647	0	GLP1R
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10.397	0	GNAO1
chr16:56362725-56384720	13	21.996	1	rs2241952	rs3790113	20.256	0	GNAO1
chr9:139761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	GNAQ
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	GOT1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	GPM6A
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	GRIA2
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	GRIK1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	GRIK1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	GRM1
chr7:85774549-86281198	56	506.650	3	rs41440	rs1024516	24.091	0	GRM3
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	chr00015437	25.647	0	GRM4
chr11:88696662-88744425	11	47.764	3	rs477399	rs7932640	10.213	0	GRM5
chr3:7405044-7411730	3	6.687	1	rs13091584	rs7647001	16.073	0	GRM7
chr7:125999649-126219766	52	220.118	1	rs714237	rs2299470	25.109	0	GRM8
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	GSK3A
chr3:118926656-121160369	362	2.233.714	1	rs4591498	rs4676677	42.841	0	GSK3B
chr9:139761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	GSN
chr9:139761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	HABP4
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	HAND2
chr6:19044000-31286381	-6774	12.242.382	0	rs6922929	rs9265057	32.224	0	HLA-A
chr6:2565208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31.615	0	HLA-A
chr6:19044000-31286381	-6774	12.242.382	0	rs6922929	rs9265057	32.224	0	HLA-C
chr6:2565208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31.615	0	HLA-C

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnv0015437	25.647	0	HLA-DQA2
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	HMGNI
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	HMGNI
chr5:162867195-162958461	20	91.267	1	rs2069347	rs7722476	13.271	0	HMMR
chr5:78661854-78673236	5	11.383	1	rs7732902	rs12187625	11.269	0	HOMER1
chr5:78629346-78765405	28	136.060	1	rs9293769	rs7710089	19.586	0	HOMER1
chr15:73186518-94501564	4223	21.315.047	1	rs1947219	rs4344687	34.841	0	HOMER2
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnv0015437	25.647	0	HSP90AB1
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnv0015437	25.647	0	HSPA1A
chr6:31281438-31878433	-8677	596.996	1	cnv00006173	rs519417	56.15	0	HSPA1A
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnv0015437	25.647	0	HSPA1B
chr6:31281438-31878433	-8677	596.996	1	cnv00006173	rs519417	56.15	0	HSPA1B
chr7:75337644-77143217	201	1.805.574	1	rs10954377	rs6976567	29.447	0	HSPB1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2056546	rs12325137	10.397	0	IL4R
chr3:234726-6328081	2293	6.093.356	3	rs7632811	rs1595039	106.207	0	IL5RA
chr15:73186518-94501564	4223	21.315.047	1	rs1947219	rs4344687	34.841	0	IQGAP1
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	ITGB2
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	ITGB2
chr3:234726-6328081	2293	6.093.356	3	rs7632811	rs1595039	106.207	0	ITPR1
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	cnv0015437	25.647	0	ITPR3
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900.018	0	KCNE1
chr21:35726698-35904697	53	178.000	3	rs4817646	rs7280739	93.548	0	KCNE1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089.459	0	KCNE1
chr17:68408395-68506682	20	98.288	1	rs12601221	rs7218368	15.131	232212	KCNJ2

(continuación)

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr19: 22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	KCNN4
chr20: 62038277-62053754	7	15 478	3	rs1801475	rs3893041	7,196	0	KCNQ2
chr20: 62045709-62053754	4	8 046	3	rs2281570	rs3893041	7,185	0	KCNQ2
chr8: 84037048-138506934	11020	54 469 887	1	rs13265895	rs1849692	72,228	0	KCNQ3
chr6: 69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	KCNQ5
chr4: 28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	KDR
chr5: 132036252-132114847	11	78 596	1	rs1468216	rs30514	12,981	0	KIF3A
chr4: 28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	KIT
chr19: 22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	KLK10
chr6: 69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	LAMA4
chr6: 69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	LOC154092
chr4: 28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	LRP2BP
chr6: 31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	crni0015437	25,647	0	LTA
chr6: 31281438-31878433	-8677	596 996	1	crni0006173	rs519417	56,15	0	LTA
chr14: 22513116-32242747	1997	9 729 632	1	rs4982546	rs17098165	31,673	0	LTB4R
chr6: 31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	crni0015437	25,647	0	MAD2L1BP
chr19: 22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	MAP3K10
chr6: 69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	MAP3K7
chr6: 31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	crni0015437	25,647	0	MAPK14
chr16: 16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	MAPK3
chr6: 69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	MARCKS
chr19: 22609759-55294329	-4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	MARK4
chr18: 58316345-58573151	29	256 807	1	rs9964060	rs7233420	16,278	276344	MC4R
chr18: 58267843-58310343	9	42 501	3	rs7240781	rs1346831	19,941	227842	MC4R

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr18:58117122-58120972	5	3.851	1	rs9967057	rs2000778	14,81	77121	MC4R
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	MLLT3
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	MPHOSPH6
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	crni0015437	25,647	0	MRPL14
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	MRPS12
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	MRPS16
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	MRPS6
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	MRPS6
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	MX1
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	MX1
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72,228	0	MYC
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	MYO6
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	NANS
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72,228	0	NCALD
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	NFKB2
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	NFKBIB
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	crni0015437	25,647	0	NFKBIE
chr2:152065396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4664494	89,838	0	NMI
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	NPHP1
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	NPY2R
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	NUCB1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	OPRM1
chr6:154379152-154393884	5	14.733	1	rs3823010	rs3778153	18,342	0	OPRM1
chr19:22609759-55294329	4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	PAFAH1B3

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr5:10158083-102529401	120	971 319	1	rs4323206	rs26819	39,848	0	PAM
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PARD6A
chr2:38328178-128536280	15926	90 208 103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	PCBP1
chr21:14601415-48084989	8249	33 483 575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	PCBP3
chr21:14901920-48084989	8239	33 183 070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	PCBP3
chr5:140225908-140233387	8	7 480	1	rs7730895	rs10054866	22,285	0	PCDHA4
chr5:140227999-140232346	3	4 348	0	rs4151689	rs17119246	10,222	0	PCDHA4
chr5:140227999-140232346	3	4 348	1	rs4151689	rs17119246	14,695	0	PCDHA4
chr5:140225908-140233387	8	7 480	1	rs7730895	rs10054866	18,25	0	PCDHA4
chr6:69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	PCMT1
chr21:14601415-48084989	8249	33 483 575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	PCNT
chr21:47836122-47856106	5	19 985	1	rs2839245	rs2236616	11,082	0	PCNT
chr21:14901920-48084989	8239	33 183 070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	PCNT
chr21:14601415-48084989	8249	33 483 575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	PCP4
chr21:14901920-48084989	8239	33 183 070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	PCP4
chr19:22609759-55294329	4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	PDCD5
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	PDCI
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PHKB
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PHKG2
chr6:31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	chr0015437	25,647	0	PLA2G7
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PLCG2
chr19:22609759-55294329	4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	PLEKHA4
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	PLK1
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	POLR2C

(continuación)

Chr. Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	PPEF2
chr18:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PPP1R14A
chr19:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PPP2R1A
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	PPP3CA
chr10:46961667-47748912	104	787.246	3	rs506372	rs3013367	103,838	0	PPYR1
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	PPYR1
chr10:46961667-47748912	104	787.246	3	rs506372	rs3013367	112,468	0	PPYR1
chr10:46961667-47748912	12	187.451	3	rs506372	rs4979753	13,078	0	PPYR1
chr10:46961667-47703613	102	741.947	3	rs506372	rs4128364	75,136	0	PPYR1
chr17:64287309-64288738	4	1.430	1	crv00008597	crv00008599	18,218	10188	PRKCA
chr17:64287309-64288738	4	1.430	1	crv00008597	crv00008599	15,126	10188	PRKCA
chr19:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PRKCG
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	PRKG1
chr10:53388223-53399900	4	11.678	1	rs7915186	rs4486574	14,875	0	PRKG1
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	PRLHR
chr19:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PRMT1
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789364	36,66	0	PSAT1
chr9:81429567-8143855	7	14.289	3	rs12345239	rs6559415	5,259	484558	PSAT1
chr18:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PSG9
chr11:198510-244552	23	46.043	1	rs3802985	rs2272586	13,271	0	PSMD13
chr14:22513116-32242747	1997	9.729.632	1	rs4982546	rs17093165	31,673	0	PSME1
chr19:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	PTGIR
chr12:84152740-113464649	5560	29.312.440	1	rs10867748	rs16942470	28,181	0	PTPN11
chr19:22608759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569376	20,948	0	RABAC1

(continuación)

Chr-Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	RALB
chr14:22513116-32242747	1997	9.729.632	1	rs4982546	rs17098165	31.673	0	RBM23
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	REL
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	RELB
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	RGS10
chr1:188802542-196412070	1346	7.609.529	1	rs10158341	rs12075206	61.486	0	RGS13
chr1:191836316-191875752	12	39.437	1	rs2211195	rs9427811	47.094	251840	RGS18
chr1:188802542-196412070	1346	7.609.529	1	rs10158341	rs12075206	61.486	0	RGS18
chr1:191836316-191875752	12	39.437	1	rs2211195	rs9427811	47.13	251840	RGS18
chr1:188802542-196412070	1346	7.609.529	1	rs10158341	rs12075206	61.486	0	RGS2
chr4:28602089-187390861	26883	158.786.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	RHOH
chr11:198510.244552	23	46.043	1	rs3802985	rs2272566	13.271	0	RIC8A
chr12:84152210-113404049	5500	29.312.440	1	rs10862746	rs10942470	28.181	0	RIC8B
chr2:152065396-152499580	79	434.185	3	rs289871	rs4664494	89.838	0	RIF1
chr6:1171596-29895228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43.568	0	RIPK1
chr6:2385208-31281670	-2	28.090.009	1	rs1634740	rs1034747	31.015	0	RIPK1
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72.228	0	RIPK2
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	RPL12
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2858546	rs12325137	10.397	0	RRAD
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	RTN4
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	RUVBL2
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	RYR1
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	SCTR
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72.228	0	SDC2

(continuación)

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr6:1171596-29895228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43,568	0	SERPINB9
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31,615	0	SERPINB9
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	Conjunto
chr21:14601415-48084989	8249	33.483.575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	SETD4
chr21:14901920-48084989	8239	33.183.070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	SETD4
chr12:84152210-113464649	5560	29.312.440	1	rs10862748	rs16942470	28,181	0	SH2B3
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	SHANK1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	SLAH1
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	SIRT2
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	SLC1A1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	SMPD3
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	SNAP91
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	SNCA
chr6:19044000-31286381	-6774	12.242.382	0	rs6922929	rs9265057	32,224	0	SOX4
chr6:1171596-29895228	43	28.723.633	0	rs3128994	rs9259831	43,568	0	SOX4
chr6:21599766-21623715	6	23.950	1	rs9295513	rs1744855	10,637	917	SOX4
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31,615	0	SOX4
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72,228	0	SPAG1
chr16:16348605-90291153	14331	73.942.549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	SPG7
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	SPP1
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	SPTBN1
chr13:34141695-34143447	3	1.753	1	crv0006685	rs9285097	14,343	0	STARD13
chr13:34141695-34143447	3	1.753	1	crv0006685	rs9285097	13,354	0	STARD13
chr13:34141695-34143447	3	1.753	0	crv0006685	rs9285097	14,964	0	STARD13

(continuación)

Chr: Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr19:22609759-55294329	4174	32 684 571	3	rs7251413	rs2569676	20,948	0	STRN4
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	STX4
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	STXBP1
chr4:28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	SULT1E1
chr6:69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	SUMO4
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	SYK
chr12:79441371-79473659	7	32 289	3	rs17273032	rs11838060	15,101	0	SYT1
chr2:160064395-160668661	110	604 267	1	rs6737837	rs1549579	37,853	0	TANC1
chr2:161901301-162018643	25	117 343	1	rs4664395	rs1267059	21,357	0	TANK
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	TAOK2
chr9:1114119-1876566	213	762 448	3	rs3746162	rs10414308	25,766	0	TCF3
chr6:69900102-165298477	19424	95 398 376	1	rs779484	rs1511063	38,802	0	TCP1
chr6:31289284-56929863	15402	25 640 580	3	rs9265170	cnvi0015437	25,647	0	TEAD3
chr10:33340331-123920784	17036	90 580 454	1	rs10430560	rs1885516	36,263	0	TFAM
chr2:38328178-128536280	15926	90 208 103	1	rs232542	rs7608627	30,628	0	TGFA
chr21:14601415-48084989	8249	33 483 575	3	rs2775537	rs2839378	6900,018	0	TIAM1
chr21:14901920-48084989	8239	33 183 070	3	rs12626247	rs2839378	11089,459	0	TIAM1
chr15:27740007-30366247	464	2 626 241	1	rs6497213	rs10152753	44,251	0	TJP1
chr4:28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	TLR10
chr3:171220708-171220919	3	212	1	cnvi0011707	cnvi0011705	9,195	42511	TNIK
chr4:2768630-2772530	3	3 901	1	rs6600766	rs7695151	12,121	10527	TNIP2
chr16:16348605-90291153	14331	73 942 549	4	rs2856546	rs12325137	10,397	0	TRADD
chr9:1399761-136852891	25442	135 453 131	1	rs12341621	rs2789864	36,66	0	TRAF1
chr4:28602089-187390861	26883	158 788 773	1	rs16880825	rs1376534	32,409	0	TRIM2

(continuación)

Chr:Start-Stop(hg19)	NumSNP	Longitud	Estado, CN	StartSNP	EndSNP	Confianza	Distancia del gen	Gen de mGluR
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	TRPC3
chr12:84152210-113464649	5560	29.312.440	1	rs10862748	rs16942470	28.181	0	TRPV4
chr6:31289284-56929863	15402	25.640.580	3	rs9265170	crwi0015437	25.647	0	TIBK1
chr6:69900102-165298477	19424	95.398.376	1	rs779484	rs1511063	38.802	0	TTK
chr6:19044000-31286381	-6774	12.242.382	0	rs6922929	rs9265057	32.224	0	TUBB
chr6:2585208-31281876	-2	28.696.669	1	rs1634746	rs1634747	31.615	0	TUBB
chr9:1399761-136852891	25442	135.453.131	1	rs12341621	rs2789864	36.66	0	TXN
chr4:28602089-187390861	26883	158.788.773	1	rs16880825	rs1376534	32.409	0	UCHL1
chr10:33340331-123920784	17036	90.580.454	1	rs10430560	rs1885516	36.263	0	VCL
chr19:22609759-55294329	-4174	32.684.571	3	rs7251413	rs2569676	20.948	0	WDR62
chr7:75337644-77143217	201	1.805.574	1	rs10954377	rs6976567	29.447	0	YWHAZ
chr8:84037048-138506934	11020	54.469.887	1	rs13265895	rs1849692	72.228	0	YWHAZ
chr2:38328178-128536280	15926	90.208.103	1	rs232542	rs7608627	30.628	0	ZAP70

REIVINDICACIONES

1. Fasoracetam para uso en un procedimiento para tratar el síndrome de Tourette (ST) en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de dicho fasoracetam al sujeto, en donde el fasoracetam se administra a una dosis de 50-400 mg, 100-400 mg o 200-400 mg, y en el que la dosis se administra una, dos o tres veces al día.
2. Fasoracetam para el uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene al menos una alteración genética en un gen de la red del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR).
3. Fasoracetam para el uso de la reivindicación 2, en donde la alteración genética es una variación del número de copias (CNV) o una variación de un solo nucleótido (SNV).
4. Fasoracetam para el uso de la reivindicación 3, en donde la alteración genética es una CNV.
5. Fasoracetam para el uso de la reivindicación 4, en donde la CNV es una duplicación o eliminación
6. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde fasoracetam es fasoracetam monohidratado (NS-105 o NFC-1).
7. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde fasoracetam se administra a una dosis de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg o 400 mg.
8. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el fasoracetam se administra en una dosis de 200-400 mg, tal como 200 mg, 300 mg o 400 mg, y en el que la dosis se administra dos veces al día.
9. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el ST es uno o más de: tic motor persistente (crónico) trastorno de tics vocales persistentes (crónicos) o trastorno de tics provisional.
10. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico.
11. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el sujeto es un adulto.
12. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde los síntomas de tics se reducen en el sujeto después de al menos 1 semana, tal como al menos 2 semanas, tal como al menos 3 semanas, tal como al menos 4 semanas de tratamiento con fasoracetam.
13. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde los síntomas de falta de atención, hiperactividad y/o impulsividad se reducen en el sujeto después de al menos 1 semana, tal como al menos 2 semanas, tal como al menos 3 semanas, tal como como al menos 4 semanas de tratamiento con fasoracetam.
14. Fasoracetam para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el sujeto también tiene un trastorno obsesivo compulsivo (TOC).
15. Fasoracetam para el uso de la reivindicación 14, en donde los síntomas de TOC se reducen en el sujeto después de al menos 1 semana, tal como al menos 2 semanas, tal como al menos 3 semanas, tal como al menos 4 semanas de tratamiento con fasoracetam.

