

# INFORME GENÉTICO

Profesional: Dr. Jair Tenorio – Mendel@adntro.com

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Nombre: XXXXXXXXXXX

Género: XXXXXXXXXXX

Fecha de Nacimiento: XXXXXXXXXXXXXXX

## INFORMACIÓN DE LA MUESTRA

ID: XXXXXXXXXXX

ADN extraído de saliva

Motivo del estudio: XXXXXXXXXXXXXXX

## CONTENIDO DEL INFORME

Este informe está dividido en tres secciones

1. Variantes poco frecuentes con relevancia clínica para el paciente / variantes de relevancia clínica para el fenotipo del paciente
2. Análisis de genes accionables recomendados por la ACMG
3. Estudio de variantes portadoras para enfermedades recesivas

Fecha del informe: XXXXXXX

## 1. Variantes poco frecuentes con relevancia clínica para el paciente/ variantes de relevancia clínica para el fenotipo del paciente

### ◆ Descripción de la sección

*En esta sección encontrará las variantes genéticas identificadas en usted que pueden asociarse al desarrollo de una enfermedad determinada. Por favor, lea atentamente la descripción de cada variante y la explicación. También es posible que se le solicite una consulta de consejo genético para saber más sobre estos resultados.*

## VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

**No se ha detectado ninguna variante patogénica o probablemente patogénica que esté asociada a alguna enfermedad que pudiera padecer**

### ◆ Descripción de las variantes

*No se ha identificado ninguna variante patogénica o probablemente patogénica en el paciente que esté asociada al Desarrollo de una enfermedad. Se recomienda al paciente acudir a una consulta de consejo genético para informarse acerca de estos hallazgos.*

## 2. Análisis de genes accionables recomendados por la ACMG

### ◆ Descripción de la sección

Esta sección contiene el análisis de una lista de genes de los que el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica **recomienda analizar** en cualquier cribado exómico y genómico, debido a la **potencial accionabilidad clínica** en caso de encontrar una variante candidata [Biesecker et al., Genet Med, 2013; Miller et al., Genet Med, 2023].

La responsabilidad general del grupo ACMG es proporcionar recomendaciones para una lista mínima de pares gen-fenotipo para el cribado oportunista con el fin de facilitar la identificación y/o gestión de riesgos de trastornos genéticos seleccionados mediante intervenciones establecidas dirigidas a prevenir o reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad. En este informe se han analizado los genes de la versión 3.2 de la ACMG.

### VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

Coordenadas genómicas (hg38)	Gen	Posición ADNc HGVS	HGVS proteína	Clasificación	VAF	DP	GQ	AD
chr17:43074444	BRCA1	NM_007294.4:c.4562A>T	NP_009225.1:p.Asn1521Ile	VUS	0.533	17	99	[8,9]
chr19:38494436	RYR1	NM_000540.3:c.6359T>C	NP_000531.2:p.Met2120Thr	VUS	0.42	24	99	[13,11]

De acuerdo ACMG guidelines [Richards et al., 2015], estas variantes han sido clasificadas como de significado incierto.

### ◆ Descripción de la variante – BRCA1

Se ha identificado una variante heterocigota en el gen BRCA1. La variante identificada genera un cambio aminoacídico en la posición 1521 de la proteína. Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas (gnomAD exomas, gnomAD genomas, 1000G, ESP, Kaviar, Beacon, Bravo), la mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados no sugieren un efecto deletéreo de la variante. Sin embargo, la mayoría de las variantes patogénicas descritas en el gen BRCA1 son truncantes. Por lo tanto, tras aplicar los criterios de clasificación de la ACMG, esta variante se ha clasificado como de significado incierto. Se recomienda al paciente acudir a una consulta de asesoramiento genético para obtener información sobre estos hallazgos.

