PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: IDENTIFICACIÓN DEL NIVEL DE PATOGENICIDAD DE VARIANTES REPORTADAS DEL GEN GLUCOKINASA ASOCIADAS CON *GCK*-MODY SEGÚN LOS CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE GENÓMICA MÉDICA DESDE 1993-2020.

POR

HENRY SANTIAGO LOACHAMÍN CHALCO

DIRECTOR: Mtr. ÓSCAR MAURICIO PUENTE VALDIVIA

QUITO – 2021

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Henry Santiago Loachamín Chalco, con C.C. 1718090135, autor del trabajo de titulación intitulado "**Revisión bibliográfica narrativa: Identificación del nivel de patogenicidad de variantes reportadas del gen glucokinasa asociadas con GCK-MODY según los criterios del Colegio Americano de Genómica Médica desde 1993-2020**", previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICO CLÍNICO en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontifica Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Henry Santiago Loachamín Chalco

C.C. 1718090135

DEDICATORIA

A la memoria de mi querida madre, quien me enseñó el valor de luchar por los sueños, a inspirarme más en los pequeños detalles que nos regala la vida, cada segundo, cada sonrisa, cada gesto de bondad y por ayudarme a entender que una vida no es vida, si no la vives para servir. Ella alimentó mi parte humana y desde alguna otra dimensión aun lo sigue haciendo. Su memoria es el vivo ejemplo de que un fuego enciende otros fuegos.

A mi familia, en especial a mi tía y prima quienes siempre cuidaron de mí.

A mis profesores que figuraron en mi vida, como algo más que una guía académica, con ellos aprendí que mis días son de 28 horas, 24 horas para vivir y 4 horas para evaluar por qué viví de esa forma.

A mis amigos, con quienes compartí tantos triunfos y derrotas, quienes se convirtieron en parte fundamental de esta montaña rusa llamada vida. Gracias por hacerme sentir como si fuera un hermano.

A mis LULIS, mi equipo de trabajo, la familia que nos obligaron a ser, sin importar la distancia, el tiempo o mundo que nos separe, siempre estuvieron, con sus palabras de aliento, preocupándose y regalándome ese poquito de fuerza que en un tiempo determinado tanta falta me hizo.

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos, quienes hicieron de este mundo, un lugar más bonito donde vivir.

Quiero agradecer a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR por haber forjado en mi valores humanos, éticos y morales para desempeñar una digna vida profesional siempre pensando en el bienestar de los más vulnerables.

A mi director de proyecto de titulación Mtr. Óscar Puente quien me hizo cambiar de chip y convertir lo imposible en algo tangible y realizable. Por todo ese apoyo y tanta paciencia.

A Emilia, quien con su ternura me ayudó a superar momentos muy difíciles. Eres la luz en mi camino, linda.

Al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, en especial a la Doctora Gabriela Jaramillo, Doctor Carlos Reyes e Ingeniera Gabriela Gálvez quienes me brindaron un apoyo incondicional para hacer que este trabajo de titulación sea posible y darme aliento para abrir horizontes a investigaciones más grandes.

Gracias totales

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN II
DEDICATORIA III
AGRADECIMIENTOS IV
LISTA DE GRÁFICOS VI
LISTA DE ILUSTRACIONES VII
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS VIII
RESUMEN IX
ABSTRACT XI
INTRODUCCIÓN 1
1.1 Planteamiento del problema 4
1.2 Justificación 5
1.3 Pregunta de Investigación 8
1.4 Objetivos 8
1.4.1 Objetivo General 8
1.4.2 Objetivos específicos 8
1.5 Delimitación del estudio 8
MARCO METODOLÓGICO 9
2.1 Tipo de estudio 9
2.2 Identificación del campo de estudio 9
2.3 Proceso de la revisión bibliográfica 9
2.3.1 Selección de las fuentes de información 9
2.3.2 Búsqueda bibliográfica 9
2.3.3 Estrategias de búsqueda 10
SELECCIÓN DE ARTÍCULOS 11
3.1 Pasos de depuración y selección de información 11
3.2 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio 12
3.3 Ingreso de información en los programas seleccionados 12
RESULTADOS 19
DISCUSIÓN 27
CONCLUSIONES 31
RECOMENDACIONES 32
BIBLIOGRAFÍA 34
ANEXOS 49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de variantes reportadas por países. 20
Gráfico 2. Frecuencia de variantes reportadas por MutationTaster..... 21
Gráfico 3. Frecuencia de variantes reportadas por PolyPhen2..... 22
Gráfico 4. Frecuencia de variantes reportadas por PROVEAN 22
Gráfico 5. Frecuencia de variantes reportadas por SIFT..... 23
Gráfico 6. Frecuencia de variantes reportadas por FATHMM..... 24
Gráfico 7. Clasificación de acuerdo con el CAGM. 24
Gráfico 8. Tipo de mutación relacionado con la clasificación propuesta por CAGM..... 25
Gráfico 9. Exón donde se encuentra la variante, información de Sudamérica 26
Gráfico 10. Variantes reportadas en el ámbito de Sudamérica y su clasificación 26

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Ingreso de información en mutationtaster. 12
Ilustración 2. Resultado obtenido al utilizar el programa MutationTaster..... 13
Ilustración 3. Ingreso de datos en PolyPhen2..... 13
Ilustración 4. Resultado obtenido al usar el programa PolyPhen2. 14
Ilustración 5. Secuencia de la glucokinasa en formato fasta. 14
Ilustración 6. Ingreso de datos en PROVEAN. 15
Ilustración 7. Resultados al usar el programa PROVEAN. 16
Ilustración 8. Localización física de la variante genómica. 16
Ilustración 9. Entrada de información en el programa SIFT. 17
Ilustración 10. Resultados al usar el programa SIFT. 17
Ilustración 11. Nomenclatura de la variante para ser procesada en el programa FATHMM. 18
Ilustración 12. Entrada de información en el programa FATHMM. 18
Ilustración 13. Resultado obtenido al usar el programa FATHMM. 19

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

GCK: Glucokinasa

GCK-MODY: Diabetes de inicio juvenil asociada a Glucokinasa.

MeSH: Medical Subject Heading

MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young.

NGS: Next-Generation Sequencing

PolyPhen2: Polymorphism Phenotyping v2.

PROVEAN: Protein Variation Effect Analyzer

SIFT: Sorting Intolerant From Tolerant

SS: Secuenciación de Sanger

FATHM: Functional Analysis through Hidden Markov Models.

RESUMEN

Introducción: La glucokinasa es una proteína encargada de regular la entrada de glucosa a la célula, una modificación en la secuencia de sus pares de bases provoca alteraciones que comprometen la función de la proteína. La patología más estudiada y que está asociada al gen glucokinasa es *GCK*-MODY, la cual se caracteriza por producir hiperglicemias ligeras y estables; sin embargo, puede provocar complicaciones graves si no es diagnosticada y tratada a tiempo. Para el análisis de estas alteraciones se han implementado técnicas de secuenciación como la secuenciación de nueva generación (NGS) o la secuenciación de Sanger; una vez identificada la alteración genética se debe establecer qué nivel de patogenicidad causaría dicha alteración, y esto se logra con la ayuda de programas bioinformáticos y revisiones sistemáticas de publicaciones científicas.

Objetivo: Identificar el nivel de patogenicidad de variantes reportadas del gen glucokinasa asociadas con *GCK*-MODY según los criterios del Colegio Americano de Genómica Médica desde 1993-2020.

Metodología: El presente estudio hizo una revisión bibliográfica de publicaciones científicas que reportaban la presencia de variantes del gen glucokinasa asociadas a *GCK*-MODY. La búsqueda de estas publicaciones se basó en el uso de palabras claves y términos MeSH (títulos de temas médicos) de las siguientes bases de datos: PUBMED, Scielo y Cochrane Library; las publicaciones seleccionadas debían cumplir con los criterios de la declaración de STROBE y fueron almacenadas en el gestor bibliográfico Mendeley para facilitar su manejo, alcanzando un total de 71 publicaciones.

Resultados: Se encontraron 504 variantes en las publicaciones, las cuales fueron analizadas con los programas MutationTaster, PolyPhen2, PROVEAN, SIFT y FATHMM y se las clasificó de acuerdo con los criterios propuestos por el Colegio Americano de Genómica Médica (CAGM). De esta manera, se pudo determinar que las variantes Patogénicas tienen la frecuencia más alta, 81,9 % (n=413 variantes) frente al resto de la clasificación y el país que tiene más casos reportados de esta variante es Inglaterra (n=170 variantes). En Sudamérica se encontraron 7 variantes clasificadas como Patogénicas (1,69 %), de las cuales 5 fueron encontradas en Brasil y las demás en Argentina y Chile.

Conclusión: El estudio de las variantes del gen Glucokinasa asociadas a *GCK*-MODY es dinámico, ya que los nuevos estudios permiten descubrir nuevas variantes y reclasificarlas de ser el caso.

Recomendación: Se debería profundizar el estudio de análisis cinético, estructural y funcional de la proteína relacionada a la mutación, esta información permitiría tener un panorama más claro para la clasificación de las variantes.