Nível 1 Gen	GeneRange (hg19)	GeneRange+ 500 kb (hg19)	GeneRange (hg18)	StartSNP (GeneRange + 500 kb)	EndSNP (GeneRange + 500 kb)
ACAT1	chr11:10799225 7-108018891	chr11:107492 257- 108518891	chr11:10749746 7-107523485	rs7925970	kgp3957860
ACCN1	chr17:31340105 -32483825	chr17:308401 05-32983825	chr17:28364218- 29507938	rs2519865	kgp10854156
ACTR2	chr2:65454828- 65498390	chr2:6495482 8-65998390	chr2:65308405- 65351891	rs1477043	kgp4266233
ADCY1	chr7:45614124- 45762714	chr7:4511412 4-46262714	chr7:45580649- 45729239	rs2289367	kgp13398740
ADRBK1	chr11:67033904 -67054029	chr11:665339 04-67554029	chr11:66790480- 66810605	kgp7862175	kgp2126040
ALDOA	chr16:30064410 -30081741	chr16:295644 10-30581741	chr16:29971972- 29989236	kgp733881	kgp6386467,rs3 3997546
APP	chr21:27252860 -27543446	chr21:267528 60-28043446	chr21:26174731- 26465003	rs7281883	kgp2004872
ARL15	chr5:53180613- 53606403	chr5:5268061 3-54106403	chr5:53216370- 53642160	kgp10474479	rs10058571
ATXN7L3	chr17:42269172 -42275529	chr17:417691 72-42775529	chr17:39624698- 39631055	rs11650560	rs6503398
BDKRB2	chr14:96671134 -96710666	chr14:961711 34-97210666	chr14:95740887- 95780419	kgp19731302	kgp1905230
CA8	chr8:61101422- 61193954	chr8:6060142 2-61693954	chr8:61263976- 61356508	kgp9568230	kgp1623935
CACNA1 B	chr9:140772240 -141019076	chr9:1402722 40-141519076	chr9:139892061- 140136452	kgp18327422	kgp12374930
CACYBP	chr1:174968570 -174981163	chr1:1744685 70-175481163	chr1:173235193- 173247786	rs1013769	kgp15391194
CALM1	chr14:90863326 -90874619	chr14:903633 26-91374619	chr14:89933125- 89944363	kgp828819	kgp22766175
CHRM3	chr1:239549864 -240049896	chr1:2390498 64-240549896	chr1:237616487- 238116519	kgp1999037	rs1537850
CIC	chr19:42788816 -42799949	chr19:422888 16-43299949	chr19:47480656- 47491789	kgp21495548	kgp22794755
CNP	chr17:40118758 -40129754	chr17:396187 58-40629754	chr17:37372284- 37383280	kgp4988562	kgp1573374

Fig. 1-1

Nivel 1 Gen	GeneRange (hg19)	GeneRange+ 500 kb (hg19)	GeneRange (hg18)	StartSNP (GeneRange + 500 kb)	EndSNP (GeneRange + 500 kb)
CNTN4	chr3:2140549-3099645	chr3:1640549-3599645	chr3:2117246-3074645	kgp7465125	kgp11488181,rs9811783
CRHR1	chr17:954314-1170453	chr17:454314-1670453	chr17:4121744-8-41268973	kgp12243700	kgp2967880
CTNNA2	chr2:79412356-80875988	chr2:78912356-81375988	chr2:79265864-80729416	kgp2692843	kgp6161954
DISC1	chr1:23166439-8-232177019	chr1:23116439-8-232677019	chr1:22982918-3-230243641	kgp15830047	kgp10247084
DPP6	chr7:15358441-8-154685995	chr7:15308441-8-155185995	chr7:15321535-1-154316928	rs1822707	rs7781545
DYNLL1	chr12:1209076-59-120936298	chr12:1204076-59-121436298	chr12:1193920-42-119420681	rs2393569	rs1169303
FPR1	chr19:5224902-2-52255150	chr19:5174902-2-52755150	chr19:5694083-7-56946962	rs11084062	kgp21351572
GAPDH	chr12:6643656-6647536	chr12:6143656-7147536	chr12:6513917-6517797	kgp12277967	kgp3951989
GNA15	chr19:3136190-3163766	chr19:2636190-3663766	chr19:3087190-3114766	kgp9441497	rs8109485
GNAI2	chr3:50263723-50296786	chr3:49763723-50796786	chr3:50238727-50271790	rs1049256	kgp1163947
GNAO1	chr16:5622525-0-56391356	chr16:5572525-0-56891356	chr16:5478275-1-54948857	rs36013	kgp16402238
GNAQ	chr9:80335190-80646219	chr9:79835190-81146219	chr9:79525010-79836012	rs3802497	kgp478959
GRIK1	chr21:3090925-3-31312282	chr21:3040925-3-31812282	chr21:2983112-4-30234153	kgp6759057	kgp13183414
GRIK3	chr1:37261127-37499844	chr1:36761127-37999844	chr1:37033714-37272431	kgp15160339	kgp6185747
GRM1	chr6:14634878-1-146758731	chr6:14584878-1-147258731	chr6:14639047-4-146800424	kgp17333275	rs17076442
GRM3	chr7:86273229-86494192	chr7:85773229-86994192	chr7:86111165-86332128	rs7809507	rs6950721
GRM5	chr11:8823774-3-88796816	chr11:8773774-3-89296816	chr11:8788100-5-88436464	kgp11022062	rs7123374
GRM7	chr3:6902801-7783218	chr3:6402801-8283218	chr3:6877926-7758217	rs17288121	kgp10770379
GRM8	chr7:12607865-1-126893147	chr7:12557865-1-127393147	chr7:12586588-7-126680383	rs11767202	kgp13721602
GSN	chr9:12396376-0-124095120	chr9:12346376-0-124595120	chr9:12300358-1-123134941	rs10984984	kgp10246924
HOMER1	chr5:78669785-78809700	chr5:78169785-79309700	chr5:78705541-78845456	kgp22480767	rs2438612

Fig. 1-2

Nivel 1 Gen	GeneRange (hg19)	GeneRange+ 500 kb (hg19)	GeneRange (hg18)	StartSNP (GeneRange + 500 kb)	EndSNP (GeneRange + 500 kb)
HTR2A	chr13:4740751 2-47471169	chr13:4690751 2-47971169	chr13:4630551 3-46368995	rs4942513	rs2185411
LARP7	chr4:11355811 9-113578742	chr4:11305811 9-114078742	chr4:11377756 8-113798191	kgp20778198	rs10516593
MAPK1	chr22:2211394 6-22221970	chr22:2161394 6-22721970	chr22:2044394 6-20551970	rs2019503	rs5758017
MTHFD1	chr14:6485475 8-64926725	chr14:6435475 8-65426725	chr14:6392484 5-63996474	kgp8236539	kgp19721535
MX1	chr21:4279251 9-42831141	chr21:4229251 9-43331141	chr21:4171431 1-41753008	rs7280789	kgp9356591
NARG1	chr4:14022267 5-140311935	chr4:13972267 5-140811935	chr4:14044212 5-140531385	kgp951257	kgp22761518
NEGR1	chr1:71868624 -72748405	chr1:71368624- 73248405	chr1:71641212- 72520993	kgp15840593	kgp15187386
NLN	chr5:65018022 -65125111	chr5:64518022- 65625111	chr5:65053840- 65155145	kgp8540617	kgp6780911
NMI	chr2:15212698 1-152146430	chr2:15162698 1-152646430	chr2:15183522 7-151854676	rs9789673	rs4303715
PCBP3	chr21:4706368 2-47355618	chr21:4656368 2-47855618	chr21:4588811 0-46180046	rs13047590	rs17371795
PDE1C	chr7:31792631 -32338383	chr7:31292631- 32838383	chr7:31759156- 32305466	rs960434	rs10264489
PPP2R1A	chr19:5269305 4-52729678	chr19:5219305 4-53229678	chr19:5738504 5-57421483	kgp3827878	kgp21490256
PRPSAP1	chr17:7430686 7-74350279	chr17:7380686 7-74850279	chr17:7181860 9-71861526	kgp13936725	kgp5222426
PSMD11	chr17:3077150 1-30808042	chr17:3027150 1-31308042	chr17:2779561 4-27832155	kgp12010810	rs8065019
PSMD13	chr11:236807- 252984	chr11:1-752984	chr11:226807- 242984	kgp9815230	kgp7252222
PXN	chr12:1206482 41-120703574	chr12:1201482 41-121203574	chr12:1191326 32-119187946	kgp9790305	kgp10851563
QRICH2	chr17:7427012 9-74303761	chr17:7377012 9-74803761	chr17:7178172 4-71815356	kgp9494493	kgp13978344
RANBP1	chr22:2010502 3-20114706	chr22:1960502 3-20614706	chr22:1848502 3-18494704	kgp15081773	kgp240898
RAP2A	chr13:9808647 4-98120252	chr13:9758647 4-98620252	chr13:9688447 6-96918245	kgp1964422	kgp12456635
RCC1	chr1:28832454 -28865708	chr1:28332454- 29365708	chr1:28717331- 28738194	kgp4972332	kgp10549261
RGS12	chr4:3315873- 3441640	chr4:2815873- 3941640	chr4:3285671- 3411438	kgp6603457	kgp12100218

Fig. 1-3

Nível 1 Gen	GeneRange (hg19)	GeneRange +500kb(hg19)	GeneRange (hg18)	StartSNP (GeneRange +500kb)	EndSNP (GeneRange +500kb)
RIF1	chr2:15226639 6-152333860	chr2:15176639 6-152833860	chr2:15197464 5-152040665	rs13010870	kgp14366130
RUVBL2	chr19:4949715 5-49519182	chr19:4899715 5-50019182	chr19:5418896 7-54210994	kgp2866116	rs6509434
RYR1	chr19:3892433 9-39078204	chr19:3842433 9-39578204	chr19:4361617 9-43770044	kgp21463042	kgp10827233
RYR2	chr1:23720570 1-237997288	chr1:23670570 1-238497288	chr1:23527232 4-236063911	kgp15265824	kgp855991
SDC3	chr1:31342312 -31381480	chr1:30842312- 31881480	chr1:31114899- 31154067	kgp3545961	rs1039630
SELE	chr1:16969178 0-169703220	chr1:16919178 0-170203220	chr1:16795840 4-167969844	kgp11738441	kgp5736867
SERPINB 9	chr6:2887503- 2903545	chr6:2387503- 3403545	chr6:2832502- 2848506	rs4959652	kgp9198993
SETD4	chr21:3741598 1-37451687	chr21:3691598 1-37951687	chr21:3633785 1-36373557	rs8131794	kgp10193814
SGTB	chr5:64961754 -65017941	chr5:64461754- 65517941	chr5:64997510- 65053697	rs2367239	rs253229
SHANK1	chr19:5116508 3-51220195	chr19:5066508 3-51720195	chr19:5585689 5-55912007	kgp8880890	kgp5265049
SLC7A10	chr19:3369956 9-33716756	chr19:3319956 9-34216756	chr19:3839141 0-38408548	kgp3880561	kgp21532613
SORD	chr15:4531530 1-45367287	chr15:4481530 1-45867287	chr15:4310263 2-43154331	rs3752691	rs17627219
STRAP	chr12:1603528 7-16056410	chr12:1553528 7-16556410	chr12:1592655 4-15947677	kgp9763258	kgp18858589
TK1	chr17:7617015 9-76183285	chr17:7567015 9-76683285	chr17:7368175 4-73694880	kgp13960604	kgp4569268
TNIK	chr3:17078029 1-171178197	chr3:17028029 1-171678197	chr3:17226436 3-172660546	kgp17660929	kgp3100328
USP24	chr1:55532031 -55681039	chr1:55032031- 56181039	chr1:55304619- 55453350	kgp3052862	kgp5594096
VHL	chr3:10183318 -10195354	chr3:9683318- 10695354	chr3:10158318- 10168746	kgp6652387	rs9942062

Fig. 1-4

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange +500kb)
ACAT2	chr6:160182988-160200087	chr6:159682988-160700087	chr12:51783540-51804590	kgp17016252	rs3119312
ACCN2	chr12:50451486-50477394	chr12:49951486-50977394	chr12:48737753-48763661	kgp6083801	kgp2326833
ACP1	chr2:264868-278282	chr2:1-778282	chr2:254871-268282	kgp14878812	kgp6217001
ACTB	chr7:5566778-5570232	chr7:5066778-6070232	chr7:5533304-5536758	kgp10503129	rs17136342
ADA	chr20:43248162-43280376	chr20:42748162-43780376	chr20:42681576-42713790	kgp505723	rs2207199
ADD1	chr4:2845583-2931802	chr4:2345583-3431802	chr4:2815381-2901587	kgp5601859	kgp5383382
ADD2	chr2:70834749-70995375	chr2:70334749-71495375	chr2:70688257-70848837	kgp14188216	kgp4077094
ADORA1	chr1:203096835-203136533	chr1:202596835-203636533	chr1:201363458-201403156	rs16850143	rs12568960
ADRA1B	chr5:159343739-159400017	chr5:158843739-159900017	chr5:159276317-159332595	rs17056747	kgp2774549
ADRA2A	chr10:112836789-112840662	chr10:112336789-113340662	chr10:112826910-112830560	kgp3219023	rs10787379
ADRA2C	chr4:3768295-3770253	chr4:3268295-4270253	chr4:3737872-3740016	kgp21189210	kgp21320659
ADRB2	chr5:148206155-148208197	chr5:147706155-148708197	chr5:148186348-148188381	kgp6738042	rs352336
ANXA2	chr15:60639349-60690185	chr15:60139349-61190185	chr15:58426641-58477477	kgp19904124	kgp1248561
APTX	chr9:32972603-33001639	chr9:32472603-33501639	chr9:32962607-33015110	kgp8123814	kgp22778750
AQP1	chr7:30893009-30965131	chr7:30393009-31465131	chr7:30917992-30931656	kgp13347683	rs11983505
ARHGAP24	chr4:86396283-86923823	chr4:85896283-87423823	chr4:86615307-87142847	kgp12192788	kgp20991115
ARRB1	chr11:74971165-75062875	chr11:74471165-75562875	chr11:74654129-74740521	kgp13077708	kgp12867051
ARRB2	chr17:4613788-4624795	chr17:4113788-5124795	chr17:4560537-4571544	kgp10630047	rs2304905

Fig. 2-1

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange +500kb)
BDKRB1	chr14:96722546-96731100	chr14:96222546-97231100	chr14:95792311-95800853	rs10146784	kgp10194056
BTBD2	chr19:1985446-2015702	chr19:1485446-2515702	chr19:1936446-1966702	kgp9698924	rs12985186
BTG2	chr1:203274663-203278729	chr1:202774663-203778729	chr1:201541286-201545352	kgp11073362	kgp22834576
C17orf44	chr17:8123966-8127361	chr17:7623966-8627361	chr17:8064691-8068086	kgp14083005	kgp8066962
C1orf116	chr1:207191865-207206101	chr1:206691865-207706101	chr1:205258488-205272724	kgp15208593	rs12094477
C7orf25	chr7:42948871-42971805	chr7:42448871-43471805	chr7:42915396-42938330	kgp13766903	kgp8523923
CALB2	chr16:71392615-71424342	chr16:70892615-71924342	chr16:69950126-69981843	rs1774414	kgp16319275
CALM2	chr2:47387220-47403740	chr2:46887220-47903740	chr2:47146583-47257154	kgp12094177	kgp4237241
CALM3	chr14:90863326-90874619	chr14:90363326-91374619	chr19:51796351-51805879	kgp828819	kgp22766175
CAMK1	chr3:9799028-9811668	chr3:9299028-10311668	chr3:9774030-9786661	kgp4340327	kgp1318661
CAMK2B	chr7:44256748-44365230	chr7:43756748-44865230	chr7:44223273-44331749	rs10245456	kgp10338229
CAMK4	chr5:110559946-110820748	chr5:110059946-111320748	chr5:110587980-110848647	kgp11981357	kgp22673631
CCNB1	chr5:68462836-68474070	chr5:67962836-68974070	chr5:68498668-68509826	kgp5100830	rs28529133
CDC42	chr1:22379119-22419436	chr1:21879119-22919436	chr1:22251706-22292023	kgp15282552	rs209696
CENTG1	chr12:58118076-58135944	chr12:57618076-58635944	chr12:56404343-56422211	kgp22774357	rs12825103
CHGB	chr20:5891973-5906005	chr20:5391973-6406005	chr20:5840167-5854003	kgp19217529	kgp5406173
CHP	chr15:41523436-41574083	chr15:41023436-42074083	chr15:39310728-39361375	kgp9389002	kgp10815429
CHRM2	chr7:136553398-136701771	chr7:136053398-137201771	chr7:136203938-136352311	rs2882248	kgp11051162
CMPK	chr2:6988440-7005950	chr2:6488440-7505950	chr2:6905891-6923401	rs16865056	kgp6717309
CNR1	chr6:88849584-88875767	chr6:88349584-89375767	chr6:88910155-88932281	kgp11366911	kgp5424340