Las variantes patogénicas en el gen BRCA1 están asociadas con la aparición de cáncer de mama y/o de ovario hereditario y esporádico a través de un patrón de herencia autosómico dominante o somático, respectivamente. Los rasgos característicos del cáncer de mama familiar, frente al esporádico, son la edad más temprana en el momento del diagnóstico, la frecuente enfermedad bilateral y la frecuente aparición de la enfermedad entre los hombres Hall et al. (1990). Según las conclusiones del Breast Cancer Linkage Consortium (1997), la histología de los cánceres de mama en mujeres predispuestas por ser portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 difiere de la de los casos esporádicos, y existen diferencias entre los cánceres de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2. Los resultados se interpretaron como una sugerencia de que el cáncer de mama debido a BRCA1 tiene una historia natural diferente de la enfermedad BRCA2 o aparentemente esporádica, lo que puede tener implicaciones para el cribado y el tratamiento. Los hombres con variantes patogénicas BRCA también tienen un mayor riesgo de cáncer de páncreas: entre un 2 y un 3 por ciento de riesgo a lo largo de la vida para los que tienen mutaciones BRCA1, frente a sólo un 1 por ciento de riesgo a lo largo de la vida en la población general. El cáncer de mama masculino es poco frecuente en la población general, con un riesgo a lo largo de la vida del 0,1%, aunque el riesgo aumenta significativamente hasta el 1% con una mutación BRCA1 [Tai YC et al., 2007; Evans DG et al., 2010].

## ◆ Descripción de la variante – RYR1

*Se ha identificado una variante heterocigota en el gen RYR1. La variante identificada genera un cambio aminoacídico en la posición 2120 de la proteína. Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas o aparece con una frecuencia extremadamente baja (exomas gnomAD: 0,0000119, genomas gnomAD: 0, 1000G, ESP, Kaviar, Beacon, Bravo: 0.00006869), la mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados sugieren un efecto deletéreo de la variante (REVEL: 0.94). La variante se localiza en un importante dominio funcional de la proteína, en el que se han identificado 176 variantes patogénicas. Por lo tanto, tras aplicar los criterios de clasificación de la ACMG [Richards et al., 2016], esta variante se ha clasificado como de significado incierto (VUS). Se recomienda acudir a una consulta de consejo genético para asesoramiento genético sobre estos hallazgos.*

*La susceptibilidad a la hipertermia maligna (MHS), un trastorno del músculo esquelético que se hereda con mayor frecuencia como rasgo autosómico dominante, es una de las principales causas de muerte por anestesia. En las personas susceptibles, un episodio de hipertermia maligna se desencadena por la exposición a agentes anestésicos volátiles de uso común, como el halotano, o a relajantes musculares despolarizantes, como la succinilcolina. Una crisis de HM fulminante se caracteriza por cualquier combinación de hipertermia, rigidez del músculo esquelético, taquicardia o arritmia, acidosis respiratoria y metabólica y rabdomiólisis. Excepto por esta susceptibilidad a los agentes desencadenantes, los pacientes con SHM no se distinguen clínicamente de la población general (resumen de Monnier et al., 1997).*

*En 1 de 35 familias canadienses con hipertermia maligna, Gillard et al. (1991) identificaron una variante en heterocigosis (Ala614Arg). En pacientes con hipertermia maligna, Manning et al. (1998) identificaron 4 mutaciones adyacentes en el gen RYR1: R2163C, R2163H, V2168M y T2206M. Monnier et al. (2005) identificaron 11 nuevas variantes en el gen RYR1 en miembros afectados de familias con MHS1. La mayoría de las mutaciones se agruparon en los dominios MH1 y MH2 del gen RYR1. Johnston et al. (2021) informaron de una adaptación de los criterios de patogenicidad del American College of Medical Genetics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) por parte de un panel de expertos en curación de variantes para la clasificación de las variantes RYR1 en la susceptibilidad a la hipertermia maligna. Utilizando los nuevos criterios, se clasificaron 44 mutaciones del gen RYR1 previamente determinadas como diagnósticas por el Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (EMHG): 29 se clasificaron como patogénicas, 13 como probablemente patogénicas y 2 como variantes de significado desconocido. Johnston et al. (2021) concluyeron que el uso de los nuevos criterios debería permitir una clasificación más coherente de las mutaciones RYR1.*

### 3. Estudio de variantes portadoras para enfermedades recesivas

#### ◆ Descripción de la sección

En esta sección encontrará las variantes genéticas de las que usted es portador sano, lo que significa que estas variantes probablemente no le afectarán a usted pero pueden afectar a su descendencia. Para más información sobre las enfermedades autosómicas recesivas, visite: <https://adntro.com/en/blog/genetic-curiosities/the-laws-of-mendel/>

#### VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

Coordenadas genómicas (GRCh38)	Gen	HGVS ADNc	HGVS proteína	Clasificación	VAF	DP	GQ	AD
				ACMG				
chr2:210595514	CPS1	NM_001875.5:c.1291G>T	NP_001866.2:p.Gly431Ter	LP	0,22	9	56	[7,2]
chr2:218814717	CYP27A1	NM_000784.4:c.1436G>A	NP_000775.1:p.Arg479His	LP	0,42	32	99	[19,13]
chr11:68812531	CPT1A	NM_001876.4:c.187C>T	NP_001867.2:p.Leu63Phe	VUS	0,44	31	99	[17,14]
chr6:73610520	SLC17A5	NM_012434.5:c.1138_1139delGT	NP_036566.1:p.Val380Ser fs*8	P	0,27	25	99	[18,7]
chr16:8811144	PMM2	NM_000303.3:c.414delA	NP_000294.1:p.Glu139Lys fs*15	LP	0,5	22	99	[11,11]

Todas las variants han sido clasificadas siguiendo los criterios de la ACMG [Richards et al., 2015]. LP = Variante probablemente patogénica; VUS: Variante de significado incierto; P: Variante patogénica.

#### ◆ Description of the variant – CPS1

Se ha identificado una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen CPS1: NM\_001875.5:c.1291G>T: NP\_001866.2:p.Gly431Ter (chr2:210595514, GRCh38). Esta variante provoca la aparición de un codón de parada en la posición aminoacídica 431 de la proteína y probablemente conduce a la degradación del transcrito aberrante a través de la maquinaria Nonsense Mediated Decay (NMD). Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas, la mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados sugieren un efecto deletéreo de la variante. Por tanto, tras aplicar las pautas de clasificación del ACMG, esta variante se ha clasificado como Probable Patogénica (LP) y el individuo se considera portador heterocigoto sano. Se recomienda buscar asesoramiento genético para conocer estos hallazgos.

La hiperamonemia por deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa I está causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen CPS1 (608307) en el cromosoma 2q34. El déficit de carbamoil fosfato sintetasa I es un error congénito autosómico recesivo del metabolismo del ciclo de la urea que provoca hiperamonemia. Existen 2 formas principales: un tipo neonatal letal y un tipo menos grave, de aparición tardía (resumen de Klaus et al., 2009). Los trastornos del ciclo de la urea se caracterizan por la tríada de hiperamonemia, encefalopatía y alcalosis respiratoria. Se han descrito cinco trastornos que implican diferentes defectos en la biosíntesis de las enzimas del ciclo de la urea: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (311250), deficiencia de carbamil fosfato sintetasa, deficiencia de argininosuccinato sintetasa o citrulinemia, deficiencia de argininosuccinato liasa y deficiencia de arginasa.



## ◆ Description of the variant – CYP27A1

Se ha identificado una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen CYP27A1: NM\_000784.4:c.1436G>A:NP\_000775.1:p.Arg479His (chr2:218814717, GRCh38). La variante identificada genera un cambio de aminoácido en la posición 479 de la proteína. Otros cambios de aminoácidos en la misma posición se han clasificado previamente como probablemente patogénicos o patogénicos: chr2:218814717 G⇒T (Arg479Leu) | chr2:218814717 G⇒C (Arg479Pro)| chr2:218814716 C⇒T (Arg479Cys) y chr2:218814716 C⇒A (Arg479Ser) sugiriendo una función extremadamente importante para este residuo y que la alteración de este aminoácido puede ser probablemente causante de enfermedad. Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas o aparece con una frecuencia extremadamente baja (exomas gnomAD: 0,000108, genomas gnomAD: 0,0000591, 1000G, ESP, Kaviar: 0,00007717, Beacon, Bravo: 0,000068) que puede representar la frecuencia de portadores en la población general. Además, la mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados sugerían un efecto deletéreo de la variante (REVEL: 0,74). Aunque esta variante no ha sido reportada en la literatura en individuos afectados con condiciones relacionadas con CYP27A1, otros grupos han sugerido y clasificado esta variante como probablemente patogénica (ClinVar ID: RCV003420030 y RCV001243512). Por lo tanto, tras aplicar las directrices de clasificación del ACMG, **esta variante se ha clasificado como probablemente patogénica (LP) y el individuo se considera portador heterocigoto sano. Se recomienda buscar asesoramiento genético para conocer la implicación de estos hallazgos.**