Palabras clave: Variantes de GCK, *GCK*-MODY, Bioinformática, Clasificación de variantes.

ABSTRACT

Introduction: Glukokinase is a protein in charge of regulating the entrance of glucose to the cell, an alteration in the sequence of its pairs of bases causes alterations that engage the protein 's function. One of the most studied pathologies, and which is associated with the gen of glukokinase is GCK-MODY, which is characterized for causing mild and stable hyperglycaemias. If not not diagnosed on time, it can lead to major complications.

For the analysis of these alterations, some techniques of sequencing, such as the Next Generation Sequencing (NGS) or Sanger Sequencing, have been implemented. Once the genetic alteration is identified, it is necessary to establish the level of pathogenicity that would cause the alteration. This can be done through the help of bioinformatic programs and publications.

Objective: Identifying the level of pathogenicity from reported variants of the glucokinase gene associated with GCK-MODY according to the criterion of the American College of Medical Genetics and Genomics from 1993 to 2020.

Methodology: The present study is a bibliographical review of scientific publications that reported the presence of variants of the Glucokinase gene associated with GCK-MODY. The search of these publications was based on the usage of key words and MeSH from data bases such as: PUBMED, Scielo and Cochrane Library. The selected publications were supposed to comply with the criteria from the STROBE declaration and they were stored on the reference manager program Mendeley to ease its management, reaching a total of 71 publications.

Results: 504 variants were found in these publications. Moreover, they were analysed through the programs PolyPhen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT and FATHMM. Additionally, they were classified according to the criteria proposed by the American College of Medical Genetics and Genomics. In this way, it could be determined that the Pathogenic variants have a higher frequency, 81,9% (n=413 variants) than the rest of the classification; the country that has more reported cases of this variant is England (n=170). In South America, 7 variants, that is 1,69%, were classified as Pathogenic. 5 of them were from Brazil and the rest had their origin in Argentina and Chile.

Conclusion: The study of the variants of the gene Glucokinase associated with CGK-MODY is dynamic, allowing the new studies to discover new variants and reclassify them if necessary.

Recommendation: It is necessary to deepen the kinetic, structural and functional study of the protein related to the mutation, since this information will allow us to have a clear view on the classification of variants.

Key words: Variant of GCK, *GCK*-MODY, Bioinformatics, Classification of variants.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes (*ADA*, por sus siglas en inglés) ha clasificado de manera etiológica a la diabetes incluyendo la categoría "Tipos específicos de diabetes debido a otras causas". Dentro de esta categoría encontramos a la diabetes monogénica, la misma que, está integrada principalmente por diabetes mellitus neonatal (DMN) y MODY (del inglés *Maturity-Onset Diabetes of the Young*) (ADA, 2019). El término MODY es usado para describir a pacientes que presentan una forma de diabetes no cetósica, no insulínico dependiente, con una historia familiar de uno de los progenitores de diabetes mellitus y con un inicio antes de los 25 años de edad en razón de su patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta (Fajans & Bell, 2011).

El Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) de Ecuador publicó en el 2016 que la diabetes fue la causante de 4 902 defunciones, representando el 7,12% del total de muertes en ese año; a nivel hospitalario, se registraron 16370 atenciones hospitalarias para individuos de toda edad, siendo la diabetes la principal morbilidad reportada en estas atenciones (INEC, 2016). Lo interesante a resaltar, es que, en las categorías usadas por el INEC para la tabulación de dicha información, no consta la categoría MODY. El Código Internacional de Enfermedades (CIE) en su versión 10, incluye a MODY en la categoría *"Diabetes mellitus tipo 2"* (DM2) con el código E11 (CIE-10, 2016).

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las causas con mayor número de defunciones en Ecuador, por lo tanto, deberían tomarse medidas para controlar la evolución natural de la enfermedad e incorporar perfiles completos de pruebas de laboratorio que permitan ofrecer un diagnóstico médico integral basado en evidencia; de esta forma se podría aplicar eficientemente la versión vigente del CIE, evitando subregistros relacionados a pacientes con MODY.

En países europeos y muy pocos de América Latina, los médicos tratantes emplean una guía de práctica clínica cuando se presentan pacientes en los que se sospecha de una diabetes monogénica. Esto se realiza con el objetivo de clasificarlos dentro de los subtipos de este síndrome y plantear un acompañamiento y tratamiento adecuado. De esta manera, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (*ISPAD*, por sus siglas en inglés) realizó una guía de consenso de práctica clínica en la cual involucró a países donde hay una gran prevalencia de MODY como: Francia, Alemania, Suiza, Australia, Noruega,

Polonia, Estados Unidos y Vietnam. La guía indica la importancia de realizar un diagnóstico molecular específico y señala que los resultados que se obtienen con las pruebas genéticas moleculares ayudan a predecir el curso clínico esperado de la enfermedad y guía a un manejo apropiado de un paciente en particular (Hattersley et al., 2018).

La mejora tecnológica ha permitido un incremento sostenido en la detección de nuevas variantes de genes asociados a trastornos genéticos, de esta manera, el nuevo reto de biólogos moleculares y genetistas es identificar y entender el nivel de importancia clínica que implica cada una de las variantes encontradas (S. Richards et al., 2015).

Para tal efecto, hay diversas herramientas informáticas basadas en algoritmos que ayudan a predecir el efecto de las alteraciones genéticas generadas en la transcripción proteica de la proteína estudiada (H. Shihab et al., 2012), esta predicción se basa en el cambio en la similitud de la secuencia de consulta con un conjunto de secuencias de proteínas relacionadas (Choi et al., 2012).

MutationTaster es uno de los programas bioinformáticos más completos, este programa nos da información de alteraciones: silenciosas; de aquellas que conducen a una sustitución, inserción o deleción de un aminoácido; y de las que consisten en cambios más complejos de la secuencia de aminoácidos (por ejemplo, aquellas mutaciones que introducen un codón de terminación prematuro) (Seelow, 2021).

Este programa predice las alteraciones en cuatro tipos posibles: Disease causing (define a la variante como probablemente perjudicial), Disease causing automatic (Las variantes en esta clasificación tienen antecedentes de ser perjudiciales), Polymorphism (define a la variante como probablemente inofensiva) y Polymorphism automatic (está establecido que la variante es inofensiva) (Seelow, 2021).

El programa Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen2) fue propuesto por investigadores de Harvard y nos ayuda a predecir efectos dañinos de mutaciones missense (Adzhubei et al., 2010), diferenciando a las variantes en: Probably Damaging (Relacionado con alteraciones en un sitio funcional o de formación de enlaces), Possibly damaging (Relacionado con una región de transmembrana) y Benign (cuando no hay evidencia que la variante cause un efecto dañino) (Ramensky et al., 2002).

El programa PROVEAN lleva su nombre de Protein Variation Effect Analyzer y fue creado como un algoritmo que proporciona un enfoque generalizado para predecir los efectos funcionales de las variaciones de la secuencia de proteínas, incluidas las sustituciones de aminoácidos únicos o múltiples, inserciones y deleciones en el marco (Choi et al., 2012). Este programa se basa en un Score delta para diferenciar si la variante es "Deleterious" o "Neutral". Las variantes que tengan un puntaje igual o por debajo de -2.4 son considerados como "Deleterious" y las variantes con un puntaje por mayor a -2.5 son considerados como "Neutral".

El programa SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant) funciona como un algoritmo que ayuda a predecir el impacto potencial de las sustituciones de aminoácidos en la función proteínica (Sim et al., 2012). Este programa clasifica a las variantes como "Damaging" (define a mutaciones que causan enfermedades, es decir, un cambio de aminoácido perjudicial para la función de las proteínas) y "Tolerated" (son variantes neutrales que pese a encontrarse un cambio de aminoácido, la proteína puede funcionar normalmente). Para el análisis de las variantes, SIFT toma en cuenta la conservación de proteínas con secuencias homólogas y la gravedad del cambio de aminoácidos (Vaser et al., 2015).

El programa FATHMM (*del inglés*, Functional Analysis through Hidden Markov Models) usa un algoritmo que combina la conservación evolutiva en secuencias homólogas con pesos de patogenicidad que representan la tolerancia general de proteínas a mutaciones (H. A. Shihab et al., 2014). Este programa clasifica a las variantes como "Deleterious" (quiere decir que el efecto del cambio de aminoácido no puede conservar la integridad de la secuencia produciendo efectos perjudiciales) y "Benign" (los cambios de aminoácidos conservan la funcionalidad de la proteína).

Estas herramientas informáticas no son la única fuente para clasificar a una variante en patógena o benigna. El Colegio Americano de Genómica Médica (*ACMG,* por sus siglas en inglés) ha propuesto ciertos criterios consensuados para ayudar en la clasificación de estas alteraciones genéticas; entre estos criterios tenemos: antecedentes de la variante en diferentes bases de datos, una mutación bien establecida y amplio consenso sobre la patogenicidad de la mutación, la variante es nueva o rara en un grupo control, pérdida de la función genética, predicción de la variante con ayuda de herramientas informáticas, variantes consideradas perjudiciales (sustitución, cambio de marco, sin sentido), etc. (Blueprint Genetics, 2020).