Fig. 2-2

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange +500kb)
COPB2	chr3:139076432-139108522	chr3:138576432-139608522	chr3:140559122-140591212	kgp17652827	rs2554152
CYCS	chr7:25158269-25164980	chr7:24658269-25664980	chr7:25124799-25131480	kgp22782658	kgp9259047
DCN	chr12:91539034-91576806	chr12:91039034-92076806	chr12:90063165-90100937	rs11105720	rs1602946
DHCR7	chr11:71145456-71159477	chr11:70645456-71659477	chr11:70823104-70837125	rs2016495	kgp4157665
DLST	chr14:75348593-75370450	chr14:74848593-75870450	chr14:74418371-74440198	kgp6099186	rs11621369
DRD2	chr11:113280316-113346001	chr11:112780316-113846001	chr11:112785526-112851211	kgp12732525	rs1062613
DRD3	chr3:113847556-113918254	chr3:113347556-114418254	chr3:115330246-115400944	kgp18078164	kgp7361746
DSTN	chr20:17550598-17588652	chr20:17050598-18088652	chr20:17498598-17536652	kgp19350858	rs1581925
ECHS1	chr10:135175986-135186908	chr10:134675986-135686908	chr10:135025979-135036898	kgp21664075	kgp22837031
EGFR	chr7:55086724-55275031	chr7:54586724-55775031	chr7:55054218-55242525	kgp12053718	kgp3314724
EIF3S3	chr8:117657055-117768062	chr8:117157055-118268062	chr8:117726236-117837243	kgp10576753	rs1793723
ERBB2	chr17:37844392-37884915	chr17:37344392-38384915	chr17:35097918-35138441	kgp11528115	kgp670921
F2R	chr5:76011867-76031595	chr5:75511867-76531595	chr5:76047623-76067351	kgp22518836	kgp1549629
F2RL2	chr5:75911306-75919240	chr5:75411306-76419240	chr5:75947062-75954996	kgp10188048	kgp8041699
F2RL3	chr19:16999825-17002830	chr19:16499825-17502830	chr19:16860825-16863830	kgp9756004	kgp12567834
F3	chr1:94994731-95007413	chr1:94494731-95507413	chr1:94767460-94779903	kgp22732356	kgp5203715
FKBP3	chr14:45584801-45604009	chr14:45084801-46104009	chr14:44654858-44674272	kgp8973198	kgp19724486
FSCN1	chr7:5632435-5646287	chr7:5132435-6146287	chr7:5598979-5612812	kgp11535801	kgp22733484
FURIN	chr15:91411884-91426687	chr15:90911884-91926687	chr15:89212888-89227691	kgp19755110	kgp7570879
FYN	chr6:111981534-112194655	chr6:111481534-112694655	chr6:112089177-112301320	kgp9553033	kgp10843976

Fig. 2-3

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
GLP1R	chr6:39016556-39055520	chr6:38516556-39555520	chr6:39124534-39163498	kgp11427391	kgp8067157
GLP2R	chr17:9729380-9793022	chr17:9229380-10293022	chr17:9670105-9733747	kgp13857921	kgp14095302
GNAI1	chr7:79764139-79848725	chr7:79264139-80348725	chr7:79602075-79686661	kgp3340161	kgp96572
GNAI3	chr1:110091185-110138452	chr1:109591185-110638452	chr1:109892708-109939975	rs28503409	kgp2138201
GNB2L1	chr5:180663927-180670906	chr5:180163927-181170906	chr5:180596533-180603512	kgp9825803	kgp22785368
GOT1	chr10:101156626-101190530	chr10:100656626-101690530	chr10:101146617-101180336	kgp21656902	kgp21815940
GP1BA	chr17:4835591-4838325	chr17:4335591-5338325	chr17:4776371-4779067	kgp13949132	kgp11186643
GPR26	chr10:125425870-125456913	chr10:124925870-125956913	chr10:125415860-125444113	kgp7582662	kgp21578542
GRB2	chr17:73314156-73401790	chr17:72814156-73901790	chr17:70825751-70913385	kgp13841089	kgp14035219
GRB7	chr17:37894161-37903538	chr17:37394161-38403538	chr17:35147712-35157064	kgp14102913	kgp13833584
GRIA1	chr5:152870083-153193429	chr5:152370083-153693429	chr5:152850276-153173622	rs1438937	rs10057369
GRM2	chr3:51741080-51752625	chr3:51241080-52252625	chr3:51716127-51727665	rs4367100	rs13060808
GRM4	chr6:33989627-34113869	chr6:33489627-34613869	chr6:34097605-34231377	kgp17076142	rs6909637
GRM6	chr5:178405329-178422124	chr5:177905329-178922124	chr5:178337935-178354730	rs603852	rs11249632
HBXIP	chr1:110943876-110950546	chr1:110443876-111450546	chr1:110745399-110752069	kgp8686658	rs1936942
HD	chr6:125596496-125623282	chr6:125096496-126123282	chr6:125638195-125664981	rs11154263	rs11967627
HNRPA3	chr2:178077422-178088685	chr2:177577422-178588685	chr2:177785668-177796931	kgp14203861	rs1344924
HOMER3	chr19:19017768-19045219	chr19:18517768-19545219	chr19:18901011-18912983	rs13344313	rs4808199
HRPT2	chr1:193091088-193223942	chr1:192591088-193723942	chr1:191357711-191490565	kgp2473538	kgp12065536
HSP90AB1	chr6:44214848-44221614	chr6:43714848-44721614	chr6:44322826-44329592	kgp5836209	kgp8706663

Fig. 2-4

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange +500kb)
IL8RB	chr2:218989997-219001975	chr2:218489997-219501975	chr2:218698242-218710220	kgp22730583	rs1055816
IMPDH2	chr3:49061761-49066875	chr3:48561761-49566875	chr3:49036765-49041879	kgp22731595	kgp5626213
IQGAP2	chr5:75699148-76003957	chr5:75199148-76503957	chr5:75734904-76039713	kgp22490664	rs11739698
ITGB1	chr10:33189245-33247293	chr10:32689245-33747293	chr10:33229251-33287299	kgp12034252	rs11009395
ITGB7	chr12:53585106-53601000	chr12:53085106-54101000	chr12:51871373-51887267	kgp19011413	kgp3313746
ITPR1	chr3:4535031-4889524	chr3:4035031-5389524	chr3:4510033-4864286	kgp17889944	kgp1749057
KIAA0090	chr1:19544583-19578046	chr1:19044583-20078046	chr1:19417170-19450633	rs624761	rs1009631
KIAA1683	chr19:18367905-18385319	chr19:17867905-18885319	chr19:18228907-18246235	kgp6435620	rs10412356
LAMA4	chr6:112429133-112575828	chr6:111929133-113075828	chr6:112535826-112682521	kgp16962466	kgp17024247
LRP2BP	chr4:186285031-186300172	chr4:185785031-186800172	chr4:186522026-186537166	kgp7238414	rs9994907
LRRC59	chr17:48458593-48474914	chr17:47958593-48974914	chr17:45813597-45829831	kgp1609816	kgp13856216
LTA	chr6:2825414-2827639	chr6:2825414-2827639	chr6:2787675-2789683	kgp11675228	rs6912537
LYAR	chr4:4269428-4291896	chr4:3769428-4791896	chr4:4320337-4342744	kgp22780996	kgp7317116
LYN	chr8:56792385-56925006	chr8:56292385-57425006	chr8:56954939-57086494	kgp8836202	rs2670027
MAP4	chr3:47892179-48130769	chr3:47392179-48630769	chr3:47867188-48105715	kgp17741397	rs35623035
MAPT	chr17:43971747-44105699	chr17:43471747-44605699	chr17:41327543-41461546	kgp22730329	kgp13941400
MARK4	chr19:45754515-45808541	chr19:45254515-46308541	chr19:50446681-50500381	kgp10230030	kgp21456098
MC4R	chr18:58038563-58040001	chr18:57538563-58540001	chr18:56189543-56190981	kgp7049183	kgp1258536
MGC1108 2	chr18:3602998-3604385	chr18:3102998-4104385	chr18:3592998-3594385	kgp15965827	kgp12318627
MRPL14	chr6:44081372-44095191	chr6:43581372-44595191	chr6:44189349-44203169	kgp17033193	rs527322

Fig. 2-5

Nivel 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
MRPS16	chr10:75006445-75012451	chr10:74506445-75512451	chr10:74678606-74682457	kgp21628722	rs12243089
MTNR1A	chr4:187454808-187476537	chr4:186954808-187976537	chr4:187691802-187713531	rs12648771	rs4476657
MTNR1B	chr11:92702788-92715948	chr11:92202788-93215948	chr11:92342436-92355596	kgp10063029	rs2658801
MYC	chr8:128748314-128753680	chr8:128248314-129253680	chr8:128817497-128822855	kgp3177285	kgp1944877
MYO6	chr6:76458908-76629254	chr6:75958908-77129254	chr6:76515628-76685974	kgp17262775	kgp17183304
NANS	chr9:100818958-100845365	chr9:100318958-101345365	chr9:99847709-99885178	rs10817759	rs2778908
NCK1	chr3:136581049-136667968	chr3:136081049-137167968	chr3:138063762-138150658	kgp117446	kgp10600232
NFKBIA	chr14:35870715-35873960	chr14:35370715-36373960	chr14:34940466-34943711	kgp19552677	kgp19707730
NPY2R	chr4:156129780-156138228	chr4:155629780-156638228	chr4:156349230-156357678	kgp3956236	kgp20850236
NUDC	chr1:27248223-27272887	chr1:26748223-27772887	chr1:27120810-27145474	rs11247955	kgp15594139
OPRD1	chr1:29138653-29190208	chr1:28638653-29690208	chr1:29011240-29062795	kgp9104521	kgp15855740
PAFAH1B3	chr19:42801184-42806952	chr19:42301184-43306952	chr19:47493024-47498563	kgp21540635	kgp22735078
PCBP1	chr2:70314584-70316334	chr2:69814584-70816334	chr2:70168204-70169836	kgp14596264	kgp6568959
PCDHA4	chr5:140186671-140391929	chr5:139686671-140891929	chr5:140166855-140372115	kgp6468526	kgp10727572
PCID1	chr11:32605313-32624037	chr11:32105313-33124037	chr11:32561889-32580613	kgp13035948	rs10836023
PCMT1	chr6:150070830-150132557	chr6:149570830-150632557	chr6:150112657-150174249	kgp17277449	kgp10169289
PDCD5	chr19:33072093-33078358	chr19:32572093-33578358	chr19:37763943-37770169	kgp21531284	rs7259333
PDE1B	chr12:54943176-54973023	chr12:54443176-55473023	chr12:53229670-53259290	kgp18962385	rs11171250
PDE6G	chr17:79617488-79623607	chr17:79117488-80123607	chr17:77227893-77234038	kgp317116	kgp13898509
PGM1	chr1:64058946-64125916	chr1:63558946-64625916	chr1:63831534-63898505	kgp175729	kgp15416792

Fig. 2-6

Nível 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
PHKB	chr16:47495209-47735434	chr16:46995209-48235434	chr16:46052710-46292935	kgp8481371	rs16945930
PHKG2	chr16:30759619-30772497	chr16:30259619-31272497	chr16:30667237-30676183	kgp16316196	kgp22773724
PICK1	chr22:38453261-38471708	chr22:37953261-38971708	chr22:36783207-36801654	kgp5170623	kgp1759680
PIK3CA	chr3:178866310-178952497	chr3:178366310-179452497	chr3:180349004-180435191	rs7615444	rs1025864
PIK3R1	chr5:67511583-67597649	chr5:67011583-68097649	chr5:67547359-67633405	kgp7844449	rs7737296
PLA2G7	chr6:46672052-46703430	chr6:46172052-47203430	chr6:46780011-46811110	kgp4678268	kgp9155835
PLCB1	chr20:8113295-8865547	chr20:7613295-9365547	chr20:8061295-8813547	kgp19226483	rs2076234
PLCB3	chr11:64018994-64036924	chr11:63518994-64536924	chr11:63775697-63793195	kgp9427286	rs484886
PLCG2	chr16:81812898-81991899	chr16:81312898-82491899	chr16:80370430-80549400	kgp4622733	kgp3230988
PPIH	chr1:43124047-43142429	chr1:42624047-43642429	chr1:42896634-42915016	kgp1870818	rs11210802
PRDX1	chr1:45976706-45988562	chr1:45476706-46488562	chr1:45749293-45760196	rs3806405	kgp15560310
PRKCA	chr17:64298925-64806862	chr17:63798925-65306862	chr17:61729387-62237324	kgp13847618	kgp13994829
PRLHR	chr10:120352915-120355160	chr10:119852915-120855160	chr10:120342905-120345150	rs853584	kgp21690663
PRMT1	chr19:50180408-50191707	chr19:49680408-50691707	chr19:54872307-54883516	kgp1460116	kgp5315133
PSAT1	chr9:80912058-80945009	chr9:80412058-81445009	chr9:80101878-80134829	kgp2581728	kgp9769053
PSEN1	chr14:73603142-73690399	chr14:73103142-74190399	chr14:72672931-72756862	kgp8405661	kgp19611371
PSMA1	chr11:14526421-14665180	chr11:14026421-15165180	chr11:14482997-14621739	kgp12643195	kgp13010596
PSMC1	chr14:90722893-90738966	chr14:90222893-91238966	chr14:89792646-89808719	rs10140098	kgp19595798
PSMD1	chr2:231921577-232037540	chr2:231421577-232537540	chr2:231629852-231745717	rs1678155	kgp11602861
PSMD6	chr3:63996230-64009658	chr3:63496230-64509658	chr3:63971270-63984698	kgp9706776	kgp17718198

Fig. 2-7

Nível 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
PSME1	chr14:24605377-24608176	chr14:24105377-25108176	chr14:23675217-23678016	kgp11494860	kgp2234181
PTHR2	chr2:209353736-209704818	chr2:208853736-210204818	chr2:209061981-209413063	kgp14652386	rs1020407
PYGL	chr14:51371934-51411248	chr14:50871934-51911248	chr14:50441686-50480984	kgp10991856	rs7146882
PYGM	chr11:64513860-64528187	chr11:64013860-65028187	chr11:64270436-64284763	kgp12876954	rs675671
RAB2	chr8:61429469-61536203	chr8:60929469-62036203	chr8:61592023-61698757	kgp7067636	rs3864667
RALA	chr7:39663151-39747723	chr7:39163151-40247723	chr7:39629686-39714242	kgp22733616	rs11768838
RCC2	chr1:17733250-17766250	chr1:17233250-18266250	chr1:17605865-17638807	kgp15535308	kgp7647703
RG52	chr1:192778168-192781407	chr1:192278168-193281407	chr1:191044793-191048026	rs10921130	kgp11065785
RHOA	chr3:49396578-49449526	chr3:48896578-49949526	chr3:49371582-49424530	kgp11466037	rs868891
RPA2	chr1:28218048-28241236	chr1:27718048-28741236	chr1:28090635-28113823	rs12033326	kgp15705538
RPLP2	chr11:809935-812876	chr11:309935-1312876	chr11:799935-802876	kgp11473410	kgp7750669
RPN2	chr20:35807455-35870025	chr20:35307455-36370025	chr20:35240887-35303439	kgp9846122	kgp19260650
RPS14	chr5:149823791-149829319	chr5:149323791-150329319	chr5:149803984-149809512	kgp22444746	kgp22218062
RRM1	chr11:4137307-4223759	chr11:3637307-4723759	chr11:4072499-4116682	rs6578398	kgp4491491
S100A6	chr1:153507075-153508717	chr1:153007075-154008717	chr1:151773699-151775341	kgp15193014	rs10908627
SACS	chr13:23902964-24007841	chr13:23402964-24507841	chr13:22800964-22905841	kgp16818396	rs2765089
SARS	chr1:109756514-109780804	chr1:109256514-110280804	chr1:109558062-109582308	kgp5910329	rs1803687
SCTR	chr2:120197418-120282028	chr2:119697418-120782028	chr2:119913888-119998498	kgp12364473	kgp22762988
SET	chr9:131445933-131458675	chr9:130945933-131958675	chr9:130485754-130498496	kgp11282765	kgp18608937
SF3B14	chr2:24290453-24299314	chr2:23790453-24799314	chr2:24143957-24152818	kgp14521970	rs12474894

Fig. 2-8

Nível 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
SHBG	chr17:7517381-7536700	chr17:7017381-8036700	chr17:7458106-7477395	kgp7760759	rs6503086
SIAH1	chr16:48390274-48482309	chr16:47890274-48982309	chr16:46947777-47039810	kgp4639784	kgp7644930
SLC2A1	chr1:43391045-43424847	chr1:42891045-43924847	chr1:43163632-43197434	kgp2036523	rs2782652
SLC6A3	chr5:1392904-1445543	chr5:892904-1945543	chr5:1445909-1498538	kgp22585075	kgp9690399
SNCA	chr4:90645249-90759447	chr4:90145249-91259447	chr4:90865727-90978470	kgp11552673	kgp8195783
SNRPB2	chr20:16710608-16722417	chr20:16210608-17222417	chr20:16658628-16670037	kgp19326624	kgp19208923
SOCS6	chr18:67956136-67997434	chr18:67456136-68497434	chr18:66107116-66148414	kgp10928836	rs4243325
SOCS7	chr17:36508006-36561846	chr17:36008006-37061846	chr17:33761530-33809545	rs12936144	rs4794796
SRC	chr20:35973087-36033821	chr20:35473087-36533821	chr20:35406501-35467235	kgp19359278	kgp9150551
STAU1	chr20:47729875-47805288	chr20:47229875-48305288	chr20:47163282-47238695	rs11905650	kgp19233876
STX12	chr1:28099693-28150963	chr1:27599693-28650963	chr1:27972280-28023550	kgp22731625	kgp15287949
SYK	chr9:93564011-93660842	chr9:93064011-94160842	chr9:92603890-92698304	kgp12394293	rs894962
TBCA	chr5:76986994-77072185	chr5:76486994-77572185	chr5:77022750-77107941	rs2928164	rs10059285
TBXA2R	chr19:3594503-3606831	chr19:3094503-4106831	chr19:3545503-3557658	kgp21472781	kgp1760692
TCP1	chr6:160199529-160210735	chr6:159699529-160710735	chr6:160119519-160130725	kgp16923201	kgp10518192
TEAD3	chr6:35441373-35464861	chr6:34941373-35964861	chr6:35549351-35572839	rs847861	kgp3339
TFAM	chr10:60145175-60155897	chr10:59645175-60655897	chr10:59815181-59825903	kgp9406331	kgp6514369
TGM2	chr20:36756863-36793700	chr20:36256863-37293700	chr20:36190277-36227114	rs6067098	kgp9992037
TJP1	chr15:29992356-30114706	chr15:29492356-30614706	chr15:27779648-27901998	kgp19895791	rs2604694
TLR10	chr4:38773859-38784611	chr4:38273859-39284611	chr4:38450646-38460984	kgp9612652	rs6531705