La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX) está causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen CYP27A1 (606530), que codifica la esteroil 27-hidroxiolasa, en el cromosoma 2q35. La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX) es una rara enfermedad autosómica recesiva de almacenamiento de lípidos caracterizada clínicamente por disfunción neurológica progresiva (ataxia cerebelosa que comienza después de la pubertad, afectación sistémica de la médula espinal y una fase pseudobulbar que conduce a la muerte), aterosclerosis prematura y cataratas. Se encuentran grandes depósitos de colesterol y colestanol en prácticamente todos los tejidos, especialmente en los tendones de Aquiles, el cerebro y los pulmones. El colestanol, el derivado 5-alfa-dihidro del colesterol, está enriquecido en relación con el colesterol en todos los tejidos. El diagnóstico puede hacerse demostrando la presencia de colestanol en cantidades anormales en el suero y el tendón de las personas sospechosas de estar afectadas. Las concentraciones plasmáticas de colesterol son normales bajas en los pacientes con CTX. Dotti et al. (2001) examinaron los hallazgos oftalmológicos de 13 pacientes con CTX. Además de cataratas, que se encontraron en todos los casos, se identificó palidez del disco óptico en 6 de los pacientes. También se observó senescencia retiniana prematura. En una presentación tabular, Moghadasian et al. (2002) compararon y contrastaron la CTX con otros 2 trastornos lipídicos con ciertas similitudes y curso clínico: la hipercolesterolemia familiar y la sitosterolemia.

## ◆ Description of the variant – CPT1A

Se ha identificado una variante en heterocigosis en el gen CPT1A:NM\_001876.4:c.187C>T:NP\_001867.2:p.Leu63Phe (Chr11:68812531, GRCh38). La variante identificada genera un cambio de aminoácido en la posición 63 de la proteína. Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas, la mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados no sugirieron/descartaron un efecto deletéreo para la variante. Por tanto, tras aplicar los criterios de clasificación de la ACMG, **esta variante se ha clasificado como de significado incierto (VUS) y el individuo se considera portador heterocigoto sano. Se recomienda buscar asesoramiento genético para conocer la implicación de estos hallazgos.** La deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I está causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen que codifica la carnitina palmitoiltransferasa IA (CPT1A; 600528) en el cromosoma 11q13. La deficiencia de CPT I es un trastorno metabólico autosómico recesivo de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga que se caracteriza por episodios graves de hipoglucemia hipocetósica que suelen ocurrir después de ayunar o de una enfermedad. Aparece en la infancia o en la niñez temprana (Bougnères et al., 1981).

## ◆ Description of the variant – SLC17A5

Se ha identificado una variante en heterocigosis en el gen SLC17A5: NM\_012434.5:c.1138\_1139delGT: NP\_036566.1:p.Val380Serfs\*8 (Chr6:73610520,GRCh38). La variante identificada genera un cambio de aminoácido en la posición 380 de la proteína y el truncamiento de la proteína ocho aminoácidos después del cambio y una posible degradación del transcrito aberrante a través de la máquina de Nonsense Mediated Decay (NMD). Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas, o aparece con una frecuencia muy baja, considerando ésta como la frecuencia de individuos portadores (gnomAD exomes v4.0: 0.0000622). La mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados sugerían un efecto deletéreo para la variante. Muchos reportes previos han clasificado esta variante como patogénica (Publicaciones PMIDs: 15805149, 15172001, 12637289, 10947946 y 10581036). Por lo tanto, tras aplicar los criterios de clasificación de la ACMG, **esta variante se ha clasificado como Patogénica (P) y el individuo se considera portador heterocigoto sano**. Se recomienda buscar asesoramiento genético para conocer estos hallazgos. La enfermedad de Salla (SD) y la enfermedad por almacenamiento de ácido siálico (ISSD) están causadas por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen SLC17A5, situado en 6q13. Las enfermedades por almacenamiento de ácido siálico son trastornos neurodegenerativos autosómicos recesivos que pueden presentarse como una forma infantil grave (ISSD) o como una forma adulta lentamente progresiva que prevalece en Finlandia (enfermedad de Salla). Los principales síntomas son hipotonía, ataxia cerebelosa y retraso mental; en los casos infantiles también se presentan visceromegalia y rasgos toscos. La RM ha documentado atrofia cerebelosa progresiva y desmielinización. En los estudios de microscopía electrónica se observan lisosomas agrandados, y los pacientes excretan grandes cantidades de ácido siálico libre en la orina (Verheijen et al., 1999).