La ACMG, de acuerdo con la presencia o no de estos puntos, ha generado una puntuación que permite clasificar a las alteraciones genéticas asociada con MODY en varios niveles de patogenicidad: Patogénica, Probablemente patogénica, De significado incierto, Probablemente Benigna y Benigna (S. Richards et al., 2015).

1.1 Planteamiento del problema

En Ecuador se ha investigado muy poco con respecto a las variantes génicas relacionadas con diabetes monogénica. En el 2015, la Universidad Técnica de Ambato publicó un estudio de caso donde se describe la diagnosis considerada para un niño de 13 años acompañado de los siguientes resultados: debut con hiperglicemia marcada de 215 mg/dL (intervalo normal establecido en el estudio: 70 – 100 mg/dL), hemoglobina glicosilada mayor a 17.7 % (valor normal establecido en el estudio: <6.5 %), péptido C de 1.70 ng/mL (valor normal establecido en el estudio: 1.10 – 4.40 ng/mL), autoanticuerpo GAD y anti-insulina negativo y con historia familiar de diabetes mellitus. La clínica del paciente sugiere una diabetes monogénica, de manera que, se le debió realizar un diagnóstico molecular utilizando un estudio de secuenciación para confirmar la presencia de variantes génicas, clasificarlo en el tipo de MODY adecuado y clasificar la variante de acuerdo con el ACMG y AMP. Sin embargo, por limitaciones técnicas y económicas, el estudio de secuenciación no fue realizado y el diagnóstico del paciente no fue confirmado (Vinueza & Mejia, 2015).

En el 2018, investigadores de la Universidad Técnica de Manabí (UTM) realizaron una revisión bibliográfica sistemática sobre generalidades de los seis primeros tipos de MODY (Mera et al., 2018). Esta revisión publicada por la revista Discovery Medicine de la UTM, ratificó la importancia de determinar el tipo de MODY que tiene una persona, haciendo visible la necesidad de tener un diagnóstico definitivo para pacientes con hiperglicemias.

En ocasiones, diferenciar las distintas formas de diabetes ha sido un reto para el Endocrinólogo encargado del caso, razón por la cual, se ha tenido que buscar diversas estrategias, como: confirmar que no se trata de una DM1 realizando la determinación de autoanticuerpos contra células pancreáticas, identificar la presencia de diabetes en los familiares del paciente y realizar un estudio genético molecular en busca de variantes que ayuden a identificar el tipo de diabetes que presenta el paciente (Yeste et al., 2018).

La falta de un diagnóstico certero de MODY no permite que el médico especialista ofrezca un tratamiento y asesoría adecuada al paciente y así evitar un posible daño sistémico, esto puede ocasionar riesgos en la administración de medicamentos prescritos para otro tipo de diabetes específicas. En Ecuador, estos pacientes se encuentran bajo un tratamiento de acuerdo al Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) señalados en la sección de código A10 titulado "Drogas Usadas en Diabetes" (Consejo Nacional de Salud, 2019); estos pacientes son manejados siguiendo las recomendaciones del protocolo de "Diabetes Mellitus Tipo 1: diagnóstico y manejo" (Ministerio de Salud Pública, 2019) y en la "Guía de Práctica Clínica (GPC) para Diabetes Mellitus tipo 2" (Ministerio de Salud Pública, 2017); el estudio de las variantes de *GCK*-MODY no solamente ayuda a la persona que padece este síndrome, sino también, a su familia, ya que al no tener un diagnóstico claro para los pacientes en cuestión, no se puede ofrecer a los familiares otras oportunidades de tratamiento o incluso realizarles un estudio de secuenciación genética y la identificación del nivel de patogenicidad de la variante que poseen.

La meta del estudio genético conlleva a entender el fenotipo de la variación genética humana, especialmente la base genética de enfermedades complejas. Los polimorfismos no sinónimos comprenden un grupo con alto impacto en el fenotipo. De esta manera estudiar el efecto de cada uno de las variantes conlleva a guiar y asesorar al paciente de una mejor manera (Ramensky et al., 2002). Los pacientes con *GCK*-MODY solo necesitan tratamiento en casos severos (Estalella et al., 2007), esta es una de las razones por la cual se debe entender el nivel de patogenicidad de las diferentes variantes relacionadas con *GCK*-MODY.

1.2 Justificación

En países europeos y muy pocos de América Latina, los médicos tratantes emplean una guía de práctica clínica cuando se presentan pacientes en los que se sospecha de una diabetes monogénica. Esto se realiza con el objetivo de clasificarlos dentro de los subtipos de este síndrome y plantear un acompañamiento y tratamiento adecuado. De esta manera, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (*ISPAD*, por sus siglas en inglés) realizó una guía de consenso de práctica clínica en la cual involucró a países donde hay una gran prevalencia de MODY como: Francia, Alemania, Suiza, Australia, Noruega, Polonia, Estados Unidos y Vietnam. La guía indica la importancia de realizar un diagnóstico

molecular específico y señala que los resultados que se obtienen con las pruebas genéticas moleculares ayudan a predecir el curso clínico esperado de la enfermedad y guía a un manejo apropiado de un paciente en particular (Hattersley et al., 2018).

En América del Sur se han publicado estudios referentes a *GCK*-MODY en Brasil, Chile y Argentina. Brasil es el país con más casos reportados, encontrando: en el 2001, la variante G175V clasificada como patogénica (Moises et al., 2001). En 2008 se reportaron las variantes S340T y C457W clasificadas como probablemente benigna y patogénica respectivamente (Furuzawa et al., 2008). En 2012, Della realizó un seguimiento de 11 años a dos pacientes con variantes patogénicas E256K y S69X. En este trabajo se señala que la tolerancia a la glucosa de pacientes con *GCK*-MODY puede permanecer estable por algunos años, debido a la estabilidad del defecto de células β pancreáticas relacionado con la glucokinasa, sin embargo, cuando se desarrolla resistencia a la insulina, el defecto de las células β pancreáticas puede afectar el aumento de la secreción de insulina y deteriorar la tolerancia a la glucosa (Della et al., 2012). En el 2013, se encontraron variantes de *novo*: T82T y C220C, ambas clasificadas como benignas y F171I clasificada como patogénica; también se encontraron las variantes Q26X (reportada en Italia (Massa et al., 2001), Inglaterra (Gloyn et al., 2005) y Japón (Kawakita et al., 2014)), F171L (en Italia (Mantovani et al., 2003)) y F171C (en Inglaterra (Osbak et al., 2009)). En otra publicación del mismo año, identificaron las variantes G81D, G261Rm A379V, V16E, V253L y T209M clasificadas como patogénicas y D365N clasificada como benigna (Mota, Brüffemann, et al., 2013). Finalmente, en 2014, se publicó la variante H141del clasificada como patogénica (Weinert, Silveiro, Giuffrida, Cunha, Bulcäo, et al., 2014).

Chile registra publicaciones relacionadas al tema desde el 2006, reportando las variantes G258D, R303W y R191Q siendo clasificadas como patogénicas (Codner et al., 2006), además, el autor señala que el diagnóstico por el laboratorio clínico, con ayuda de su área molecular, proporciona una etiología clara para la hiperglicemia, esta información tiene un papel pronóstico importante para el cuidado de otros miembros de la familia que tengan un perfil clínico similar al del afectado. En 2017, se encontró la variable H50Y clasificada como patogénica y en 2018, se encontró la variante G448D clasificada también como patogénica y se señala que el estudio del gen, permite identificar hasta un 96.5 % de los sujetos con *GCK*-MODY (Estica et al., 2018). Es importante señalar que el hermano de este paciente tenía los parámetros clínicos para ser clasificado como prediabético, sin embargo, al

realizarle la prueba genético-molecular se lo clasificó como *GCK*-MODY ya que también presentaba la variante G448D.

Argentina registra una publicación relacionada al tema en 2015, en la cual se reportó la variante Ile159fs clasificada como patogénica. Esta variante fue encontrada en dos hermanas de 7 y 9 años, respectivamente. El estudio resaltó que los familiares con primer grado de consanguinidad también presentaban una clínica que sugirió realizar un estudio genético-molecular, sin embargo no fueron analizados y se desconoce si presentaron esta variante o alguna otra (Chiarpenello et al., 2015). De acuerdo con estos artículos, se deben evaluar los datos clínicos del paciente juntamente con los resultados de pruebas específicas de laboratorio y de esta manera garantizar un diagnóstico definitivo ofrecido al paciente como correcto.

Parte del diagnóstico genético molecular es el análisis del nivel de patogenicidad que tiene la variante que se va a reportar. Para lograr esto, el ACMG juntamente con la Asociación de Patología Molecular (*AMP*, por sus siglas en inglés) han diseñado una guía para la clasificación de estas variantes basándose en programas bioinformáticos (Choi et al., 2012) y publicaciones realizadas en todo el mundo.

El propósito de reportar variaciones de secuencias es indicar claramente la presencia de cualquier cambio que pueda ocurrir en la secuencia y que tenga importancia clínica. Esta importancia clínica también va a depender del nivel de patogenicidad en el cual se haya clasificado la variante (C. Richards et al., 2008).