Fig. 2-9

Nível 2 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
TMEM4	chr12:56704213-56710128	chr12:56204213-57210128	chr12:54990480-54996395	kgp6718939	kgp6565807
TPI1	chr12:6976583-6980110	chr12:6476583-7480110	chr12:6846966-6850253	kgp3883976	kgp18849054
TRAF2	chr9:139776384-139821067	chr9:139276384-140321067	chr9:138896205-138940888	rs3812570	kgp9465784
TRMT112	chr11:64084164-64085033	chr11:63584164-64585033	chr11:63840740-63841609	kgp1242205	rs2957154
TUBA1	chr12:49521565-49525304	chr12:49021565-50025304	chr12:47807832-47811571	kgp4948752	kgp18737983
TUBA1A	chr12:49578582-49582861	chr12:49078582-50082861	chr12:47864849-47869128	kgp5373125	kgp1407179
TUBA1B	chr12:49521566-49525304	chr12:49021566-50025304	chr12:47807832-47866883	kgp4948752	kgp18737983
TUBA2	chr12:49578793-49580616	chr12:49078793-50080616	chr12:47865060-47866883	kgp18983720	kgp75177
TUBB	chr6:1981087-1986127	chr6:1981087-1986127	chr6:1935034-1940074	kgp17000846	kgp16908954
TUBG1	chr17:40761357-40767256	chr17:40261357-41267256	chr17:38015219-38020777	rs12600570	kgp3534380
TXN	chr9:113006091-113018920	chr9:112506091-113518920	chr9:112046130-112058599	kgp18601393	kgp652846
TXNDC4	chr9:102741463-102861330	chr9:102241463-103361330	chr9:101781284-101901151	kgp22740558	rs10989168
TXNL2	chr10:13193463-9-131977932	chr10:131434639-132477932	chr10:13182462-9-131867922	kgp21587397	rs2921907
TYMS	chr18:657603-673499	chr18:157603-1173499	chr18:647603-663499	kgp1671520	kgp5560925
UBQLN4	chr1:156005091-156023516	chr1:155505091-156523516	chr1:154271715-154290140	rs12746592	kgp204451
UCHL1	chr4:41258897-41270446	chr4:40758897-41770446	chr4:40953685-40965203	rs10029833	kgp21157719
VIPR1	chr3:42530790-42579065	chr3:42030790-43079065	chr3:42519120-42554064	rs794894	kgp10771397
YWHAQ	chr2:9724105-9771106	chr2:9224105-10271106	chr2:9641556-9688557	kgp7327726	rs1138729
ZAP70	chr2:98330030-98356323	chr2:97830030-98856323	chr2:97696462-97722755	kgp10723114	kgp14308801

Fig. 2-10

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
ABI3	chr17:47287588- 47300587	chr17:46787588- 47800587	chr17:44642587- 44655586	rs7211412	kgp13987803
ACTA1	chr1:229566992- 229569843	chr1:229066992- 230069843	chr1:227633615- 227636466	kgp706951	kgp9594907
ACTN2	chr1:236849769- 236927558	chr1:236349769- 237427558	chr1:234916392- 234994181	kgp12139182	kgp9945691
ADCY5	chr3:123001142- 123167392	chr3:122501142- 123667392	chr3:124486088- 124650082	kgp5729470	kgp18234294
ADCY8	chr8:131792546- 132052835	chr8:131292546- 132552835	chr8:131861728- 132122017	rs11778881	kgp4563992
ADCYAP1R1	chr7:31092075- 31151093	chr7:30592075- 31651093	chr7:31058666- 31112836	kgp6410265	kgp5976045
ADD3	chr10:111756107- 111895323	chr10:111256107- 112395323	chr10:111746097- 111885313	kgp2922347	kgp21705322
AFAP1	chr4:7760439- 7941653	chr4:7260439- 8441653	chr4:7811339- 7992553	kgp10066670	kgp2565038
AGTR1	chr3:148415657- 148460790	chr3:147915657- 148960790	chr3:149898347- 149943480	kgp17969929	rs9827666
AHCYL1	chr1:110527386- 110566364	chr1:110027386- 111066364	chr1:110328830- 110367887	kgp15280262	kgp8467474
AKAP12	chr6:151561133- 151679694	chr6:151061133- 152179694	chr6:151603201- 151719602	kgp17415975	kgp17180004
AKAP13	chr15:85923870- 86292586	chr15:85423870- 86792586	chr15:83724874- 84093590	rs11073778	kgp10945265
AKAP5	chr14:64932216- 64941221	chr14:64432216- 65441221	chr14:64001969- 64010974	rs945029	rs4499147
AKAP9	chr7:91570188- 91739987	chr7:91070188- 92239987	chr7:91408127- 91577925	kgp7513665	kgp8102448
AKR1C3	chr10:5005453- 5149878	chr10:4505453- 5649878	chr10:4995453- 5139878	rs1679414	kgp8379007
AKT1	chr14:105235686- 105262080	chr14:104735686- 105762080	chr14:104306731- 104333125	kgp10896929	kgp7260890
ANK2	chr4:113739238- 114304896	chr4:113239238- 114804896	chr4:113958687- 114524345	kgp8454825	kgp10144793
ANKRD24	chr19:4183350- 4224811	chr19:3683350- 4724811	chr19:4134350- 4175811	kgp3226366	rs7255543

Fig. 3-1

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
ANXA6	chr5:150480266-150537443	chr5:149980266-151037443	chr5:150460460-150517560	kgp22603058	rs11747938
ANXA7	chr10:75135188-75173841	chr10:74635188-75673841	chr10:74805194-74843847	kgp21588521	kgp5026768,rs227568
APLP2	chr11:129939715-130014706	chr11:129439715-130514706	chr11:129445010-129519910	kgp22802171	rs7116475
AR	chrX:66763873-66950461	chrX:66263873-67450461	chrX:66680598-66860844	rs478505	kgp22776402
ARF1	chr1:228270360-228286913	chr1:227770360-228786913	chr1:226336983-226353536	kgp7035482	kgp5092378
ARF3	chr12:49329991-49351252	chr12:48829991-49851252	chr12:47616258-47637519	kgp9963537	kgp19162961
ARHGAP1	chr11:46698631-46722120	chr11:46198631-47222120	chr11:46655207-46678696	rs11038804	kgp12872953
ARHGEF1	chr19:42399421-42434296	chr19:41899421-42934296	chr19:47079106-47103444	kgp21546138	kgp9753873
ARL3	chr10:104433483-104474190	chr10:103933483-104974190	chr10:104423477-104464180	rs4919614	kgp2065500
ARL8B	chr3:5163929-5222601	chr3:4663929-5722601	chr3:5138929-5197601	kgp5083934	kgp17728482
ASCL2	chr11:2289727-2292182	chr11:1789727-2792182	chr11:2246303-2248758	kgp12845252	kgp7129584
ATF3	chr1:212738675-212794119	chr1:212238675-213294119	chr1:210805319-210860739	rs10863936	kgp12569686
ATN1	chr12:7033625-7053815	chr12:6533625-7553815	chr12:6903886-6924076	kgp18714644	kgp19128481
ATP1B1	chr1:169075946-169101960	chr1:168575946-169601960	chr1:167342570-167368584	rs10800363	kgp305361
ATP2B1	chr12:89981825-90049844	chr12:89481825-90549844	chr12:88505956-88573975	kgp4237218	kgp19117315
ATP2B2	chr3:10365706-10749716	chr3:9865706-11249716	chr3:10342743-10724716	kgp7774534	rs7625756
ATXN1	chr6:16299342-16761721	chr6:15799342-17261721	chr6:16407321-16869700	kgp2173519	rs6921352
ATXN3	chr14:92524895-92572965	chr14:92024895-93072965	chr14:91594648-91642718	kgp11986238	rs2146498
ATXN7	chr3:63850232-63989136	chr3:63350232-64489136	chr3:63825272-63964176	rs9311874	kgp797614
AVPR1A	chr12:63540215-63546590	chr12:63040215-64046590	chr12:61826482-61832857	rs952865	kgp3671976
B4GALT1	chr9:33110638-33167356	chr9:32610638-33667356	chr9:33100638-33157356	kgp18539535	kgp18370584

Fig. 3-2

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
BANK1	chr4:102341117- 102995969	chr4:101841117- 103495969	chr4:102560140- 103214992	rs6851921	kgp20796561
BCAP31	chrX:152965946- 152990201	chrX:152465946- 153490201	chrX:152619145- 152643081	rs6627302	kgp22764947
BCAR1	chr16:75262927- 75301951	chr16:74762927- 75801951	chr16:73820428- 73859452	kgp7158675	kgp16367309
BCL2	chr18:60790578- 60986657	chr18:60290578- 61486657	chr18:58941558- 59137637	rs435439	rs1720898
BMI1	chr10:22610138- 22620414	chr10:22110138- 23120414	chr10:22645304- 22660192	kgp3019331	rs12775513
BMPR2	chr2:203241049- 203432474	chr2:202741049- 203932474	chr2:202949294- 203140719	rs2072504	kgp3183288
BOC	chr3:112930411- 113006305	chr3:112430411- 113506305	chr3:114413101- 114488995	kgp12164746	kgp3299668
BPGM	chr7:134331530- 134364567	chr7:133831530- 134864567	chr7:133982094- 134015107	kgp13720725	kgp8542611
BRCA1	chr17:41196311- 41322420	chr17:40696311- 41822420	chr17:38449839- 38530994	kgp1014784	kgp13921789
BRCA2	chr13:32889616- 32973809	chr13:32389616- 33473809	chr13:31787616- 31871809	rs2146284	rs9596502
BRD7	chr16:50352928- 50402845	chr16:49852928- 50902845	chr16:48910441- 48960330	kgp3843480	kgp6018549
BRF2	chr8:37701397- 37707431	chr8:37201397- 38207431	chr8:37820560- 37826569	rs7818467	kgp22772561
BRMS1	chr11:66104803- 66112582	chr11:65604803- 66612582	chr11:65861379- 65869158	kgp22746103	kgp12809093
BTK	chrX:100604434- 100645770	chrX:100104434- 101145770	chrX:100491097- 100532426	kgp22759057	kgp22747202
C1orf128	chr1:24104887- 24114722	chr1:23604887- 24614722	chr1:23977474- 23987309	kgp283495	kgp2701674
C1orf42	chr1:152486978- 152488481	chr1:151986978- 152988481	chr1:150753602- 150755105	kgp15694971	rs4363385
C1QBP	chr17:5336098- 5342471	chr17:4836098- 5842471	chr17:5276822- 5283195	kgp14047547	rs17825455
C20orf20	chr20:61427804- 61431945	chr20:60927804- 61931945	chr20:60898282- 60902390	kgp9228388	kgp19363625
C20orf24	chr20:35234136- 35240960	chr20:34734136- 35740960	chr20:34636369- 34674374	rs6060820	rs1744760
C4orf14	chr4:57829515- 57843826	chr4:57329515- 58343826	chr4:57524272- 57538583	kgp22756132	kgp1831456
C4orf17	chr4:100432160- 100463460	chr4:99932160- 100963460	chr4:100651222- 100682483	kgp20878925	kgp21204347

Fig. 3-3

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
C5orf25	chr5:175665369- 175772990	chr5:175165369- 176272990	chr5:175598008- 175705596	kgp7679859	rs480782
C9orf25	chr9:34398181- 34458568	chr9:33898181- 34958568	chr9:34388181- 34448568	kgp22772722	rs7031962
CABIN1	chr22:24407764- 24574596	chr22:23907764- 25074596	chr22:22737764- 22904596	kgp5637302	kgp5793536
CABP1	chr12:121078421- 121105127	chr12:120578421- 121605127	chr12:119562804- 119589510	kgp18737891	rs503720
CACNA1C	chr12:2162415- 2807115	chr12:1662415- 3307115	chr12:2032676- 2677376	kgp9477564	kgp1276729
CALCR	chr7:93053798- 93204042	chr7:92553798- 93704042	chr7:92891734- 93041978	kgp3815436	kgp10249142
CALD1	chr7:134464163- 134655480	chr7:133964163- 135155480	chr7:134114710- 134306012	rs16874469	kgp22829820
CAMK2A	chr5:149599053- 149669403	chr5:149099053- 150169403	chr5:149579247- 149649529	kgp9269229	kgp22536863
CAMK2G	chr10:75572258- 75634349	chr10:75072258- 76134349	chr10:75242264- 75304349	kgp5617603	kgp4007437
CAMKK1	chr17:3763616- 3796337	chr17:3263616- 4296337	chr17:3710365- 3743086	kgp4927794	kgp13998561
CAMKK2	chr12:121675494- 121736111	chr12:121175494- 122236111	chr12:120159877- 120220494	kgp3636283,rs 1800556	kgp3169612
CAPN2	chr1:223889294- 223963720	chr1:223389294- 224463720	chr1:221966741- 222030343	rs2430408	kgp15138476
CASP3	chr4:185548849- 185570629	chr4:185048849- 186070629	chr4:185785843- 185807623	kgp8529169	rs2046535
CASP6	chr4:110609784- 110624629	chr4:110109784- 111124629	chr4:110829233- 110844078	kgp20840443	kgp20817413
CASP7	chr10:115438934- 115490664	chr10:114938934- 115990664	chr10:115428924- 115480654	kgp12503193	rs12266538
CASP8	chr2:202098165- 202152434	chr2:201598165- 202652434	chr2:201806410- 201860679	kgp6115041	rs12468196
CASR	chr3:121902529- 122005344	chr3:121402529- 122505344	chr3:123385219- 123488034	kgp18115887	rs13095775
CAV1	chr7:115929905- 116201239	chr7:115429905- 116701239	chr7:115717141- 115988466	kgp13705413	kgp1550529,rs13 222576
CBL	chr11:119076989- 119178859	chr11:118576989- 119678859	chr11:118582199- 118684069	kgp4184476	rs10892470
CBX1	chr17:46147413- 46178883	chr17:45647413- 46678883	chr17:43502412- 43533882	kgp4510682	kgp14007862
CCDC106	chr19:56158953- 56164526	chr19:55658953- 56664526	chr19:60850765- 60856338	kgp2072564	rs901476

Fig. 3-4

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
CCND1	chr11:69455872- 69469242	chr11:68955872- 69969242	chr11:69165053- 69178423	kgp12357966	rs1893085
CCNE1	chr19:30302900- 30315215	chr19:29802900- 30815215	chr19:34994740- 35007059	kgp21358604	kgp21349680
CCR4	chr3:32993065- 32996403	chr3:32493065- 33496403	chr3:32968069- 32971407	rs4955290	kgp3855989
CCR5	chr3:46411632- 46417697	chr3:45911632- 46917697	chr3:46386636- 46392701	kgp17737690	rs936173
CD163	chr12:7623411- 7656414	chr12:7123411- 8156414	chr12:7514676- 7547681	rs9668071	kgp3219786
CD5	chr11:60869929- 60895323	chr11:60369929- 61395323	chr11:60626505- 60651899	rs7927817	kgp13056421
CD9	chr12:6309481- 6347437	chr12:5809481- 6847437	chr12:6179133- 6217688	rs9669580	kgp1124940
CDC2	chr10:62538235- 62553924	chr10:62038235- 63053924	chr10:62208241- 62223930	kgp21922934	rs3125326
CDKN2C	chr1:51433607- 51440309	chr1:50933607- 51940309	chr1:51206195- 51212897	rs17106219	kgp15324656
CENTA1	chr7:937537- 994306	chr7:437537- 1494306	chr7:904063- 960832	kgp4856315,rs 3924019	kgp11391801
CETN3	chr5:89689528- 89705603	chr5:89189528- 90205603	chr5:89725284- 89741359	rs277054	kgp22368793
CFTR	chr7:117120016- 117308718	chr7:116620016- 117808718	chr7:116907252- 117095954	kgp13265715	kgp13590397
CHAT	chr10:50822349- 50901939	chr10:50322349- 51401939	chr10:50487146- 50543156	kgp8189482	kgp8898453
CHD3	chr17:7788122- 7816075	chr17:7288122- 8316075	chr17:7728847- 7756800	rs7208523	kgp11776706
CHUK	chr10:101948123- 101989344	chr10:101448123- 102489344	chr10:101938113- 101979334	kgp6141810	kgp9150190
CISH	chr3:50643884- 50649262	chr3:50143884- 51149262	chr3:50618929- 50624207	kgp5610191	rs6783700
CKAP1	chr19:36605888- 36616849	chr19:36105888- 37116849	chr19:41297728- 41308689	rs7249516	rs3108171
CKMT2	chr5:80529138- 80562217	chr5:80029138- 81062217	chr5:80564894- 80597973	kgp9822295	kgp7416171
CLTB	chr5:175819455- 175843540	chr5:175319455- 176343540	chr5:175752061- 175776146	rs4867811	kgp1551194
CLU	chr8:27454433- 27472328	chr8:26954433- 27972328	chr8:27510367- 27528244	kgp886026	rs4732823
CMIP	chr16:81478774- 81745367	chr16:80978774- 82245367	chr16:80036394- 80302866	rs11150329	kgp16425289