## ◆ Description of the variant – PMM2

Se ha identificado una variante en heterocigosis en el gen PMM2:NM\_000303.3:c.414delA: NP\_000294.1:p.Glu139Lysfs\*15 (chr16:8811144, GRCh38). La variante identificada genera un cambio aminoácido en la posición 139 de la proteína y el truncamiento de la proteína quince aminoácidos tras el cambio, lo que probablemente conducirá a la degradación del transcrito aberrante a través de la maquinaria de Nonsense Mediated Decay (NMD). Este cambio no aparece en las bases de datos de poblaciones pseudocontrol consultadas, o aparece con una frecuencia muy baja, considerando ésta como la frecuencia de individuos portadores (gnomAD exomes v4.0: 0.00000351). La mayoría de los predictores de patogenicidad aplicados sugerían un efecto deletéreo para la variante. Muchos informes previos han clasificado esta variante como patogénica (Publicaciones PMIDs: 19862844). Por lo tanto, tras aplicar las directrices de clasificación del ACMG, **esta variante se ha clasificado como Probablemente Patógena (P) y el individuo se considera portador heterocigoto sano**. Se recomienda buscar asesoramiento genético para conocer estos hallazgos. El trastorno congénito de la glicosilación tipo Ia (CDG Ia, CDG1A) está causado por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen que codifica la fosfomanomutasa-2 (PMM2) en el cromosoma 16p13. Los trastornos congénitos de la glicosilación (CDG) son un grupo genéticamente heterogéneo de trastornos autosómicos recesivos causados por defectos enzimáticos en la síntesis y el procesamiento de glicanos u oligosacáridos enlazados con asparagina (N) en glicoproteínas. Estos glicoconjugados desempeñan papeles críticos en el metabolismo, el reconocimiento y la adhesión celular, la migración celular, la resistencia a las proteasas, la defensa del huésped y la antigenicidad, entre otros. Los CDG se dividen en 2 grupos principales: los CDG de tipo I comprenden defectos en el ensamblaje de la cadena de oligosacáridos lipídicos ligados a dolicol (LLO) y su transferencia a la proteína naciente, mientras que los CDG de tipo II (véase, por ejemplo, CDG2A, 212066) se refieren a defectos en el recorte y procesamiento de los glicanos ligados a la proteína, ya sea tarde en el retículo endoplásmico o en los compartimentos de Golgi. CDG1A es la forma más común de CDG y fue la primera en caracterizarse a nivel molecular (revisiones de Marquardt y Denecke, 2003; Grunewald et al., 2002). Matthijs et al. (1997) señalaron que el síndrome de Jaeken (CDG1A) es un trastorno genético multisistémico caracterizado por una glicosilación defectuosa de los glucoconjugados. Suele presentarse como un trastorno grave en el periodo neonatal. Hay una encefalopatía grave con hipotonía axial, movimiento ocular anormal y retraso psicomotor pronunciado, así como neuropatía periférica, hipoplasia cerebelosa y retinitis pigmentosa. Los pacientes muestran una distribución peculiar de la grasa subcutánea, retracción del pezón e hipogonadismo. Hay un 20% de letalidad en el primer año de vida debido a infecciones graves, insuficiencia hepática o cardiomiopatía. Marques-da-Silva et al. (2017) señalaron que la CDG1A es la forma más prevalente de CDG, con más de 700 pacientes registrados en todo el mundo.