Esta revisión bibliográfica cumplirá con los criterios de clasificación propuesto por ACMG y AMP para identificar el nivel de patogenicidad de cada variable reportada desde 1993 hasta 2020. De esta manera se generará datos de interés para especialistas en bioinformática, genética clínica y demás profesionales de la salud que deseen estudiar al gen glucokinasa. Con los datos obtenidos en la presente revisión, el Ministerio de Salud Pública (MSP) podrá tener una visión de lo que sucede con este tipo de variantes y la importancia que tiene su diagnóstico genético molecular en pacientes con alguna sospecha clínica de *GCK*-MODY.

En base al presente análisis, se realizan las siguientes preguntas de investigación.

1.3 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el nivel de patogenicidad de variantes de *GCK*-MODY que se encuentra con mayor frecuencia desde 1993 hasta 2020 usando los criterios de ACMG?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Identificar el nivel de patogenicidad de variantes reportadas del gen glucokinasa asociadas con *GCK*-MODY según los criterios del Colegio Americano de Genómica Médica desde 1993-2020.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar las variantes reportadas en publicaciones científicas del gen glucokinasa asociadas con *GCK*-MODY utilizando los programas bioinformáticos MutationTaster, Polyphen2, SIFT, FATHMM y PROVEAN.
- Clasificar a las variantes reportadas del gen glucokinasa asociadas con *GCK*-MODY según los criterios implementados por el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular.
- Determinar la frecuencia de variantes patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas y benignas del gen glucokinasa relacionado con *GCK*-MODY.

1.5 Delimitación del estudio

Ecuador no cuenta con información detallada sobre los casos de morbilidad provocados por los diferentes tipos de diabetes de interés del investigador y los datos epidemiológicos existentes no identifican las patologías según la clasificación de ADA y CIE-10. Además, en Ecuador aún no se ha realizado un estudio genético molecular para identificar variantes del gen Glucokinasa relacionados con *GCK*-MODY, por estas razones, no se podrá contrastar los resultados localmente.

El estudio se basó en los criterios propuestos por el ACMG en su última revisión, por lo tanto, no se juzgará la evolución o actualización de estos a lo largo del tiempo.

MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptivo retrospectivo. Es de tipo descriptivo porque no se van a manipular las variables, únicamente se detallarán características de la unidad de análisis (variantes génicas) en lo relacionado al objeto de interés del estudio y es retrospectivo porque la información a utilizarse corresponde a estudios generados entre 1993 y 2020 ya que el año señalado (1993) es cuando se reportó la primera variante de glucokinasa asociada a *GCK*-MODY.

2.2 Identificación del campo de estudio

El campo de estudio que cubre la presente revisión bibliográfica narrativa es genética y bioinformática; para el efecto, se aplicaron programas bioinformáticos capaces de identificar el nivel de patogenicidad de diferentes variantes del gen descrito. Las variantes que se analizaron corresponden a las relacionadas con *GCK*-MODY, de manera que, se analizaron estudios realizados desde 1993 hasta el 2020.

2.3 Proceso de la revisión bibliográfica

2.3.1 Selección de las fuentes de información

Las fuentes de información que se utilizaron provienen de los buscadores: PUBMED, Scielo y Cochrane Library, ya que en estos buscadores se recopila la información de revistas científicas indexadas como Nature, The New England Journal of Medicine, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Clinical Genetics, Human Mutation, Gene, Diabetología, National Institutes of Health, Diabetes Research and Clinical Practice, Clinical Endocrinology, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Physiology Research, Mutation in Brief, Acta Diabetológica, PlosOne, etc.

2.3.2 Búsqueda bibliográfica

Para realizar la búsqueda científica en los gestores de información se utilizaron descriptores basados en los términos MeSH (del inglés *Medical Subject Headings*) para variantes relacionadas con *GCK*-MODY, de manera que, se encontraron los siguientes términos: MODY2; MODY, Glucokinase-Related; Diabetes Mellitus, Type II, Autosomal Dominant; Mody, Type 2.

Toda la información incluida en este estudio fue recolectada de estudios publicados en diferentes revistas científicas indexadas y de alto y mediano impacto (Q1 y Q2); las frases

de búsqueda o sintaxis se construyeron con ayuda de los operadores booleanos (AND y OR), paréntesis, comodines, operadores de proximidad y funcionalidades de la base de datos.

En PUBMED se realizó la búsqueda utilizando los términos MeSH y el operador booleano "AND", además se usó el filtro de "tiempo de publicación" desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2020, de esta manera, los detalles de la búsqueda fueron: (("maturity onset diabetes of the young type 2"[Supplementary Concept] OR "maturity onset diabetes of the young type 2"[All Fields] OR "mody2"[All Fields]) AND ("maturity onset diabetes of the young type 2"[Supplementary Concept] OR "maturity onset diabetes of the young type 2"[All Fields]) AND ("maturity onset diabetes of the young type 2"[Supplementary Concept] OR "maturity onset diabetes of the young type 2"[All Fields]) AND ("maturity onset diabetes of the young type 2"[Supplementary Concept] OR "maturity onset diabetes of the young type 2"[All Fields] OR "mody type 2"[All Fields])) AND (1993/1/1:2020/12/31[pdat]); se encontraron 97 títulos relacionados.

En Scielo se realizó la búsqueda utilizando los términos MeSH antes mencionados y el operador booleano "OR", los detalles de esta búsqueda quedaron de la siguiente forma: (*mody2) OR (;mody, glucokinase-related) OR (diabetes mellitus, type II, autosomal dominant) OR (mody, type 2). Con el presente sistema de búsqueda se encontraron 11 títulos relacionados.

En Cochrane Library se buscarán los artículos con los términos MeSH en Título, resumen y palabra clave, todos con el operador booleano "OR". De manera que los detalles de búsqueda quedaron de la siguiente manera: (Mody, Type 2):ti,ab,kw OR (GCK-MODY):ti,ab,kw OR (MODY2):ti,ab,kw OR (MODY, Glucokinase-Related):ti,ab,kw OR (Diabetes Mellitus, Type II, Autosomal Dominant):ti,ab,kw. Con este sistema de búsqueda se encontraron 27 títulos.

2.3.3 Estrategias de búsqueda

Después de ejecutar la búsqueda, los datos recolectados fueron almacenados y archivados con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley; este gestor permitió administrar todas las referencias bibliográficas.

Toda la información recolectada, fue clasificada utilizando el diagrama de la declaración PRISMA (Moher et al., 2009) (ANEXO 1).

Los criterios de inclusión que se usaron incluyen*:* estar publicado entre el 1 de enero de 1993 y 31 de diciembre de 2020; estar publicados en revistas científicas indexadas y de alto y mediano impacto (Q1 y Q2); deben cumplir con al menos el 75% de aciertos de acuerdo con el check-list de la declaración de STROBE; los resultados de los estudios debían haber sido realizados utilizando métodos de secuenciación como: Método de Sanger, Secuenciación de Siguiente Generación o Espectrometría de masas.

En relación con los criterios de exclusión, se tomó en cuenta: estudios publicados en revistas que no se encuentren indexadas o de bajo impacto científico; publicaciones encontradas fuera de las fechas límite establecidas y publicaciones que superen el 25% de inconformidades de acuerdo con el check-list de la declaración de STROBE. La disponibilidad de la secuencia analizada no fue un criterio de inclusión debido a no se trabajó directamente con espectroferogramas; este estudio solo uso el resultado final de las publicaciones revisadas, las mismas que constituyen las variantes reportadas.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Las publicaciones analizadas fueron recopiladas en una hoja de Excel usando la siguiente organización: revista de publicación, Año, Autor, Título, Resumen, Introducción, Resultados, Discusión, Otra información; además fueron calificadas de acuerdo con el check-list de la declaración de STROBE contenido en la tabla 1 (ANEXO 2).

Para depurar los documentos admitidos se eliminaron de manera sistemática diferentes documentos que no cumplían los criterios de inclusión para este estudio. No se tomó en cuenta los títulos que estaban relacionado con mutaciones de GCK asociados a hiperinsulinismo, diabetes gestacional, diabetes neonatal, diabetes mellitus neonatal permanente y publicaciones que tuvieron que ver con propiedades bioquímicas de las mutaciones del gen GCK.

3.1 Pasos de depuración y selección de información

De acuerdo con el diagrama de la declaración PRISMA se revisó un total de 135 documentos, detectándose 19 citas duplicadas, por lo cual fueron eliminadas, obteniéndose 116 publicaciones; de igual manera, 36 documentos incluían títulos que no se encontraban relacionados con *GCK*-MODY y 9 documentos cuyas publicaciones completas no contenían la información suficiente según la declaración de STROBE (valores iguales o mayores de

75%, 17 de 22 puntos) fueron eliminadas. Finalmente, 71 publicaciones científicas cumplieron con los criterios de inclusión, las mismas que provenían de PUBMED (n=52), Scielo (n=3) y Cochrane (n=16).