Fig. 3-5

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
CNGA2	chrX:150903217- 150914036	chrX:150403217- 151414036	chrX:150653873- 150664692	rs1202896	kgp22766776
CNKS2	chrX:21392535- 21672813	chrX:20892535- 22172813	chrX:21302900- 21580700	kgp22768242	kgp22744096
CNN1	chr19:11649578- 11661138	chr19:11149578- 12161138	chr19:11510578- 11522138	kgp11148982	rs8100428
CNR2	chr1:24200459- 24239817	chr1:23700459- 24739817	chr1:24073046- 24112404	rs9887921	kgp7256331
COIL	chr17:55015560- 55038411	chr17:54515560- 55538411	chr17:52370559- 52393410	rs7219528	kgp13879956
CORO1B	chr11:67205517- 67211292	chr11:66705517- 67711292	chr11:66962093- 66967839	kgp8733070	kgp12910446
COX17	chr3:119388371- 119396243	chr3:118888371- 119896243	chr3:120871061- 120878933	rs2903301	rs7634938
CPE	chr4:166300096- 166419482	chr4:165800096- 166919482	chr4:166519546- 166638932	rs4541465	kgp20841166
CRADD	chr12:94071150- 94288616	chr12:93571150- 94788616	chr12:92595281- 92768662	kgp18995270	rs10859694
CREM	chr10:35415768- 35501886	chr10:34915768- 36001886	chr10:35455806- 35541892	kgp21684668	rs654221
CRIP1	chr2:46844324- 46852881	chr2:46344324- 47352881	chr2:46697811- 46705687	kgp11216746	kgp5110136
CSNK2A1	chr20:463337- 524482	chr20:1-1024482	chr20:411337- 472482	kgp19358001	kgp2852236
CSNK2A2	chr16:58191811- 58231782	chr16:57691811- 58731782	chr16:56749312- 56789283	kgp3607479	kgp9299300
CSNK2B	chr6:2919235- 2923423	chr6:2919235- 2923423	chr6:31741635- 31748206	kgp7558035	kgp17052091
CTNNA1	chr3:41236400- 41280845	chr3:40736400- 41780845	chr3:41211404- 41255849	kgp17791054	kgp17873276
DAPK3	chr19:3958451- 3971038	chr19:3458451- 4471038	chr19:3909451- 3922038	kgp9392695	kgp6448823
DBN1	chr5:176883613- 176900694	chr5:176383613- 177400694	chr5:176816219- 176833300	rs3733876	kgp6700800
DDIT4	chr10:74033676- 74035797	chr10:73533676- 74535797	chr10:73703682- 73705803	kgp21593001	kgp10561095
DDX5	chr17:62494373- 62502484	chr17:61994373- 63002484	chr17:59926199- 59932869	kgp14113893	rs4239089
DEFB1	chr8:6728096- 6735529	chr8:6228096- 7235529	chr8:6715508- 6722939	kgp20078124	rs12680482
DGKD	chr2:234263152- 234380743	chr2:233763152- 234880743	chr2:233927891- 234045482	rs12477794	rs28902188

Fig. 3-6

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
DGKZ	chr11:46354454- 46402104	chr11:45854454- 46902104	chr11:46311314- 46358680	rs2090602	kgp22737291
DIRAS2	chr9:93372113- 93405108	chr9:92872113- 93905108	chr9:92411933- 92444928	rs7860989	kgp10944799
DLG1	chr3:196769430- 197026143	chr3:196269430- 197526143	chr3:198253827- 198510540	kgp18074003	rs841672
DLG3	chrX:69664704- 69725339	chrX:69164704- 70225339	chrX:69581448- 69642062	kgp22756738	kgp22752290
DLG4	chr17:7093209- 7123369	chr17:6593209- 7623369	chr17:7033933- 7063781	kgp10999626	rs3744258
DNM1	chr9:130965662- 131017527	chr9:130465662- 131517527	chr9:130005483- 130057348	kgp1183767	rs4836625
DNM3	chr1:171810620- 172381857	chr1:171310620- 172881857	chr1:170077260- 170648480	kgp15671556	rs2213746
DNMT2	chr10:17184981- 17243681	chr10:16684981- 17743681	chr10:17224987- 17283687	kgp1566842	kgp21855354
DPYSL2	chr8:26371708- 26515693	chr8:25871708- 27015693	chr8:26427707- 26571610	rs11998023	rs12544814
DRD1	chr5:174867674- 174871163	chr5:174367674- 175371163	chr5:174800280- 174803769	kgp4432341	kgp8293487
DRD1IP	chr5:174867675- 174871163	chr5:174367675- 175371163	chr5:174800281- 174803769	kgp4432341	kgp8293487
DST	chr6:56479153- 56716714	chr6:55979153- 57216714	chr6:56430743- 56816422	kgp1980963	rs12209200
DVL1	chr1:1270657- 1284492	chr1:770657- 1784492	chr1:1260520- 1274355	kgp4076808	kgp15201879
DVL2	chr17:7128660- 7137863	chr17:6628660- 7637863	chr17:7069384- 7078587	kgp1788685	kgp2456831,rs37 44255
DVL3	chr3:183873283- 183891314	chr3:183373283- 184391314	chr3:185355977- 185374008	kgp10156744	kgp4088221
EDF1	chr9:139756570- 139760738	chr9:139256570- 140260738	chr9:138876391- 138880559	rs3829109	kgp4292076
EDG3	chr9:91606324- 91620069	chr9:91106324- 92120069	chr9:90796144- 90809889	kgp18366537	kgp113389
EDG5	chr19:10332109- 10341948	chr19:9832109- 10841948	chr19:10193109- 10202948	kgp21505357	kgp12277401
EDG8	chr19:10623418- 10628668	chr19:10123418- 11128668	chr19:10484418- 10489668	rs4804478	kgp9055694
EEF1D	chr8:144661866- 144679845	chr8:144161866- 145179845	chr8:144733040- 144750726	kgp20077380	kgp4311396
EEF2	chr19:3976053- 3985461	chr19:3476053- 4485461	chr19:3927053- 3936461	kgp21334437	rs10406730

Fig. 3-7

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
EFNB1	chrX:68048839- 68066029	chrX:67548839- 68566029	chrX:67965564- 67982754	rs7879567	kgp22774708
EFNB2	chr13:107142078- 107187388	chr13:106642078- 107687388	chr13:105940096- 105985338	rs9587049	kgp1472981
EIF1B	chr3:40351172- 40353915	chr3:39851172- 40853915	chr3:40326176- 40328919	kgp17543799	kgp724180
ENO2	chr12:7023613- 7032859	chr12:6523613- 7532859	chr12:6893874- 6903120	kgp6644683	kgp18788179
EPB41	chr1:29213602- 29446558	chr1:28713602- 29946558	chr1:29086214- 29319545	kgp15837735	kgp8194212
EPB41L1	chr20:34679425- 34820721	chr20:34179425- 35320721	chr20:34142839- 34284135	rs1886695	kgp10646202
EPB41L2	chr6:131160487- 131384462	chr6:130660487- 131884462	chr6:131202180- 131426058	kgp3398782	kgp16921144
EPHB2	chr1:23037330- 23241823	chr1:22537330- 23741823	chr1:22909917- 23114410	rs2473249	kgp22776625
ESR1	chr6:152011630- 152424408	chr6:151511630- 152924408	chr6:152053323- 152466101	rs9478984	rs818451
ESR2	chr14:64693750- 64805268	chr14:64193750- 65305268	chr14:63763503- 63875021	kgp3039416	kgp8515773
ESRRG	chr1:216676587- 217311097	chr1:216176587- 217811097	chr1:214743210- 215377720	kgp2104463	kgp3054869
ETHE1	chr19:44010870- 44031396	chr19:43510870- 44531396	chr19:48702710- 48723236	rs11668932	kgp561363
EWSR1	chr22:29663997- 29696515	chr22:29163997- 30196515	chr22:27994016- 28026515	rs6005868	rs4823054
F11R	chr1:160965000- 161008774	chr1:160465000- 161508774	chr1:159231624- 159275404	rs678456	kgp10744728
FADD	chr11:70049268- 70053508	chr11:69549268- 70553508	chr11:69726916- 69731134	kgp12619639	kgp12640488
FAS	chr10:90729552- 90775542	chr10:90229552- 91275542	chr10:90740267- 90765522	kgp6970830	kgp1640747
FBLIM1	chr1:16083153- 16113084	chr1:15583153- 16613084	chr1:15955740- 15985671	rs16851480	kgp15648830
FER	chr5:108083522- 108523373	chr5:107583522- 109023373	chr5:108111421- 108551272	rs11958626	rs845734
FEZ1	chr11:125315640- 125366206	chr11:124815640- 125866206	chr11:124820857- 124871333	rs10160591	kgp12966369
FEZ2	chr2:36779403- 36825332	chr2:36279403- 37325332	chr2:36632904- 36678836	kgp10246319	kgp9712350
FFAR1	chr19:35842444- 35843367	chr19:35342444- 36343367	chr19:40534294- 40535197	rs8106116	kgp21511691

Fig. 3-8

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
FFAR2	chr19:35939202- 35941865	chr19:35439202- 36441865	chr19:40631042- 40633705	rs2112502	rs7247246
FKBP1A	chr20:1349620- 1373816	chr20:849620- 1873816	chr20:1297621- 1321745	kgp4567229	kgp10348674
FLJ31945	chr13:50699952- 50702599	chr13:50199952- 51202599	chr13:49597953- 49600600	kgp9786864	kgp16621897
FLJ41278	chr12:65277553- 65371302	chr12:64777553- 65871302	chr12:63563820- 63657569	rs6581555	kgp1662303
FLNA	chrX:153576899- 153603006	chrX:153076899- 154103006	chrX:153230093- 153256200	rs7049293	rs28412378
FLNB	chr3:57994126- 58157982	chr3:57494126- 58657982	chr3:57969166- 58133017	rs7629743	rs11130670
FREQ	chr9:132934856- 132999583	chr9:132434856- 133499583	chr9:131974677- 132039404	kgp12208188	kgp18380808
FRS2	chr12:69864128- 69973562	chr12:69364128- 70473562	chr12:68150395- 68259829	kgp19095191	kgp12534834
FSHR	chr2:49189295- 49381666	chr2:48689295- 49881666	chr2:49043155- 49235134	kgp297164	kgp11229604
FXN	chr9:71650478- 71715094	chr9:71150478- 72215094	chr9:70840163- 70878772	rs265076	kgp213209
FXR1	chr3:180630233- 180700539	chr3:180130233- 181200539	chr3:182113145- 182177647	kgp22773686	kgp3235523
G6PD	chrX:153759605- 153775787	chrX:153259605- 154275787	chrX:153412799- 153428981	rs2239471	kgp22745531
GABRR1	chr6:89887222- 89927496	chr6:89387222- 90427496	chr6:89944690- 89983779	kgp3728710	kgp17056993
GABRR2	chr6:89967238- 90024967	chr6:89467238- 90524967	chr6:90023957- 90081686	kgp16994883	kgp9012178
GALR2	chr17:74070891- 74073573	chr17:73570891- 74573573	chr17:71582486- 71585168	rs1042861	rs16967307
GAP43	chr3:115342150- 115440334	chr3:114842150- 115940334	chr3:116825141- 116922842	rs10511341	kgp18168870
GC	chr4:72607410- 72671237	chr4:72107410- 73171237	chr4:72826274- 72888622	rs10013437	kgp12025264
GFAP	chr17:42982993- 42992920	chr17:42482993- 43492920	chr17:40338518- 40348394	rs8066197	rs12947718
GFI1	chr1:92940317- 92952433	chr1:92440317- 93452433	chr1:92712905- 92725021	kgp80379	kgp15436210
GFI1B	chr9:135853893- 135867084	chr9:135353893- 136367084	chr9:134843714- 134856903	kgp1227599	kgp22817803
GFPT1	chr2:69546900- 69614386	chr2:69046900- 70114386	chr2:69405910- 69467829	kgp7360674	kgp14824626

Fig. 3-9

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
GH1	chr17:61994562- 61996198	chr17:61494562- 62496198	chr17:59348294- 59349930	kgp6455446	kgp10132757
GIT1	chr17:27900486- 27916610	chr17:27400486- 28416610	chr17:24924612- 24940736	kgp14082001	rs8065059
GIT2	chr12:110367606- 110434194	chr12:109867606- 110934194	chr12:108851991- 108918483	kgp8064273	kgp556710
GJA1	chr6:121756744- 121770873	chr6:121256744- 122270873	chr6:121798443- 121812572	kgp5203283	kgp1494786
GJB1	chrX:70435061- 70445065	chrX:69935061- 70945065	chrX:70351786- 70361777	kgp22820938	rs35542412
GMFB	chr14:54941208- 54955744	chr14:54441208- 55455744	chr14:54010958- 54025494	kgp5212952	kgp7377769
GNA12	chr7:2767740- 2883959	chr7:2267740- 3383959	chr7:2734266- 2850485	kgp9177535	kgp13694655
GNAS	chr20:57414794- 57486250	chr20:56914794- 57986250	chr20:56848189- 56919645	rs471661	rs729997
GNAZ	chr22:23412668- 23467221	chr22:22912668- 23967221	chr22:21742668- 21797221	kgp15075658	rs9680742
GPM6A	chr4:176554087- 176923648	chr4:176054087- 177423648	chr4:176791081- 177160642	rs6849435	kgp8852764
GPSM2	chr1:109419602- 109476957	chr1:108919602- 109976957	chr1:109221125- 109274567	kgp15175401	kgp15178378
GRB14	chr2:165349322- 165478360	chr2:164849322- 165978360	chr2:165057568- 165186606	kgp8982508	kgp14153450
GRIA2	chr4:158141294- 158287226	chr4:157641294- 158787226	chr4:158361185- 158506676	kgp22818527	rs6836401
GRIA3	chrX:122318095- 122624766	chrX:121818095- 123124766	chrX:122145776- 122452447	rs7057244	rs12559968
GRIA4	chr11:105480799- 105852819	chr11:104980799- 106352819	chr11:104986009- 105358029	kgp12888967	kgp2959570
GRIN1	chr9:140033608- 140063214	chr9:139533608- 140563214	chr9:139153429- 139183029	kgp18425565	kgp18521447
GRIN2A	chr16:9847264- 10276611	chr16:9347264- 10776611	chr16:9762922- 10184112	kgp16441783	rs9932893
GRIN2B	chr12:13714409- 14133022	chr12:13214409- 14633022	chr12:13605676- 14024289	rs3741818	kgp7391296
GRK1	chr13:114321596- 114438637	chr13:113821596- 114938637	chr13:113369597- 113373973	kgp16671784	rs11147317
GRK4	chr4:2965342- 3042474	chr4:2465342- 3542474	chr4:2935140- 3012272	rs846252	rs6821202
GSK3A	chr19:42734337- 42746736	chr19:42234337- 43246736	chr19:47426177- 47438576	kgp21481263	kgp10870487

Fig. 3-10

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
GSK3B	chr3:119540801- 119813264	chr3:119040801- 120313264	chr3:121028235- 121295203	kgp17616951	kgp4570827
GSTM4	chr1:110198697- 110208123	chr1:109698697- 110708123	chr1:110000225- 110009648	rs595635	kgp15760598
HABP4	chr9:99212413- 99253618	chr9:98712413- 99753618	chr9:98252234- 98293439	kgp18578220	kgp18630342
HAND1	chr5:153854531- 153857824	chr5:153354531- 154357824	chr5:153834724- 153838017	kgp7530958	rs2431184
HAND2	chr4:174447651- 174451378	chr4:173947651- 174951378	chr4:174684226- 174687953	kgp20847640	kgp20778226
HARS	chr5:140053489- 140070971	chr5:139553489- 140570971	chr5:140033673- 140051155	rs6874491	rs12654953
HDAC6	chrX:48660286- 48683380	chrX:48160286- 49183380	chrX:48545430- 48568324	kgp22835768	rs2015487
HES1	chr3:193853930- 193856401	chr3:193353930- 194356401	chr3:195336627- 195339090	kgp11414670	rs7649259
HLA-A	chr6:1150035- 1295564	chr6:1150035- 1295564	chr6:30018304- 30085130	rs9392258	rs9391920
HLA-C	chr6:2585738- 2671188	chr6:2585738- 2671188	chr6:2486041- 2572197	rs9392400	kgp1905253
HLA-DQA2	chr6:4166320- 4171833	chr6:4166320- 4171833	chr6:3895192- 3901275	kgp17451336	kgp17218419
HMGB1	chr13:31032878- 31191510	chr13:30532878- 31691510	chr13:29930878- 30089510	rs1557088	kgp8054835
HMGN1	chr21:40714240- 40721047	chr21:40214240- 41221047	chr21:39636110- 39643140	kgp4524272	kgp8317624
HMGN2	chr1:26798901- 26803133	chr1:26298901- 27303133	chr1:26671488- 26675720	rs1429936	kgp8260087
HMMR	chr5:162887516- 162918953	chr5:162387516- 163418953	chr5:162820240- 162851525	kgp9548441	rs1363073
HMOX2	chr16:4524718- 4560348	chr16:4024718- 5060348	chr16:4464719- 4500349	kgp16414002	kgp7117794
HMP19	chr5:173472723- 173536182	chr5:172972723- 174036182	chr5:173405329- 173468788	kgp22404239	rs12186684
HOMER2	chr15:83517728- 83621476	chr15:83017728- 84121476	chr15:81314789- 81412477	rs1267659	kgp4123064
HRH4	chr18:22040592- 22059921	chr18:21540592- 22559921	chr18:20294590- 20313919	rs7235445	kgp7887799
HSP90AA1	chr14:102547074- 102606086	chr14:102047074- 103106086	chr14:101616827- 101675839	kgp3260354	kgp19714004
HSPA1A	chr6:31783290- 31785719	chr6:31283290- 32285719	chr6:31891315- 31893698	kgp4709627	rs9296020