## INFORMACIÓN TÉCNICA DE LA SECUENCIACIÓN REALIZADA

<b>Tecnología de captura</b>	Library preparation 350bp
<b>Cobertura media</b>	30x
<b>Análisis bioinformático</b>	Control de calidad de los datos (QC), alineación con el genoma de referencia (GRCh38), profundidad de secuenciación y estadísticas de cobertura, SNP/InDel de línea germinal, anotación y estadísticas, SNP/InDel somáticos, anotación y estadísticas (sólo se aplica a muestras emparejadas tumor-normal).
<b>Archivos analizados</b>	Raw data (fastq), BAM files, vcf and annotations

### ♦ Como se realice la secuenciación

Se realizó un **análisis de secuenciación del genoma completo (WGS)** y se seleccionaron todos los genes asociados a diferentes afecciones en individuos sanos.

### ♦ Que se analizó

Todos los análisis genéticos se dividieron en tres secciones diferentes, con genes desarrollados internamente a medida para cada sección que se detallan en los **anexos I y II**.

### ♦ Validación de las variantes

**No se han detectado variantes susceptibles de validación por baja calidad.**

### ♦ Limitaciones del análisis

El análisis realizado no permite descartar:

- La presencia de mutaciones en regiones de baja cobertura, o en otros genes potencialmente asociados a patología actualmente desconocida.
- La presencia de grandes deleciones o duplicaciones, también conocidas como grandes CNVs o reordenamientos.
- Variantes en otros genes candidatos no incluidos en el análisis o en genes no asociados con enfermedades genéticas en el momento del estudio.

### ♦ Metodología aplicada para la clasificación de variantes

Todas las variantes se clasificaron siguiendo las directrices de **clasificación de variantes del ACMG** [Richards et al., 2015].

### ♦ Interpretación

Todos los resultados deben ser interpretados por un experto en genética clínica y humana. Además, **estos resultados deben interpretarse en el contexto de la familia del paciente** y será el profesional especialista quien asesore a la familia de la forma más adecuada y le explique las implicaciones de estos resultados y, en su caso, la necesidad de ampliar estos estudios. La interpretación de los resultados puede cambiar con el tiempo debido al aumento de los conocimientos científicos.

*El análisis ha sido supervisado y revisado por el abajo firmante*

*Signed*

**Dr. Jair Tenorio Castaño**

Scientific Director BitGenetic Lab

Certified by the Community of Madrid - Spain

European Board of Medical Genetics (EMBG)



## Anexo 1 – Listado de genes accionables analizados ACMG v3.2

***Nótese que entre paréntesis se incluye el ID de la enfermedad asociada a cada gen analizado [PMID: 37347242].***

ACTA2 (MIM 102620), ACTC1 (MIM 102540), ACVRL1 (MIM 601284), APC (MIM 611731), APOB (MIM 107730), ATP7B (MIM 606882), BAG3 (MIM 603883), BAG3 (MIM 603883), BMPR1A (MIM 601299), BRCA1 (MIM 113705), BRCA2 (MIM 600185), BTD (MIM 609019), CACNA1S (MIM 114208), CALM1 (MIM 114180), CALM1 (MIM 614916), CALM2 (MIM 114182), CALM3 (MIM 114183), CASQ2 (MIM 114251), COL3A1 (MIM 120180), DES (MIM 125660), DES (MIM 125660), DSC2 (MIM 125645), DSG2 (MIM 125671), DSP (MIM 125647), DSP (MIM 125647), ENG (MIM 131195), FBN1 (MIM 134797), FLNC (MIM 102565), FLNC (MIM 102565), GAA (MIM 606800), GLA (MIM 300644), HFE (MIM 613609), HNF1A (MIM 142410), KCNH2 (MIM 152427), KCNQ1 (MIM 607542), LDLR (MIM 606945), LMNA (MIM 150330), MAX (MIM 154950), MEN1 (MIM 613733), MLH1 (MIM 120436), MSH2 (MIM 609309), MSH6 (MIM 600678), MUTYH (MIM 604933), MYBPC3 (MIM 600958), MYH11 (MIM 160745), MYH7 (MIM 160760), MYH7 (MIM 160760), MYL2 (MIM 160781), MYL3 (MIM 160790), NF2 (MIM 607379), OTC (MIM 300461), PALB2 (MIM 610355), PCSK9 (MIM 607786), PKP2 (MIM 602861), PMS2 (MIM 600259), PRKAG2 (MIM 602743), PTEN (MIM 601728), RB1 (MIM 614041), RBM20 (MIM 613171), RET (MIM 164761), RET (MIM 164761), RET (MIM 164761), RPE65 (MIM 180069), RYR1 (MIM 180901), RYR2 (MIM 180902), SCN5A (MIM 600163), SCN5A (MIM 600163), SCN5A (MIM 600163), SDHAF2 (MIM 613019), SDHB (MIM 185470), SDHC (MIM 602413), SDHD (MIM 602690), SMAD3 (MIM 603109), SMAD4 (MIM 600993), SMAD4 (MIM 600993), STK11 (MIM 602216), TGFBR1 (MIM 190181), TGFBR2 (MIM 190182), TMEM127 (MIM 613403), TMEM43 (MIM 612048), TNNC1 (MIM 191040), TNNI3 (MIM 191044), TNNT2 (MIM 191045), TNNT2 (MIM 191045), TP53 (MIM 191170), TPM1 (MIM 191010), TRDN (MIM 603283), TRDN (MIM 603283), TSC1 (MIM 605284), TSC2 (MIM 191092), TTN (MIM 188840), TTR (MIM 176300), VHL (MIM 608537), WT1 (MIM 607102)