3.2 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Los artículos seleccionados contenían información importante sobre las variantes del gen GCK; lo más relevante en el contenido debía incluir: información básica de la variante (necesario para utilizar los programas bioinformáticos) y método utilizado para la detección de la variante, sea este la secuenciación por el método de Sanger, secuenciación de siguiente generación o espectrofotometría de masas.

3.3 Ingreso de información en los programas seleccionados

Los presentes programas bioinformáticos son sencillos de usar, a diferencia de BLAST; estos programas no trabajan con la secuencia, sino con pares de bases puntuales. El primer programa utilizado fue MutationTaster; en este programa se debe seleccionar el gen donde se pretende buscar la variante, se debe colocar el sitio del cambio de par de base y la base nitrogenada que ha cambiado (Ilustración 1).

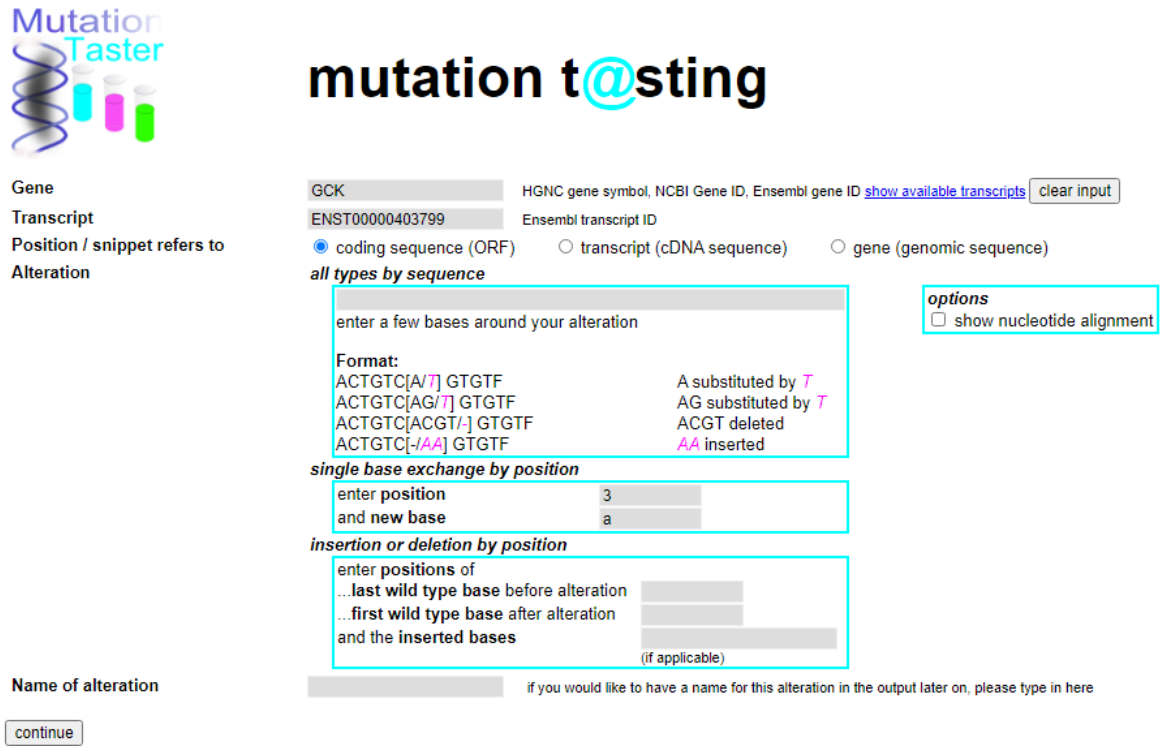


Ilustración 1. Ingreso de información en MutationTaster.

Fuente: MutationTaster (Seelow, 2021).

Un ejemplo del resultado obtenido con este programa se observa en la ilustración 2., por lo tanto, con este procedimiento conocimos la localización física de la alteración, el tipo de alteración, el cambio en la secuencia de ADN y la predicción de la variante, como se muestra en la ilustración 8. Esta información nos permitió usas los programas SIFT y FATHMM.

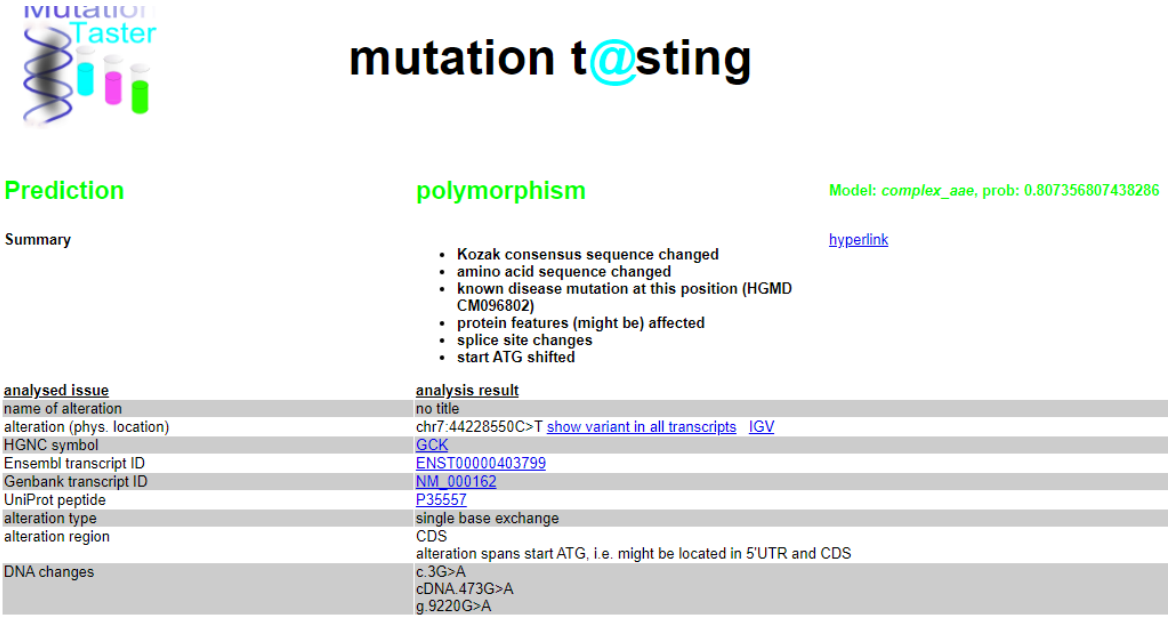


Ilustración 2. Resultado obtenido al utilizar el programa MutationTaster.

Fuente: MutationTaster (Seelow, 2021).

El siguiente programa utilizado es PolyPhen2, en este programa solamente se debe ingresar el nombre de la proteína, la posición de sustitución, el aminoácido de base y el aminoácido de reemplazo (Ilustración 3).

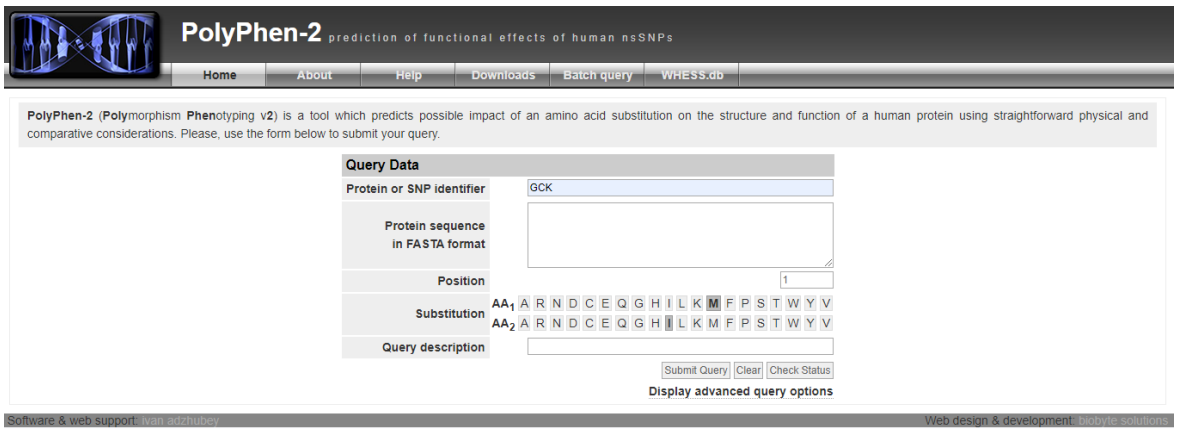


Ilustración 3. Ingreso de datos en PolyPhen2.

Fuente: PolyPhen2 (Adzhubei et al., 2021).

De esta forma, con el programa PolyPhen2 se obtiene el resultado propuesto en la ilustración 4. El autor recomienda utilizar la información de HumVar.