Fig. 3-11

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
HSPA1B	chr6:3089162- 3091686	chr6:3089162- 3091686	chr6:3043109- 3045633	kgp6503147	kgp5869121
HSPA4	chr5:132387661- 132440709	chr5:131887661- 132940709	chr5:132415560- 132468608	kgp22352512	kgp7658141
HSPB1	chr7:75931874- 75933614	chr7:75431874- 76433614	chr7:75769858- 75771546	kgp4195218	kgp10852432
HSPB3	chr5:53751430- 53752214	chr5:53251430- 54252214	chr5:53787201- 53787964	rs16881895	rs3815916
HSPB8	chr12:119616594- 119632551	chr12:119116594- 120132551	chr12:118100977- 118116934	kgp18981306	kgp18823622
HSPBP1	chr19:55773590- 55791751	chr19:55273590- 56291751	chr19:60465518- 60483540	kgp3134010	kgp21533588
HSPE1	chr2:198364720- 198368187	chr2:197864720- 198868187	chr2:198073364- 198076416	kgp9884304	kgp12004769
HSPH1	chr13:31710762- 31736502	chr13:31210762- 32236502	chr13:30608762- 30634502	kgp16548529	kgp16811501
HTATIP	chr11:20385289- 20405329	chr11:19885289- 20905329	chr11:20341865- 20361905	rs2707094	kgp309631
HTR2B	chr2:231972949- 231989824	chr2:231472949- 232489824	chr2:231681198- 231698068	rs6761068	rs4973459
HTR2C	chrX:113818550- 114144624	chrX:113318550- 114644624	chrX:113724806- 114050880	rs7055827	kgp22830072
HTR6	chr1:19991779- 20006055	chr1:19491779- 20506055	chr1:19864366- 19878642	kgp15912015	kgp10523409
IGSF4	chr11:115044345- 115375241	chr11:114544345- 115875241	chr11:114549555- 114880451	rs1607260	rs7928212
IKBKB	chr8:42128819- 42190171	chr8:41628819- 42690171	chr8:42247985- 42309122	kgp9748756	kgp3164559
IKBKE	chr1:206643585- 206670223	chr1:206143585- 207170223	chr1:204710418- 204736845	kgp15543770	kgp6359437
IKBKG	chrX:153770458- 153793261	chrX:153270458- 154293261	chrX:153423652- 153446455	rs633	kgp22831959
IL4R	chr16:27325250- 27376099	chr16:26825250- 27876099	chr16:27232751- 27283600	kgp11144142	kgp16489203
IL5RA	chr3:3108007- 3152058	chr3:2608007- 3652058	chr3:3086420- 3127031	kgp10211459	kgp22835987
IL8RA	chr2:219027567- 219031716	chr2:218527567- 219531716	chr2:218735812- 218739961	kgp14521358	rs16859170
INSR	chr19:7112265- 7294011	chr19:6612265- 7794011	chr19:7063265- 7245011	kgp5914741	kgp21453659
IQCB1	chr3:121488609- 121553926	chr3:120988609- 122053926	chr3:122971299- 123036616	rs11921531	rs6438722

Fig. 3-12

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
IQGAP1	chr15:90931472- 91045475	chr15:90431472- 91545475	chr15:88732476- 88846479	kgp1876985	kgp20028694
IRAK1	chrX:153275956- 153285342	chrX:152775956- 153785342	chrX:152929150- 152938536	kgp22756383	rs6643680
IRS1	chr2:227596032- 227663506	chr2:227096032- 228163506	chr2:227304276- 227371750	kgp12414080	kgp9391097
IRS4	chrX:107975726- 107979607	chrX:107475726- 108479607	chrX:107862367- 107866295	kgp22794644	rs5985712
ITGB2	chr21:46305867- 46348753	chr21:45805867- 46848753	chr21:45130296- 45173181	kgp13225366	rs11702782
ITGB3BP	chr1:63906440- 63988944	chr1:63406440- 64488944	chr1:63679049- 63761423	rs1572109	kgp5171315
ITGB4	chr17:73717515- 73753899	chr17:73217515- 74253899	chr17:71229110- 71265494	kgp2663142	kgp4575494
ITGB5	chr3:124481794- 124606144	chr3:123981794- 125106144	chr3:125964484- 126088834	kgp5281659	kgp17765518
ITPKA	chr15:41786055- 41795757	chr15:41286055- 42295757	chr15:39573413- 39583039	kgp22747722	kgp10507061
ITPKB	chr1:226819390- 226926876	chr1:226319390- 227426876	chr1:224886013- 224991987	rs1219671	rs7519099
ITPR3	chr6:33589155- 33664348	chr6:33089155- 34164348	chr6:33697138- 33772326	rs3117030	kgp4515850
IXL	chr19:39881963- 39891203	chr19:39381963- 40391203	chr19:44573803- 44583043	kgp986483	kgp6117029
JAK1	chr1:65298905- 65432619	chr1:64798905- 65932619	chr1:65071493- 65205207	kgp8976721	kgp9745392
KCNE1	chr21:35818987- 35884573	chr21:35318987- 36384573	chr21:34740857- 34806443	kgp13187567	kgp5041106
KCNE4	chr2:223916861- 223920355	chr2:223416861- 224420355	chr2:223625105- 223628599	kgp14948218	kgp14631899
KCNH2	chr7:150642043- 150675402	chr7:150142043- 151175402	chr7:150272981- 150305947	kgp13542655	kgp7948285
KCNJ2	chr17:68164813- 68176183	chr17:67664813- 68676183	chr17:65676408- 65687778	rs6501341	kgp2814913
KCNN2	chr5:113698015- 113832197	chr5:113198015- 114332197	chr5:113725914- 113860096	kgp9619904	rs10056549
KCNN4	chr19:44270684- 44285409	chr19:43770684- 44785409	chr19:48962524- 48977249	rs6509074	kgp21388839
KCNQ2	chr20:62037541- 62103993	chr20:61537541- 62603993	chr20:61507985- 61574437	rs16983364	kgp19265466
KCNQ3	chr8:133133104- 133493004	chr8:132633104- 133993004	chr8:133210437- 133562186	kgp20244043	rs4074676

Fig. 3-13

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
KCNQ5	chr6:73331570- 73908573	chr6:72831570- 74408573	chr6:73388555- 73962301	kgp7790415	rs9446983
KDR	chr4:55944425- 55991762	chr4:55444425- 56491762	chr4:55639405- 55686519	kgp11624145	rs10022874
KIAA1377	chr11:101785745- 101871793	chr11:101285745- 102371793	chr11:101290955- 101377003	kgp12804311	rs9667864
KIAA1549	chr7:138516126- 138666064	chr7:138016126- 139166064	chr7:138166666- 138255110	rs11769851	kgp10209774
KIF3A	chr5:132028322- 132073265	chr5:131528322- 132573265	chr5:132056221- 132101164	rs3805685	rs4958109
KIT	chr4:55524094- 55606881	chr4:55024094- 56106881	chr4:55218851- 55301638	kgp4467115	kgp9403472
KLHL20	chr1:173684079- 173755840	chr1:173184079- 174255840	chr1:171950702- 172022463	rs13374515	kgp5594942
KLHL3	chr5:136953188- 137071779	chr5:136453188- 137571779	chr5:136981087- 137099678	rs2966736	rs10040989
KLK10	chr19:51515999- 51523431	chr19:51015999- 52023431	chr19:56207811- 56215243	kgp9495392	kgp21503250
KRAS	chr12:25358179- 25403854	chr12:24858179- 25903854	chr12:25249446- 25295121	kgp19038229	kgp1316534
KRT10	chr17:38974368- 38978863	chr17:38474368- 39478863	chr17:36227894- 36232373	kgp7164026	kgp6621387
KRT18	chr12:53342654- 53346685	chr12:52842654- 53846685	chr12:51628921- 51632952	rs406857	rs11834179
LCK	chr1:32716839- 32751766	chr1:32216839- 33251766	chr1:32489426- 32524353	rs12037400	kgp6229337
LGALS2	chr22:37966252- 37976024	chr22:37466252- 38476024	chr22:36296198- 36305970	kgp14999686	rs8135665
LMNA	chr1:156052368- 156108548	chr1:155552368- 156608548	chr1:154318992- 154375172	kgp11675488	rs12408758
LMNB1	chr5:126112314- 126172712	chr5:125612314- 126672712	chr5:126140731- 126200608	kgp5014465	kgp22418220
LOC100133669	chr8:144063447- 144099807	chr8:143563447- 144599807	chr8:144134822- 144171182	rs10875483	kgp10850793
LOC154092	chr6:134758853- 134825158	chr6:134258853- 135325158	chr6:134800546- 134866851	kgp11630779	kgp22793805
LOC339290	chr18:5238098- 5246505	chr18:4738098- 5746505	chr18:5222874- 5228525	kgp5290787	kgp989326
LOC340357	chr8:12623570- 12668910	chr8:12123570- 13168910	chr8:12667941- 12713281	kgp22754906	kgp20305069
LOC400604	chr17:48944039- 48945732	chr17:48444039- 49445732	chr17:46299038- 46300731	kgp11815481	kgp10163248

Fig. 3-14

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
LOC613126	chr7:91763906- 91771854	chr7:91263906- 92271854	chr7:91601842- 91609790	kgp13774218	rs3731343
LTB4R	chr14:24780704- 24787242	chr14:24280704- 25287242	chr14:23850544- 23855992	kgp19673807	rs8007336
LTF	chr3:46477495- 46526724	chr3:45977495- 47026724	chr3:46452499- 46501728	kgp17788490	kgp1176589
LXN	chr3:158384202- 158390482	chr3:157884202- 158890482	chr3:159866899- 159873176	rs6764092	kgp7955381
LYST	chr1:235824344- 236030220	chr1:235324344- 236530220	chr1:233890968- 234096843	rs2295815	kgp9270301
MAD2L1BP	chr6:43597278- 43608688	chr6:43097278- 44108688	chr6:43705256- 43716666	rs1537638	kgp1522302
MAGED1	chrX:51546154- 51645450	chrX:51046154- 52145450	chrX:51562894- 51662190	kgp22779908	kgp22784919
MAP1A	chr15:43809805- 43823818	chr15:43309805- 44323818	chr15:41597097- 41611110	kgp12180163	kgp10318377
MAP1LC3A	chr20:33134691- 33148149	chr20:32634691- 33648149	chr20:32598352- 32611810	kgp19388199	kgp5639543
MAP2K1	chr15:66679210- 66783882	chr15:66179210- 67283882	chr15:64466264- 64570936	kgp19795142	kgp382480
MAP2K4	chr17:11924134- 12047051	chr17:11424134- 12547051	chr17:11864859- 11987776	rs16944942	rs9915536
MAP2K5	chr15:67835020- 68099455	chr15:67335020- 68599455	chr15:65622074- 65886506	kgp19854650	kgp20006731
MAP3K10	chr19:40697650- 40721482	chr19:40197650- 41221482	chr19:45389490- 45413314	kgp6290284	rs2561531
MAP3K3	chr17:61699774- 61773670	chr17:61199774- 62273670	chr17:59053506- 59127402	kgp14048701	kgp5230870
MAP3K7	chr6:91225352- 91296907	chr6:90725352- 91796907	chr6:91282073- 91353628	rs9451316	rs9451576
MAP3K7IP1	chr22:39745953- 39827887	chr22:39245953- 40327887	chr22:38075899- 38157833	kgp10431646	rs137981
MAP3K7IP2	chr6:149639062- 149732747	chr6:149139062- 150232747	chr6:149680755- 149774440	kgp9485571	kgp9110056
MAP3K8	chr10:30722949- 30750762	chr10:30222949- 31250762	chr10:30762871- 30790767	kgp22034763	kgp11496819
MAP6	chr11:75297962- 75379479	chr11:74797962- 75879479	chr11:74975610- 75057127	rs11236323	kgp695651
MAPK14	chr6:35995453- 36079013	chr6:35495453- 36579013	chr6:36103550- 36186513	rs4711420	kgp10854130
MAPK3	chr16:30125425- 30134630	chr16:29625425- 30634630	chr16:30032926- 30042131	kgp11463254	kgp2105557

Fig. 3-15

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
MARCKS	chr6:114178526- 114184652	chr6:113678526- 114684652	chr6:114285219- 114291345	kgp17187839	kgp1113238
MBP	chr18:74690788- 74844774	chr18:74190788- 75344774	chr18:72819776- 72973762	kgp5208536	rs12960102
MCC	chr5:112357795- 112824527	chr5:111857795- 113324527	chr5:112385694- 112852426	kgp22530369	kgp22589538
MGMT	chr10:131265453- 131565783	chr10:130765453- 132065783	chr10:131155455- 131455358	kgp11264334	kgp1514587
MIP	chr12:56843285- 56848435	chr12:56343285- 57348435	chr12:55130150- 55134696	kgp19052399,r s11834873	kgp18750923
MLF2	chr12:6857935- 6876641	chr12:6357935- 7376641	chr12:6728196- 6746902	kgp18998724	rs1001653
MLLT3	chr9:20344967- 20622514	chr9:19844967- 21122514	chr9:20334967- 20612514	kgp18504776	rs1016129
MNAT1	chr14:61201458- 61435398	chr14:60701458- 61935398	chr14:60271222- 60505151	kgp5293246	rs7142051
MPHOSPH6	chr16:82181766- 82203829	chr16:81681766- 82703829	chr16:80739267- 80761330	kgp406017	rs3852734
MRPS12	chr19:39421347- 39423659	chr19:38921347- 39923659	chr19:44113187- 44115499	kgp21348524	kgp21366907
MRPS6	chr21:35445822- 35515334	chr21:34945822- 36015334	chr21:34367692- 34437204	kgp11037760	rs2834555
MRV1	chr11:10594637- 10715535	chr11:10094637- 11215535	chr11:10551213- 10672111	rs7946995	kgp11739225
MSN	chrX:64887510- 64961793	chrX:64387510- 65461793	chrX:64804235- 64878518	rs7887705	kgp22760405
MYF5	chr12:81110707- 81113447	chr12:80610707- 81613447	chr12:79634838- 79637578	rs12313692	kgp5599463
MYF6	chr12:81101407- 81103256	chr12:80601407- 81603256	chr12:79625576- 79627382	rs7954738	rs7972054
MYLK	chr3:123331142- 123603149	chr3:122831142- 124103149	chr3:124813832- 125085839	kgp9270532	rs510324
MYO10	chr5:16662015- 16936385	chr5:16162015- 17436385	chr5:16715015- 16989385	kgp22359577	kgp12241403
MYO7A	chr11:76839309- 76926286	chr11:76339309- 77426286	chr11:76516957- 76603934	rs2186677	kgp304899
MYO9B	chr19:17186590- 17324104	chr19:16686590- 17824104	chr19:17047595- 17185104	kgp21430919	kgp4164870
MYOC	chr1:171604556- 171621823	chr1:171104556- 172121823	chr1:169871179- 169888396	rs1736563	kgp1482992
MYOD1	chr11:17741109- 17743678	chr11:17241109- 18243678	chr11:17697685- 17700254	kgp10809253	rs12285714

Fig. 3-16

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
MYOG	chr1:203052256- 203055377	chr1:202552256- 203555377	chr1:201318879- 201322000	rs4950858	rs2798625
MYOT	chr5:137022409- 137223540	chr5:136522409- 137723540	chr5:137231472- 137251440	kgp22294838	kgp5559791
MYT1L	chr2:1792884- 2335045	chr2:1292884- 2835045	chr2:1771891- 2314052	kgp356515	kgp7720594
NACA	chr12:57106210- 57119326	chr12:56606210- 57619326	chr12:55392477- 55405593	rs4759218	kgp11483848
NCALD	chr8:102698769- 103137135	chr8:102198769- 103637135	chr8:102767945- 103206311	kgp11277997	rs16869664
NCF1C	chr7:74572383- 74587816	chr7:74072383- 75087816	chr7:74210380- 74225695	kgp7635479	kgp954065
NCL	chr2:232319458- 232329205	chr2:231819458- 232829205	chr2:232027702- 232037449	rs13415867	kgp12447433
NCOR2	chr12:124808956- 125052010	chr12:124308956- 125552010	chr12:123397062- 123617963	rs11057368	kgp12274490
NEUROD1	chr2:182540832- 182545392	chr2:182040832- 183045392	chr2:182249438- 182253626	kgp7038037	rs12612546
NF2	chr22:29999544- 30094589	chr22:29499544- 30594589	chr22:28329544- 28424589	kgp15024372	kgp10478391
NFASC	chr1:204797781- 204991950	chr1:204297781- 205491950	chr1:203064445- 203258572	rs12044614	kgp11817505
NFATC1	chr18:77155771- 77289323	chr18:76655771- 77789323	chr18:75256759- 75390311	rs12150804	kgp11226294
NFATC2	chr20:50007764- 50179168	chr20:49507764- 50679168	chr20:49441171- 49612777	rs761240	kgp19325060
NFKB2	chr10:104154228- 104162281	chr10:103654228- 104662281	chr10:104144218- 104152271	kgp11777223	rs7897654
NFKBIB	chr19:39390339- 39399534	chr19:38890339- 39899534	chr19:44082454- 44091374	kgp21403480	kgp4374047
NFKBIE	chr6:44225902- 44233525	chr6:43725902- 44733525	chr6:44333880- 44341503	rs866236	kgp11221406
NGB	chr14:77731833- 77737655	chr14:77231833- 78237655	chr14:76801586- 76807408	kgp4649405	rs11622713
NHP2L1	chr22:42069936- 42084913	chr22:41569936- 42584913	chr22:40399882- 40414859	kgp22806642	kgp282841
NOS1	chr12:117645946- 117799607	chr12:117145946- 118299607	chr12:116135361- 116283965	rs11068156	kgp763518
NP	chr14:20937541- 20945248	chr14:20437541- 21445248	chr14:20007381- 20015088	kgp8768601	kgp19427360
NPHP1	chr2:110880913- 110962639	chr2:110380913- 111462639	chr2:110238202- 110319928	rs10496434	kgp3845148