## Anexo 2- Listado de genes analizados para el estudio de estado de portador

***Esta lista ha sido elaborada internamente siguiendo las directrices ACMG-ACOG. Adecuación de 176 enfermedades a los criterios de diseño de paneles del ACOG y el ACMG y al cribado ampliado de portadores: ¿Qué enfermedades debemos detectar? [PMID: 36624552, 34906503].***

ABCC8, ABCD1, ACADM, ACADS, ACADVL, ADA, AGA, AGL, AGXT, AIRE, ALDH3A2, ALG6, ALMS1, ALPL, AMT, ANO10, ARG1, ARSA, ASL, ASPA, ASS1, ATM, ATP7A, ATP7B, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BCKDHA, BCKDHB, BCS1L, BLM, BTD, CAPN3, CBS, CEP290, CFTR, CHRNE, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLRN1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL7A1, CPS1, CPT1A, CPT2, CTNS, CTSK, CYP11B1, CYP21A2, CYP27A1, DBT, DHCR7, DLD, DMD, DYNC2H1, DYSF, ELP1, ERCC2, ERCC6, ERCC8, EVC, EVC2, F8, F9, FAH, FANCA, FANCC, FKR, FKTN, FMR1, FXN, G6PC1, GAA, GALT, GALK1, GALT, GBA, GBE1, GCDH, GJB2, GLA, GLB1, GLDC, GNE, GNPTAB, GNPTG, GRHPR, GRIP1, HADHA, HBA1, HBA2, HBB, HEXA, HEXB, HGSNAT, HLCS, HMGCL, HOGA1, HPS1, HPS3, HSD17B4, HYLS1, IDS, IDUA, IL2RG, IVD, KCNJ11, L1CAM, LAMA2, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LIPA, LRPPRC, MAN2B1, MCOLN1, MEFV, MESP2, MKS1, MLC1, MMAA, MMAB, MMACHC, MMUT, MPI, MTM1, MYO7A, NAGA, NAGLU, NBN, NEB, NPC1, NPC2, NPHS1, NPHS2, NROB1, OCA2, OPA3, OTC, PAH, PC, PCCA, PCCB, PCDH15, PEX1, PEX10, PEX12, PEX2, PEX6, PEX7, PKHD1, PMM2, POMGNT1, PPT1, PROP1, PTS, RMRP, RS1, RTEL1, SACS, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SGSH, SLC12A6, SLC17A5, SLC22A5, SLC26A2, SLC26A4, SLC37A4, SMN1, SMPD1, STAR, TAT, TCIRG1, TGM1, TH, TMEM216, TNXB, TPP1, TTPA, TYR, USH1C, USH2A, VPS13B, XPA, XPC, ZFYVE26, ALDOB,

## Información de contacto

www.adntro.com  
 www.bitgenetic.com  
 mendel@adntro.com