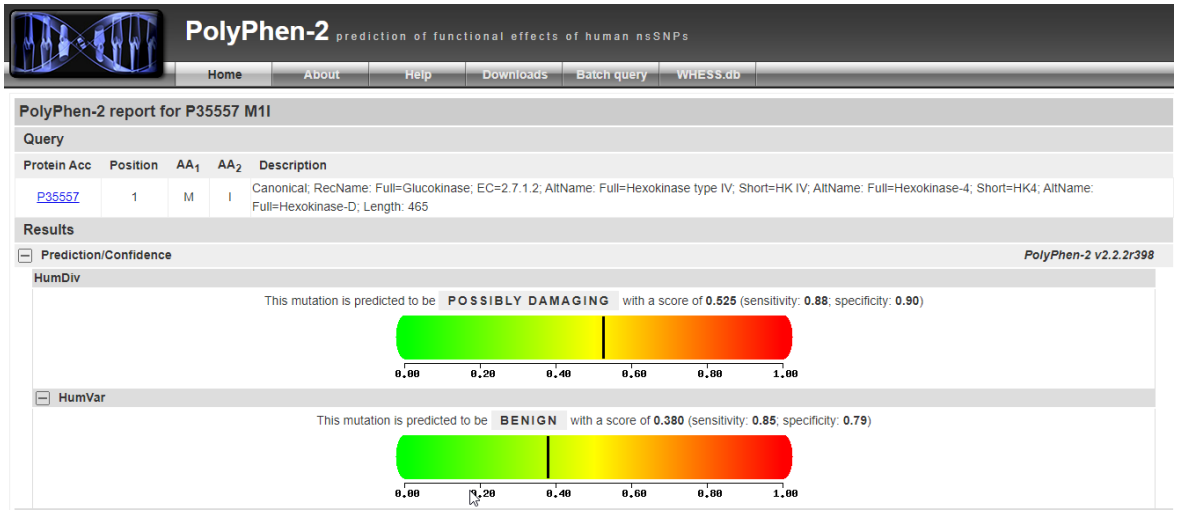


Ilustración 4. Resultado obtenido al usar el programa PolyPhen2.

Fuente: PolyPhen2 (Adzhubei et al., 2021).

El programa PROVEAN, es el único programa utilizado en este estudio que necesita la secuencia FASTA de la proteína para analizar la variante problema (Ilustración 5).

```
>sp|P35557|HXK4_HUMAN Hexokinase-4 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=GCK PE=1 SV=1
MLDDRARMEAAKKEKVEQILAEFQLQEEDLKKVMRRMQKEMDRGLRLETHEEASVKMLPT
YVRSTPEGSEVGDFLSLDLGGTNFRVMLVKVGEGEEGQWSVKTKHQMYSIPEDAMTGTAE
MLFDYISECISDFLDKHQMKHKKLPLGFTFSFPVRHEDIDKGILLNWTKGFKASGAEGNN
VVGLLRDAIKRRGDFEMDVVAMVNDTVATMISCYYEDHQCEVGMIVGTGCNACYMEEMQN
VELVEGDEGRMCVNTEWGAFGDSGELDEFLLEYDRLVDESSANPGQQLYEKLIGGKYMGE
LVRLVLLRLVDENLLFHGEASEQLRTRGAFETRFVSQVESDTGDRKQIYNILSTLGLRPS
TTDCDIVRRACESVSTRAAHMCSAGLAGVINRMRESRSEDVMRITVGVDGSVYKLHPSFK
ERFHASVRRLTPSCEITFIESEEGSGRGAALVSAVACKKACMLGQ
```

Ilustración 5. Secuencia de la Glucokinasa en formato FASTA.

Fuente: Universal Protein Resource (Uniprot) (European Bioinformatics Institute et al., 2021).

Para procesar alguna variante en este programa, primero se debe ingresar la secuencia FASTA de la Glucokinasa y el aminoácido, la posición en la que se encuentra la alteración y el aminoácido de cambio de la variante encontrada (Ilustración 6).

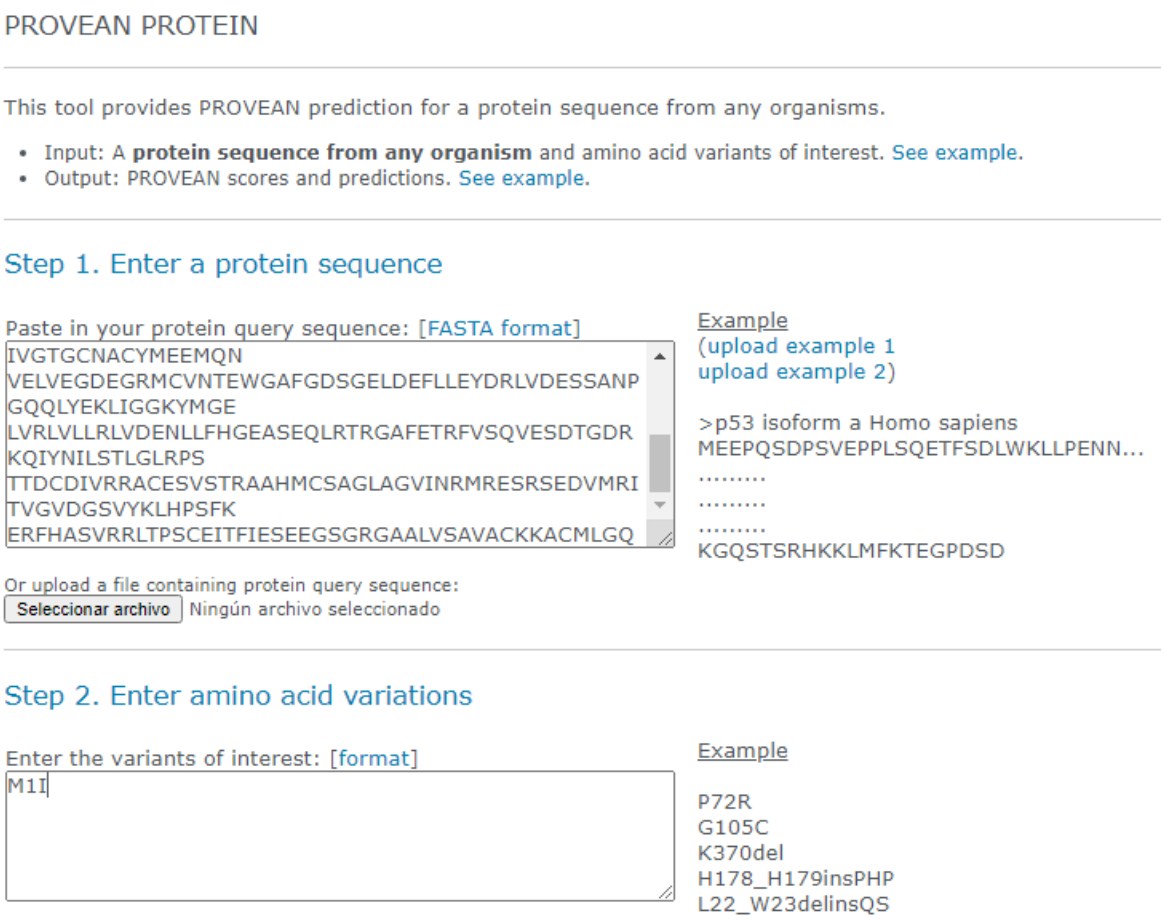


Ilustración 6. Ingreso de datos en PROVEAN.

Fuente: PROVEAN (J. Craig Venter Institute, 2021).

Una vez que se haya ingresado la información anterior, se presiona la opción enviar y se obtiene el resultado, tal como se muestra en la ilustración 7.