Fig. 3-17

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
NRBP1	chr2:27650656- 27665124	chr2:27150656- 28165124	chr2:27504160- 27518628	kgp14600002	kgp14258181
NRGN	chr11:124609828- 124617102	chr11:124109828- 125117102	chr11:124115038- 124122312	kgp483624	kgp5783287
NUCB1	chr19:49403306- 49426540	chr19:48903306- 49926540	chr19:54095380- 54118339	kgp282275	kgp9015400
OBSCN	chr1:228395860- 228566575	chr1:227895860- 229066575	chr1:226462483- 226633198	kgp22809391	kgp706951
OGG1	chr3:9791627- 9808353	chr3:9291627- 10308353	chr3:9765704- 9783342	rs17744749	rs1642974
OPRK1	chr8:54138275- 54164194	chr8:53638275- 54664194	chr8:54300828- 54326747	kgp11808605	kgp7186378
OPRM1	chr6:154360442- 154568001	chr6:153860442- 155068001	chr6:154402135- 154609693	kgp22790919	kgp7491549
P2RY1	chr3:152552735- 152555843	chr3:152052735- 153055843	chr3:154035425- 154038533	rs4472028	kgp1812100
PA2G4	chr12:56498102- 56507694	chr12:55998102- 57007694	chr12:54784369- 54793961	kgp18842835	rs12308290
PABPC4	chr1:40026484- 40042521	chr1:39526484- 40542521	chr1:39799074- 39815003	rs6692557	rs6681804
PAEP	chr9:138453603- 138458622	chr9:137953603- 138958622	chr9:137593424- 137598443	kgp4360258	rs11103302
PAFAH1B1	chr17:2496922- 2588909	chr17:1996922- 3088909	chr17:2443672- 2535659	kgp13951566	kgp4861640
PAM	chr5:102201526- 102366808	chr5:101701526- 102866808	chr5:102229425- 102393316	rs10075318	kgp4660412
PARDA	chr16:67694850- 67696681	chr16:67194850- 68196681	chr16:66252351- 66254182	kgp16268099,r s1106304	kgp16328412
PARDA6B	chr20:49348080- 49370278	chr20:48848080- 49870278	chr20:48781487- 48803685	kgp19335956	kgp19356310
PARDA6G	chr18:77915116- 78005397	chr18:77415116- 78505397	chr18:76016105- 76106388	kgp15973881	rs12960632
PAWR	chr12:79985744- 80084790	chr12:79485744- 80584790	chr12:78509875- 78608921	rs2950386	kgp19124809
PCNT	chr21:47744035- 47865682	chr21:47244035- 48365682	chr21:46568463- 46690110	kgp13165624	rs10483083
PCP4	chr21:41239346- 41301322	chr21:40739346- 41801322	chr21:40161216- 40223192	kgp5198475	rs2837624
PDC	chr1:186412697- 186430239	chr1:185912697- 186930239	chr1:184679337- 184696862	kgp15446019	kgp15206197
PDCD8	chrX:129263338- 129299861	chrX:128763338- 129799861	chrX:129091019- 129127542	rs3131260	kgp22747824

Fig. 3-18

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
PDCL	chr9:125580375- 125590935	chr9:125080375- 126090935	chr9:124620443- 124630661	kgp11050939	rs7341862
PDE1A	chr2:183007182- 183387507	chr2:182507182- 183887507	chr2:182715427- 183095498	kgp205462	kgp14271078
PDE4DIP	chr1:144676436- 145076186	chr1:144176436- 145576186	chr1:143388229- 143787436	rs7548928	kgp15506281
PDE6D	chr2:232597146- 232645974	chr2:232097146- 233145974	chr2:232305390- 232354218	kgp448503	rs11686328
PDIA2	chr16:330605- 337209	chr16:1-837209	chr16:270606- 277210	kgp4861413	rs3817833
PDLIM7	chr5:176910394- 176924602	chr5:176410394- 177424602	chr5:176843000- 176857208	kgp10474318	kgp9286031
PDPK1	chr16:2587969- 2653189	chr16:2087969- 3153189	chr16:2527970- 2593190	rs11876	rs2741932
PEA15	chr1:160175124- 160185162	chr1:159675124- 160685162	chr1:158441750- 158451786	kgp15388960	kgp4800109
PELO	chr5:52083773- 52098452	chr5:51583773- 52598452	chr5:52119530- 52134209	kgp7417119	kgp22419632
PFDN1	chr5:139624634- 139682689	chr5:139124634- 140182689	chr5:139604818- 139662873	kgp2976589	rs3733707
PFDN4	chr20:52824501- 52836492	chr20:52324501- 53336492	chr20:52257908- 52269899	kgp2671049	kgp19401284
PFDN5	chr12:53689234- 53693234	chr12:53189234- 54193234	chr12:51975501- 51979501	kgp9320945	kgp18934893
PFKFB2	chr1:207207760- 207254368	chr1:206707760- 207754368	chr1:205293242- 205320991	rs6666087	kgp15524399
PFN1	chr17:4848946- 4851825	chr17:4348946- 5351825	chr17:4789691- 4792570	kgp459103	rs11869909
PGK1	chrX:77359665- 77382324	chrX:76859665- 77882324	chrX:77246321- 77268980	kgp22784498	kgp22747606
PHKA1	chrX:71798663- 71934029	chrX:71298663- 72434029	chrX:71715388- 71850754	kgp22784635	kgp22830838,rs5 982097
PHKA2	chrX:18910415- 19002480	chrX:18410415- 19502480	chrX:18820336- 18912401	kgp22820040	kgp22735291
PHKG1	chr7:56148674- 56160689	chr7:55648674- 56660689	chr7:56116168- 56128183	rs4947514	kgp13251786
PIAS4	chr19:4007748- 4038067	chr19:3507748- 4538067	chr19:3958748- 3989067	kgp21496330	rs966384
PIK3C3	chr18:39535198- 39661446	chr18:39035198- 40161446	chr18:37789196- 37915444	kgp16093917	kgp16001617
PIK3CG	chr7:106505722- 106547592	chr7:106005722- 107047592	chr7:106292958- 106334828	kgp13830163	kgp58259

Fig. 3-19

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
PLCB2	chr15:40580097- 40600174	chr15:40080097- 41100174	chr15:38367389- 38387466	rs594863	kgp19835274
PLCD1	chr3:38048986- 38071154	chr3:37548986- 38571154	chr3:38023990- 38046137	rs155528	kgp8999289
PLD1	chr3:171318194- 171528504	chr3:170818194- 172028504	chr3:172801338- 173011198	kgp17613784	kgp17918658
PLD2	chr17:4710395- 4726727	chr17:4210395- 5226727	chr17:4657377- 4673694	rs9915202	kgp10024037
PLEKHA4	chr19:49340353- 49371884	chr19:48840353- 49871884	chr19:54032166- 54063670	kgp21466232	kgp7036888
PLK1	chr16:23690200- 23701688	chr16:23190200- 24201688	chr16:23597701- 23609189	kgp6012631	kgp22747639
POLA2	chr11:65029431- 65065088	chr11:64529431- 65565088	chr11:64786007- 64821664	rs637332	rs12800057
POLB	chr8:42195972- 42229331	chr8:41695972- 42729331	chr8:42315186- 42348470	kgp20057794	kgp20541648
POLR2C	chr16:57496550- 57505921	chr16:56996550- 58005921	chr16:56054051- 56063422	kgp12245826	rs3888264
POLR3F	chr20:18448032- 18465286	chr20:17948032- 18965286	chr20:18396032- 18413286	kgp4834782	kgp4034265
PPARA	chr22:46546498- 46639653	chr22:46046498- 47139653	chr22:44925162- 45018317	kgp1216941	kgp15069036
PPEF1	chrX:18709044- 18846034	chrX:18209044- 19346034	chrX:18618965- 18755955	kgp22764965	kgp22802655
PPEF2	chr4:76781025- 76823681	chr4:76281025- 77323681	chr4:77000049- 77042705	kgp3982074	kgp4693685
PPM1A	chr14:60712469- 60765805	chr14:60212469- 61265805	chr14:59782222- 59835559	kgp19716116	kgp5849461
PPP1R13B	chr14:104200087- 104313927	chr14:103700087- 104813927	chr14:103269840- 103383680	kgp19713395	kgp19494408
PPP1R14A	chr19:38741876- 38747231	chr19:38241876- 39247231	chr19:43433716- 43439012	kgp7541975	kgp4659188
PPP3CA	chr4:101944586- 102268628	chr4:101444586- 102768628	chr4:102163609- 102487376	kgp4575683	kgp7268908
PPYR1	chr10:47083533- 47088320	chr10:46583533- 47588320	chr10:46503539- 46508326	kgp507194	rs11259820
PQBP1	chrX:48755194- 48760422	chrX:48255194- 49260422	chrX:48640138- 48645364	rs28833838	rs2015487
PREI3	chr2:198364721- 198418423	chr2:197864721- 198918423	chr2:198072966- 198126668	kgp9884304	kgp9480848
PRG2	chr11:57154833- 57191532	chr11:56654833- 57691532	chr19:763517- 772952	kgp13043879	kgp12981403

Fig. 3-20

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
PRKACA	chr19:14202506-14228559	chr19:13702506-14728559	chr19:14063506-14089559	kgp6577295	kgp559477
PRKCB1	chr16:23847300-24231932	chr16:23347300-24731932	chr16:23754801-24139433	rs7190829	rs2343354
PRKCD	chr3:53195222-53226733	chr3:52695222-53726733	chr3:53170262-53201773	rs11715796	kgp8788109
PRKCG	chr19:54385466-54410901	chr19:53885466-54910901	chr19:59077278-59102713	kgp1393848	kgp11043930
PRKCI	chr3:169940219-170023770	chr3:169440219-170523770	chr3:171422913-171506464	kgp17942550	rs12485248
PRKCZ	chr1:1981908-2116834	chr1:1481908-2616834	chr1:1971768-2106694	kgp15756715	kgp907107
PRKG1	chr10:52750910-54058110	chr10:52250910-54558110	chr10:52420950-53725280	kgp22035660	rs7923443
PSCD2	chr19:48972465-48985571	chr19:48472465-49485571	chr19:53664277-53677383	rs16981057	rs5464
PSEN2	chr1:227058272-227083804	chr1:226558272-227583804	chr1:225124895-225150427	rs3219110	kgp1301981,rs3014274
PSG9	chr19:43757434-43773682	chr19:43257434-44273682	chr19:48449274-48465522	kgp21418993	kgp7929858
PSMA2	chr7:42956461-42971805	chr7:42456461-43471805	chr7:42922986-42938330	kgp13636285	kgp8523923
PSMD2	chr3:184017021-184026840	chr3:183517021-184526840	chr3:185499715-185509534	kgp4284536	rs11711955
PSPC1	chr13:20277008-20357159	chr13:19777008-20857159	chr13:19146895-19255083	kgp249471	kgp2992302
PTGIR	chr19:47123724-47128354	chr19:46623724-47628354	chr19:51815564-51820194	kgp21532737	rs184290
PTMAP7	chr2:232573235-232578250	chr2:232073235-233078250	chr2:232281479-232286494	kgp6878597	kgp14464906
PTP4A1	chr6:64231650-64293489	chr6:63731650-64793489	chr6:64289609-64351448	rs4710239	kgp357802
PTP4A3	chr8:142432006-142441620	chr8:141932006-142941620	chr8:142501188-142510802	rs12678285	kgp3296894
PTPN11	chr12:112856535-112947717	chr12:112356535-113447717	chr12:111340918-111432100	kgp22816522	rs1293743
PTPN12	chr7:77166772-77269388	chr7:76666772-77769388	chr7:77004770-77107322	kgp4690058	rs3807707
PTPN6	chr12:7055739-7070479	chr12:6555739-7570479	chr12:6926000-6940740	kgp18831609	kgp18845056
PTPRA	chr20:2844824-3019315	chr20:2344824-3519315	chr20:2792824-2967315	kgp725112	rs2853218

Fig. 3-21

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
PTPRJ	chr11:48002109- 48192394	chr11:47502109- 48692394	chr11:47958685- 48148970	kgp11833163	kgp12755942
PTPRS	chr19:5158505- 5340814	chr19:4658505- 5840814	chr19:5109505- 5291814	kgp6271833	kgp4407357
PTPRU	chr1:29563027- 29653325	chr1:29063027- 30153325	chr1:29435633- 29525903	rs12068075	kgp9719744
RAB27A	chr15:55495163- 55582013	chr15:54995163- 56082013	chr15:53283091- 53369293	kgp19829554	rs11631355
RAB3B	chr1:52373627- 52456436	chr1:51873627- 52956436	chr1:52157422- 52228936	kgp22830492	rs10493168
RAB5A	chr3:19988571- 20026667	chr3:19488571- 20526667	chr3:19963762- 20001647	rs1348231	kgp8738867
RAB8B	chr15:63481727- 63559973	chr15:62981727- 64059973	chr15:61268780- 61347026	kgp20037308	rs17773778
RABAC1	chr19:42460832- 42463528	chr19:41960832- 42963528	chr19:47152675- 47155311	kgp22776019	kgp2186225
RAC1	chr7:6414125- 6443598	chr7:5914125- 6943598	chr7:6380650- 6410123	kgp13594313	kgp2338008
RACGAP1	chr12:50382944- 50419307	chr12:49882944- 50919307	chr12:48669211- 48705574	rs12317050	kgp2525417
RAF1	chr3:12625099- 12705700	chr3:12125099- 13205700	chr3:12600099- 12680700	kgp17997932	kgp3531880
RALB	chr2:120997639- 121052286	chr2:120497639- 121552286	chr2:120726883- 120768756	rs17661862	kgp5177758
RASSF1	chr3:50367216- 50378367	chr3:49867216- 50878367	chr3:50342220- 50353371	kgp8151957	kgp7341826
RBM23	chr14:23369853- 23388396	chr14:22869853- 23888396	chr14:22439693- 22458236	rs3811239	kgp128686
RBM5	chr3:50126340- 50156397	chr3:49626340- 50656397	chr3:49952595- 50112488	kgp22823256	rs375544
RCVRN	chr17:9801026- 9808684	chr17:9301026- 10308684	chr17:9741751- 9749409	rs8082538	kgp2141837
REL	chr2:61108751- 61150178	chr2:60608751- 61650178	chr2:60962255- 61003682	kgp8245960	kgp14294452
RELA	chr11:65421066- 65430443	chr11:64921066- 65930443	chr11:65177647- 65186951	kgp6667058	kgp4478491
RELB	chr19:45504706- 45541456	chr19:45004706- 46041456	chr19:50196551- 50233292	kgp9280266	kgp9663255
RFC5	chr12:118454505- 118470042	chr12:117954505- 118970042	chr12:116938892- 116954422	rs11068526	kgp19024344
RGS10	chr10:121259338- 121302222	chr10:120759338- 121802222	chr10:121249328- 121292212	kgp21619652	kgp5105745

Fig. 3-22

ES 2 980 894 T3

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
RGS13	chr1:192605267- 192629440	chr1:192105267- 193129440	chr1:190871904- 190896012	rs11806786	kgp1816960
RGS14	chr5:176784843- 176799599	chr5:176284843- 177299599	chr5:176717449- 176732205	rs1000144	kgp11311419
RGS16	chr1:182567757- 182573548	chr1:182067757- 183073548	chr1:180834380- 180840171	kgp15787070	kgp4798391
RGS18	chr1:192127591- 192154945	chr1:191627591- 192654945	chr1:190394214- 190421568	rs1338034	kgp6525246
RGS19	chr20:62704534- 62711324	chr20:62204534- 63211324	chr20:62174978- 62181768	rs1630157	kgp19264714
RGS4	chr1:163038395- 163046592	chr1:162538395- 163546592	chr1:161305019- 161313216	kgp15623644	kgp15384575
RGS5	chr1:163112088- 163291581	chr1:162612088- 163791581	chr1:161378720- 161439496	kgp15331781	kgp2554099
RGS7	chr1:240938816- 241520478	chr1:240438816- 242020478	chr1:239005439- 239587101	rs16839692	kgp15345284
RHO	chr3:129247481- 129254187	chr3:128747481- 129754187	chr3:130730171- 130736877	kgp12236862	kgp11280524
RHOH	chr4:40198526- 40246281	chr4:39698526- 40746281	chr4:39874921- 39922676	rs3912392	rs17513557
RIC8A	chr11:208529- 215110	chr11:1-715110	chr11:198529- 205110	kgp9815230	rs11246286
RIC8B	chr12:107168398- 107283094	chr12:106668398- 107783094	chr12:105692528- 105807224	kgp7665070	kgp2084662
RIOK3	chr18:21032786- 21063099	chr18:20532786- 21563099	chr18:19286784- 19317097	kgp4053645	kgp16177785
RIPK1	chr6:3064121- 3115421	chr6:2564121- 3615421	chr6:3009120- 3060420	rs17208835	kgp17120238
RIPK2	chr8:90769974- 90803292	chr8:90269974- 91303292	chr8:90839109- 90872433	rs7813237	rs2214416
RIT1	chr1:155867600- 155881177	chr1:155367600- 156381177	chr1:154134224- 154147801	kgp10974682	rs12022607
RIT2	chr18:40323191- 40695657	chr18:39823191- 41195657	chr18:38577189- 38949655	rs6507465	kgp3440940
RNF10	chr12:120972131- 121015397	chr12:120472131- 121515397	chr12:119456514- 119499780	kgp19140786	kgp19017203
RNF11	chr1:51701944- 51739119	chr1:51201944- 52239119	chr1:51474532- 51511707	kgp4558813	kgp7772065
RPL10	chrX:153627678- 153632038	chrX:153127678- 154132038	chrX:153279911- 153283874	rs2071127	rs4074307
RPL12	chr9:130209952- 130213711	chr9:129709952- 130713711	chr9:129249775- 129253505	kgp11622632	rs3802355