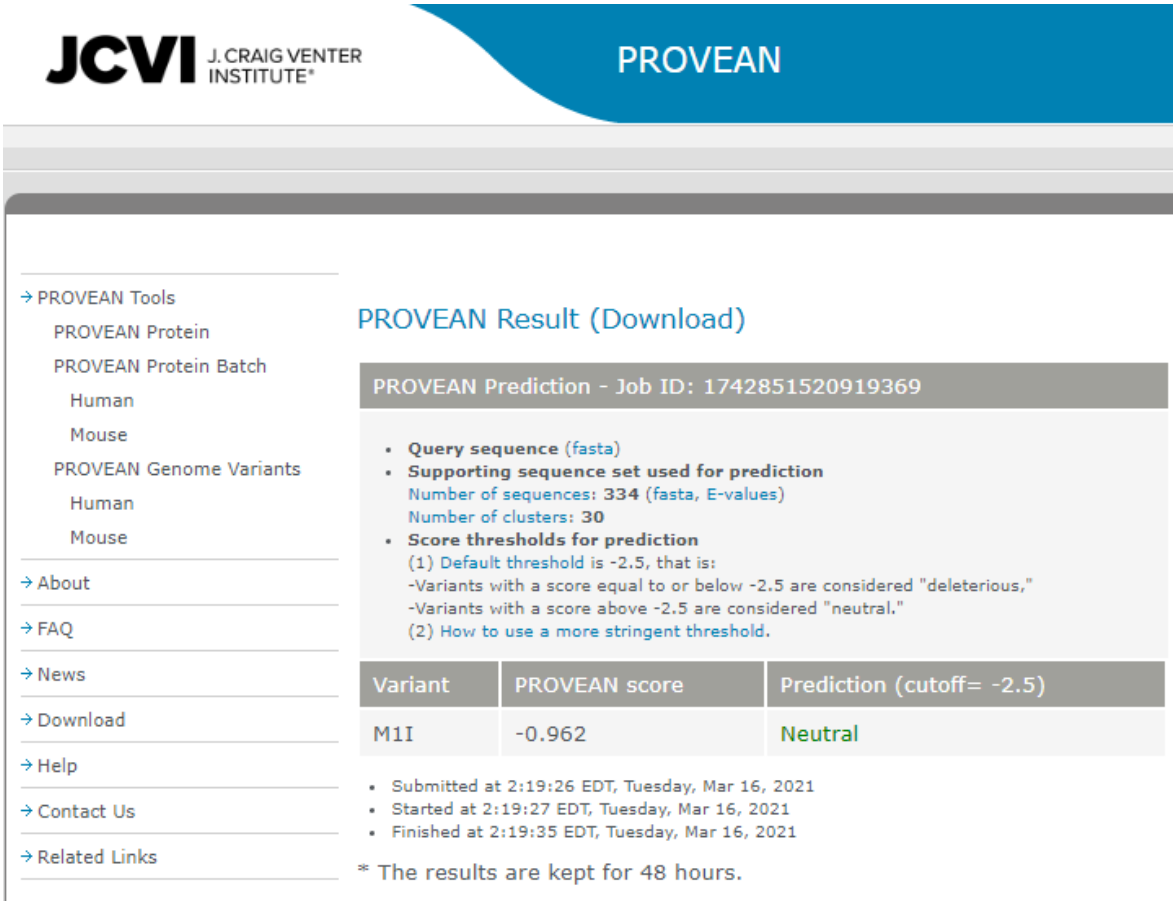


Ilustración 7. Resultados al usar el programa PROVEAN.

Fuente: PROVEAN (J. Craig Venter Institute, 2021).

En el programa SIFT, se debe ingresar la posición genómica de la variante, este código está compuesto por:

$$7,44228550,1,C/T$$

Ilustración 8. Localización física de la variante genómica.

Fuente: MutationTaster (Seelow, 2021).

Donde: 7, es el cromosoma que contiene la variante; 4422855, es la ubicación de la variante dentro del cromosoma; 1 es la orientación (1 en orientación del cebador forward y -1 en caso de que sea el cebador reverse); y C/T son las pares de bases. En este caso C es la variante normal y T es la alteración encontrada.

Al ingresar al programa SIFT, se va a escribir la ubicación de la variante en el cuadro de dialogo tal como se muestra en la ilustración 9.

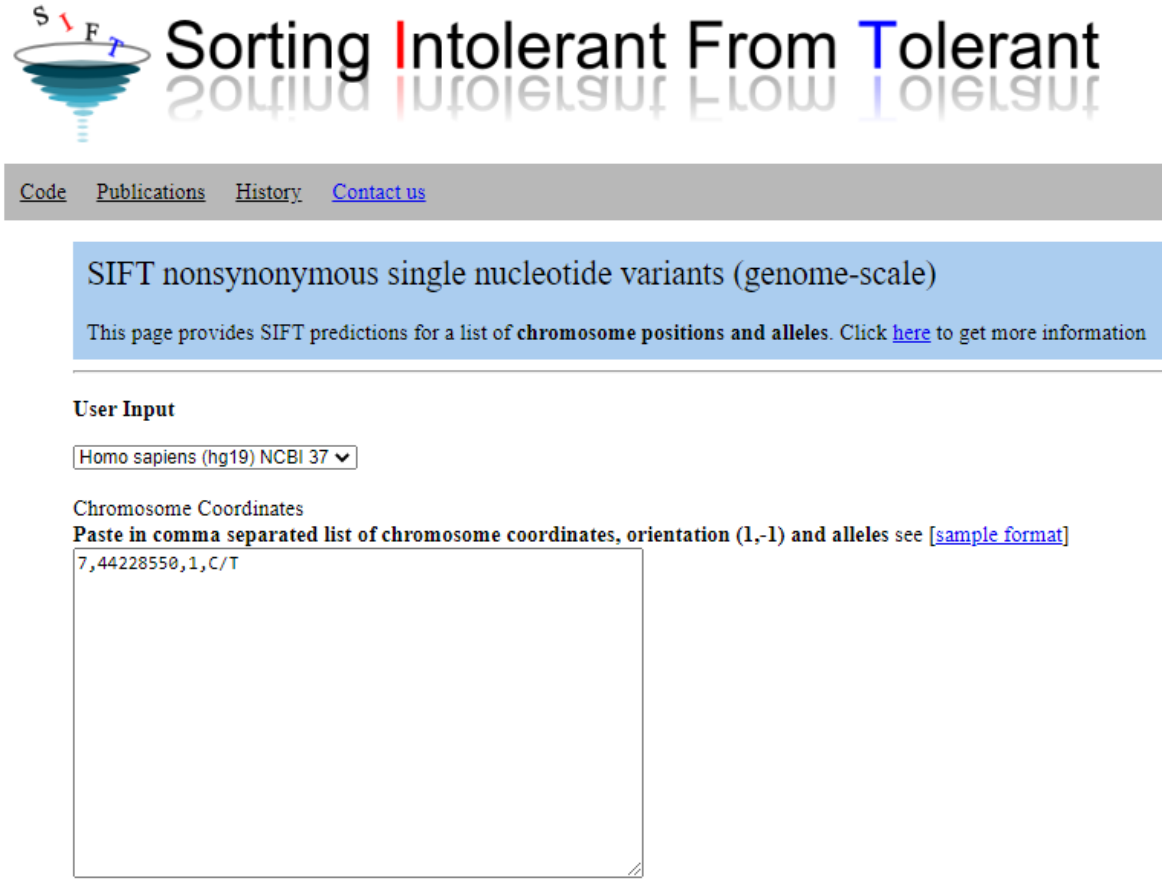


Ilustración 9. Entrada de información en el programa SIFT.

Fuente: SIFT (Bioinformatics Institute, 2021).

Al ingresar los datos correctamente, se coloca enviar e inmediatamente el programa SIFT arrojará la predicción de la variante (Ilustración 10).

SIFT version 5.1.1, SIFT database release February 27, 2012

Coordinates	Codons	Ensembl Transcript ID	RefSeq Transcript ID	Known Transcript ID	CCDS Transcript ID	Ensembl Protein ID	RefSeq Protein ID	Known Protein ID	Substitution	Region	dbSNP ID	SNP Type	Prediction	Score	Median Info	# Seqs at position	User Comment
7,44228550,1,C/T	ATG-ATa	ENST00000403799	NM_000162	uc003tkl.2	CCDS5479.1	ENSP00000384247	NP_000153	Q53Y25	M1I	EXON CDS	novel	Nonsynonymous	TOLERATED	0.07	3.52	44	

Ilustración 10. Resultados al usar el programa SIFT.

Fuente: SIFT (Bioinformatics Institute, 2021).

El último programa utilizado es FATHMM, al igual que SIFT, para utilizar este programa también se necesita una codificación especial (Ilustración 11)

$$7,44228550,C,T$$

Ilustración 11. Nomenclatura de la variante para ser procesada en el programa FATHMM.

Fuente: MutationTaster (Seelow, 2021).

Donde: 7, es el número de cromosoma que contiene la variante; 44228550, es la posición de la variante; la primera base es la referencia; y la segunda base es la mutante.

En el programa FATHMM se debe ingresar la información (Ilustración 11) en el cuadro de dialogo (Ilustración 12).

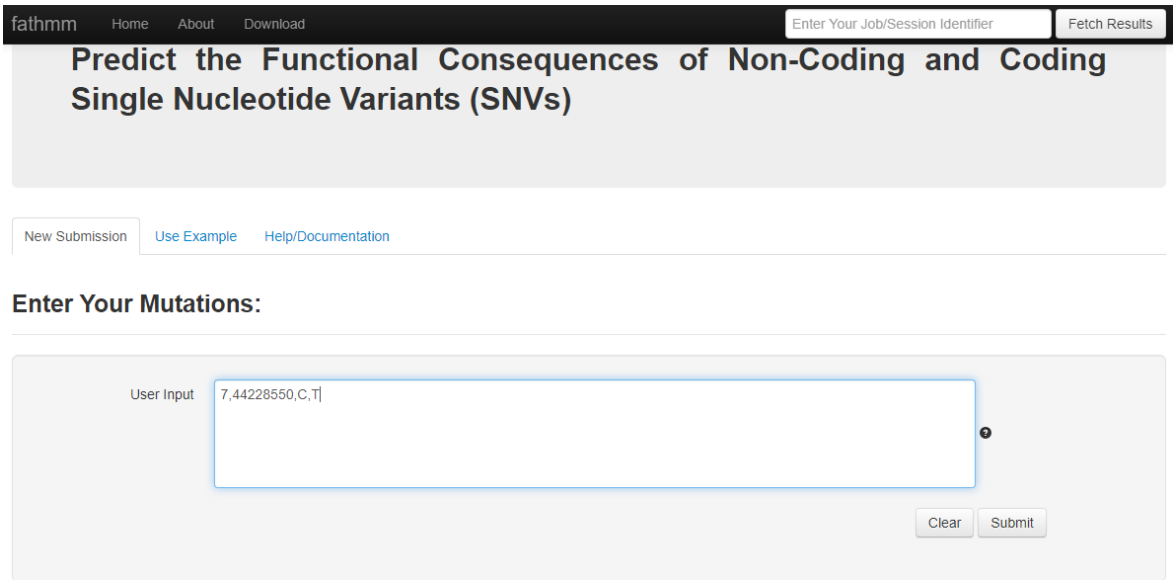


Ilustración 12. Entrada de información en el programa FATHMM.