Fig. 3-23

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
RPL37A	chr2:217363519- 217366188	chr2:216863519- 217866188	chr2:217071764- 217074433	kgp2247391	kgp7636371
RRAD	chr16:66955581- 66959439	chr16:66455581- 67459439	chr16:65513082- 65516940	kgp16522328	kgp16305055
RTN4	chr2:55199326- 55277734	chr2:54699326- 55777734	chr2:55052830- 55131238	kgp3749465	rs3748945
S100A8	chr1:153362507- 153363664	chr1:152862507- 153863664	chr1:151629131- 151630173	rs6587709	kgp4686042
SAT1	chrX:23801274- 23804327	chrX:23301274- 24304327	chrX:23711224- 23714248	kgp22758306	kgp22759648
SCN8A	chr12:51985019- 52202299	chr12:51485019- 52702299	chr12:50271286- 50488566	rs7979705	kgp7295633
SDC1	chr2:20400557- 20425194	chr2:19900557- 20925194	chr2:20264038- 20288675	kgp14253812	kgp8380770
SDC2	chr8:97505881- 97624037	chr8:97005881- 98124037	chr8:97575057- 97693213	rs1421221	kgp1305908
SDC4	chr20:43953928- 43977064	chr20:43453928- 44477064	chr20:43387342- 43410478	rs8116486	kgp19276986
SDCBP	chr8:59465727- 59495419	chr8:58965727- 59995419	chr8:59628281- 59657973	rs954172	kgp20217944
SDCBP2	chr20:1290554- 1373816	chr20:790554- 1873816	chr20:1238620- 1257838	kgp9852208	kgp10348674
SDPR	chr2:192699031- 192712006	chr2:192199031- 193212006	chr2:192407280- 192420226	kgp6263901	kgp14266860
SELENBP1	chr1:151336779- 151345164	chr1:150836779- 151845164	chr1:149603403- 149611788	rs12406660	rs6684312
SEMG1	chr20:43835637- 43838414	chr20:43335637- 44338414	chr20:43269087- 43271823	rs6094023	rs6094202
SEMG2	chr20:43835637- 43853099	chr20:43335637- 44353099	chr20:43269087- 43286513	rs6094023	rs6017667
SEPT4	chr17:56597610- 56618179	chr17:56097610- 57118179	chr17:53952614- 53964410	kgp1250021	rs34058624
SETDB1	chr1:150898814- 150937220	chr1:150398814- 151437220	chr1:149165511- 149203837	rs12759551	kgp1978717
SGOL1	chr3:20202084- 20227724	chr3:19702084- 20727724	chr3:20177088- 20202687	kgp9539943	kgp18040639
SGOL2	chr2:201390864- 201448818	chr2:200890864- 201948818	chr2:201099186- 201156750	kgp9074393	kgp14634946
SH2B3	chr12:111843751- 111889427	chr12:111343751- 112389427	chr12:110328134- 110373810	kgp7682395	kgp10017505
SHC1	chr1:154934773- 154946959	chr1:154434773- 155446959	chr1:153201397- 153213464	kgp11196367	kgp15752431

Fig. 3-24

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
SIRT2	chr19:39369194- 39390502	chr19:38869194- 39890502	chr19:44061039- 44082201	kgp21526327	kgp9511717
SLC1A1	chr9:4490426- 4587469	chr9:3990426- 5087469	chr9:4480443- 4577469	kgp7074545	kgp9946842
SLC6A9	chr1:44457171- 44497134	chr1:43957171- 44997134	chr1:44234741- 44269721	rs6687571	rs6672462
SLC9A3R1	chr17:72744762- 72765499	chr17:72244762- 73265499	chr17:70256378- 70277089	kgp14032523	kgp14006779
SMAD3	chr15:67358194- 67487533	chr15:66858194- 67987533	chr15:65145248- 65274587	kgp1676807	kgp19813377
SMAD5	chr5:135468535- 135518422	chr5:134968535- 136018422	chr5:135496434- 135546321	kgp5717445	kgp8569495
SMN2	chr5:70220767- 70248842	chr5:69720767- 70748842	chr5:70256523- 70284594	rs28591114	kgp22633148
SMPD3	chr16:68392229- 68482409	chr16:67892229- 68982409	chr16:66949730- 67039905	kgp2756941	kgp16310484
SNAP23	chr15:42787503- 42825259	chr15:42287503- 43325259	chr15:40575126- 40612548	rs1668586	kgp19741111
SNAP25	chr20:10199476- 10288066	chr20:9699476- 10788066	chr20:10147476- 10236065	kgp4923784	kgp19370207
SNAP91	chr6:84262604- 84419127	chr6:83762604- 84919127	chr6:84319331- 84475831	kgp17413387	kgp16958869
SNTA1	chr20:31995762- 32031698	chr20:31495762- 32531698	chr20:31459423- 31495359	kgp994844	kgp22753335
SNURF	chr15:25200069- 25244225	chr15:24700069- 25744225	chr15:22751162- 22795318	kgp20028287	kgp5644000
SOX4	chr6:21593971- 21598849	chr6:21093971- 22098849	chr6:21701950- 21706828	kgp3609791	rs9466264
SPAG1	chr8:101170262- 101254132	chr8:100670262- 101754132	chr8:101239438- 101323306	kgp5198147	kgp20550876
SPG7	chr16:89574804- 89624174	chr16:89074804- 90124174	chr16:88102305- 88151675	kgp3688149	rs3809643
SPP1	chr4:88896801- 88904563	chr4:88396801- 89404563	chr4:89115825- 89123587	kgp20744622	kgp20764098
SPTBN1	chr2:54683453- 54898583	chr2:54183453- 55398583	chr2:54536957- 54752087	kgp14832324	kgp12300457
SQSTM1	chr5:179233387- 179265077	chr5:178733387- 179765077	chr5:179170503- 179197683	kgp10101186	kgp2553327
SRGAP3	chr3:9022277- 9291311	chr3:8522277- 9791311	chr3:8997277- 9266311	kgp5324812	kgp18088153
STARD13	chr13:33677271- 34250932	chr13:33177271- 34750932	chr13:32575306- 33148932	kgp1217969	kgp9105015

Fig. 3-25

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500kb(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+500kb)	EndSNP (GeneRange+500kb)
STC2	chr5:172741725-172756506	chr5:172241725-173256506	chr5:172674331-172689112	kgp22378380	kgp10706002
STRN	chr2:37064840-37193615	chr2:36564840-37693615	chr2:36928975-37047119	kgp3533593	kgp9369923
STRN4	chr19:47222767-47250251	chr19:46722767-47750251	chr19:51914607-51941560	kgp21470253	rs4804031
STX4	chr16:31044415-31051485	chr16:30544415-31551485	chr16:30951916-30958986	kgp16259387	kgp7678241
STX5	chr11:62574331-62599563	chr11:62074331-63099563	chr11:62330944-62356136	kgp10937693	kgp568990
STXBP1	chr9:130374485-130454995	chr9:129874485-130954995	chr9:129414388-129494816	rs1768374	kgp4399986
STXBP3	chr1:109289284-109352148	chr1:108789284-109852148	chr1:109090807-109153671	rs6583070	rs17036360
SULT1E1	chr4:70706929-70725870	chr4:70206929-71225870	chr4:70741518-70760459	kgp22798798	kgp5241292
SUMO4	chr6:149721494-149722182	chr6:149221494-150222182	chr6:149763187-149763875	rs1871921	kgp17155476
SYT1	chr12:79257772-79845788	chr12:78757772-80345788	chr12:77781903-78367834	kgp11848377	kgp18913198
SYT9	chr11:7273180-7490276	chr11:6773180-7990276	chr11:7229756-7446846	rs7928685	kgp8567849
TANC1	chr2:159825145-160089170	chr2:159325145-160589170	chr2:159533391-159797416	rs4664962	kgp22743229
TANK	chr2:161993465-162092683	chr2:161493465-162592683	chr2:161701711-161800928	kgp7233899	rs1006427
TAOK2	chr16:29985187-30003582	chr16:29485187-30503582	chr16:29892722-29911082	rs257868	kgp2310172
TBCD	chr17:80709939-80901062	chr17:80209939-81401062	chr17:78303228-78494351	rs11653735	kgp10867492
TBCE	chr1:235530727-235612280	chr1:235030727-236112280	chr1:233597350-233678903	rs2673969	kgp15284682
TBK1	chr12:64845839-64895899	chr12:64345839-65395899	chr12:63132203-63182158	kgp18934034	kgp19122002
TCF1	chr5:134240810-134298336	chr5:133740810-134798336	chr5:134268709-134326235	kgp22161149	kgp4823163
TCF3	chr19:1609288-1652328	chr19:1109288-2152328	chr19:1560294-1603328	rs2302109	kgp2427498
TCF4	chr18:52889561-53303188	chr18:52389561-53803188	chr18:51040559-51454183	kgp10409423	rs1792746
TDGF1	chr3:46616044-46623952	chr3:46116044-47123952	chr3:46594216-46598956	kgp980076	kgp18003873

Fig. 3-26

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
TEP1	chr14:20833825- 20881579	chr14:20333825- 21381579	chr14:19905765- 19951420	rs1780944	rs12435821
TERT	chr5:1253286- 1295162	chr5:753286- 1795162	chr5:1306286- 1348162	kgp22831882	rs4975846
TGFA	chr2:70674411- 70781147	chr2:70174411- 71281147	chr2:70527924- 70634613	kgp14279885	kgp4236793
TIAM1	chr21:32490735- 32931290	chr21:31990735- 33431290	chr21:31412606- 31853161	rs1702403	rs1892577
TM4SF1	chr3:149086804- 149095568	chr3:148586804- 149595568	chr3:150569494- 150578258	kgp18120845	kgp17746361
TMSB4X	chrX:12993225- 12995346	chrX:12493225- 13495346	chrX:12903145- 12905267	kgp22760889	kgp22772999
TNFRSF14	chr1:2487804- 2495267	chr1:1987804- 2995267	chr1:2479150- 2486613	rs2803309	kgp11439882
TNFRSF1A	chr12:6437922- 6451283	chr12:5937922- 6951283	chr12:6308183- 6321522	kgp6731378,rs 4764519	kgp19158534
TNFRSF1B	chr1:12227059- 12269277	chr1:11727059- 12769277	chr1:12149646- 12191864	kgp15495881	rs3010872
TNIP2	chr4:2743386- 2758103	chr4:2243386- 3258103	chr4:2713184- 2727859	kgp20948263	kgp5432833
TNNI2	chr11:1860232- 1862910	chr11:1360232- 2362910	chr11:1817480- 1819484	kgp11231095	rs800123
TNNI3	chr19:55663135- 55669100	chr19:55163135- 56169100	chr19:60354947- 60360912	rs13382124	kgp21397937
TNNT2	chr1:201328141- 201346805	chr1:200828141- 201846805	chr1:199594764- 199613428	rs12733378	rs10920269
TOMM20	chr1:235272657- 235292256	chr1:234772657- 235792256	chr1:233339282- 233358754	kgp8358331	kgp15139309
TOP2A	chr17:38544772- 38574202	chr17:38044772- 39074202	chr17:35798321- 35827695	kgp7375263	kgp10420460
TP53	chr17:7571719- 7590863	chr17:7071719- 8090863	chr17:7512444- 7531588	kgp12029669	kgp11286494
TRADD	chr16:67188088- 67193812	chr16:66688088- 67693812	chr16:65745589- 65751313	kgp16482196	kgp16510307,rs2 8521023
TRAF1	chr9:123664670- 123691451	chr9:123164670- 124191451	chr9:122704492- 122731300	kgp6551598	rs306777
TRAF6	chr11:36505316- 36531863	chr11:36005316- 37031863	chr11:36467298- 36488398	kgp12764289	rs333778
TRBV21-1	chr7:142344427- 142344887	chr7:141844427- 142844887	chr7:142025416- 142025876	kgp2155197	kgp9570297
TRIM2	chr4:154074269- 154260474	chr4:153574269- 154760474	chr4:154293719- 154479918	rs6849505	rs6843172

Fig. 3-27

Nivel 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
TRIM29	chr11:119981993- 120008863	chr11:119481993- 120508863	chr11:119487203- 119514073	kgp12998914	rs7122702
TRIO	chr5:14143828- 14509458	chr5:13643828- 15009458	chr5:14196828- 14562458	rs1445678	kgp8041369
TRPC1	chr3:142443265- 142526729	chr3:141943265- 143026729	chr3:143925955- 144009419	rs9842771	rs7641069
TRPC3	chr4:122800182- 122872909	chr4:122300182- 123372909	chr4:123019881- 123092359	kgp21231448	kgp5789583
TRPC4	chr13:38210772- 38443939	chr13:37710772- 38943939	chr13:37108794- 37341935	kgp22792521	rs7338958
TRPV1	chr17:3468739- 3512705	chr17:2968739- 4012705	chr17:3415489- 3459454	kgp8654960	rs9890881
TRPV4	chr12:110220891- 110271212	chr12:109720891- 110771212	chr12:108705276- 108755595	kgp11365980	kgp19139284
TRPV6	chr7:142568959- 142583490	chr7:142068959- 143083490	chr7:142279081- 142293599	kgp9647465	kgp2837315
TSC22D4	chr7:100064141- 100076902	chr7:99564141- 100576902	chr7:99902077- 99914838	kgp5759639	kgp10599319
TSHR	chr14:81421868- 81612646	chr14:80921868- 82112646	chr14:80491621- 80682399	kgp19546597	rs10134565
TSPAN6	chrX:99883794- 99891794	chrX:99383794- 100391794	chrX:99770450- 99778450	kgp22794008	rs7059563
TTBK1	chr6:43211221- 43255997	chr6:42711221- 43755997	chr6:43319199- 43363975	kgp17369454	kgp17498760
TTC1	chr5:159436179- 159492550	chr5:158936179- 159992550	chr5:159368757- 159425128	kgp5018309	kgp22489460
TTK	chr6:80714321- 80752244	chr6:80214321- 81252244	chr6:80771077- 80808958	kgp949561	kgp12311980
TTN	chr2:179390717- 179672150	chr2:178890717- 180172150	chr2:179098963- 179380395	rs959775	rs6433773
TUB	chr11:8040790- 8127654	chr11:7540790- 8627654	chr11:8016755- 8084228	kgp12365126	kgp1066384
TUBA8	chr22:18593452- 18614498	chr22:18093452- 19114498	chr22:16940685- 16994498	rs1034470	kgp9877961
UBE2V2	chr8:48920994- 48974454	chr8:48420994- 49474454	chr8:49083547- 49137007	kgp3293751	kgp20374954
ULK1	chr12:132379278- 132407707	chr12:131879278- 132907707	chr12:130945231- 130973649	kgp7696078	kgp11815104
USP7	chr16:8985950- 9057341	chr16:8485950- 9557341	chr16:8893451- 8964842	kgp79060	rs1035944
VAV1	chr19:6772721- 6857371	chr19:6272721- 7357371	chr19:6723721- 6808371	kgp21410647	kgp21471951

Fig. 3-28

Nível 3 Gen	GeneRange(hg19)	GeneRange+500k b(hg19)	GeneRange(hg18)	StartSNP (GeneRange+ 500kb)	EndSNP (GeneRange+500 kb)
VCL	chr10:75754950- 75879914	chr10:75254950- 76379914	chr10:75424956- 75549920	rs7099640	kgp21840278
VDAC1	chr5:133307565- 133340824	chr5:132807565- 133840824	chr5:133335505- 133368723	kgp22321002	kgp9499928
VIL2	chr6:159186773- 159239340	chr6:158686773- 159739340	chr6:159106761- 159159328	rs9366083	kgp10633571
VIM	chr10:17270257- 17279592	chr10:16770257- 17779592	chr10:17310475- 17319598	kgp1974218	kgp8572563
VTN	chr17:26694298- 26697373	chr17:26194298- 27197373	chr17:23718425- 23721500	rs12602762	kgp2208161
WDR62	chr19:36545782- 36596012	chr19:36045782- 37096012	chr19:41237622- 41287852	kgp5818871	kgp7464156
WDR91	chr7:134868589- 134896316	chr7:134368589- 135396316	chr7:134520524- 134546811	kgp7394785	kgp4752834
WWC1	chr5:167719064- 167899308	chr5:167219064- 168399308	chr5:167651669- 167829342	rs10454965	rs7724207
XK	chrX:37545132- 37591383	chrX:37045132- 38091383	chrX:37430051- 37476322	kgp22781551	kgp22821350
YWHAB	chr20:43514343- 43537161	chr20:43014343- 44037161	chr20:42947757- 42970575	rs4364072	rs2247619
YWHAE	chr17:1247833- 1303556	chr17:747833- 1803556	chr17:1194592- 1250267	rs4968122	kgp1552188
YWHAG	chr7:75956107- 75988342	chr7:75456107- 76488342	chr7:75794051- 75826252	kgp13357645	kgp7952605
YWHAZ	chr8:101930803- 101965623	chr8:101430803- 102465623	chr8:102000089- 102034745	rs4075553	kgp4135753
ZNF24	chr18:32912177- 32924426	chr18:32412177- 33424426	chr18:31166175- 31178424	kgp5227729	kgp15931312

Fig. 3-29

Conjunto de genes	Número de identificaciones de CNV en el conjunto de genes para pacientes con ST
Nivel 1	32
Niveles 1 + 2	52
Niveles 1 + 2 + 3	122

Fig. 4

Conjunto de genes	% de pacientes con ST que tuvieron una identificación de CNV en el conjunto de
Nivel 1	21
Niveles 1 + 2	29
Niveles 1 + 2 + 3	52

Fig. 5