Fuente: FATHMM (H. Shihab, 2021).

Al ingresar correctamente la información de la posición de la variante (Ilustración 11), el programa FATHMM nos va a dar el resultado como se indica en la ilustración 13.

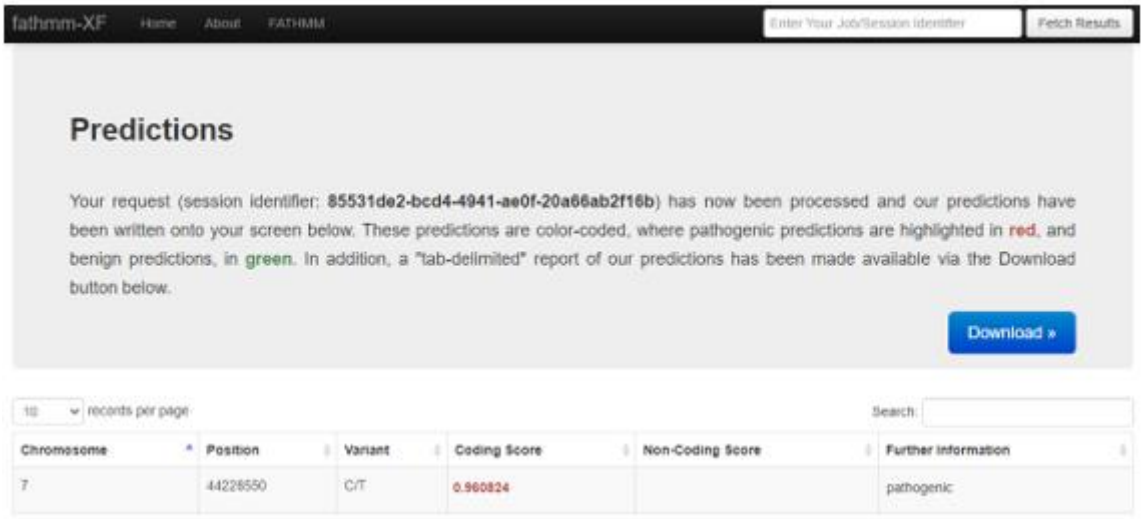


Ilustración 13. Resultado obtenido al usar el programa FATHMM.

Fuente: FATHMM (H. Shihab, 2021).

RESULTADOS

Una vez aplicados los programas bioinformáticos descritos se pudo localizar físicamente la alteración, el tipo de alteración, el cambio en la secuencia de ADN y la predicción de la variante, como se muestra en la tabla 3 (ANEXO 3). El país con más variantes reportadas fue Inglaterra con un total de 193 variantes, seguido por Estados Unidos con 75 y España con 55. En el ámbito de Sudamérica se encuentra Brasil con 9 variantes reportadas, Argentina y Chile con 1 variante reportada, descritas en el Gráfico 1.

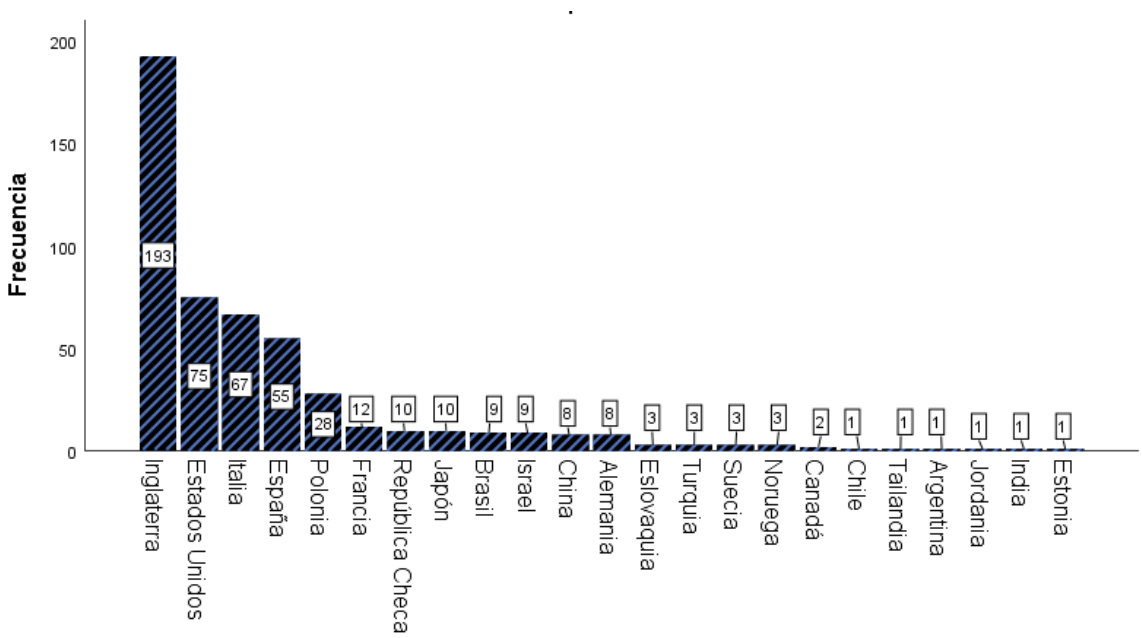


Gráfico 1. Frecuencia de variantes reportadas por países.

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

MutationTaster predijo como Disease Causing al 92.7 %, correspondiente a 467 de 504 variantes revisadas, esto quiere decir que estas variantes probablemente son perjudiciales y están directamente relacionadas con la enfermedad. Además, el 0.4 %, correspondiente a 2 de las variantes fueron consideradas como Disease causing automatic. Estas dos variantes son: L185P reportada por Carmody en el 2016 y por Sanyoura en 2019; y A188P reportada por Osbak en el 2009. Estas dos variantes cumplieron con todos los objetivos del CAGM para ser clasificadas como Patogénicas. Los resultados del procesamiento con MutationTaster se resumen en el Gráfico 2.

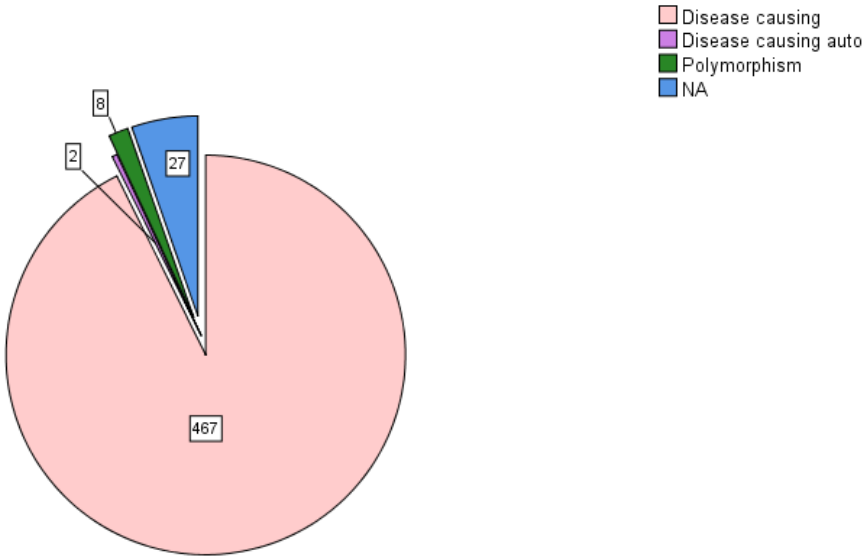


Gráfico 2. Frecuencia de variantes reportadas por MutationTaster.

Gráfico obtenido utilizando el Programa SPSS v25. De color rosado se encuentra las variantes señaladas como Disease causing; de color violeta Disease causing automati, de color verde Polymorphis; y de color celeste las variantes que no pudieron ser procesadas en este programa. *NA (No Aplica)

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Por otro lado, este programa predijo como Polymorphism al 1.6 %, correspondiente a 8 variantes. Estas variantes son: Q239R publicada por Ng en 2001; T342P publicada por Thomson 2003; G464del publicada por Garin en 2008; M1I, X466R y X466L publicada por Osbak en 2009; K15M publicada por Pihoker en 2013; y T342R publicada por Flannick en 2013. Al usar esta herramienta informática no se pudo analizar el 5.4 %, correspondiente a 27 de 504 variantes revisadas, ya que no se puede analizar inserciones-deleciones mayores a 12 pares de bases y las inserciones que abarcan un borde intrón-exón (Schwarz et al., 2010).

PolyPhen2 identificó que el 53.8 % (n=271) de las variantes se encontraban con una predicción “Probably Damaging” lo cual significa que hay una gran probabilidad que estas variantes sean causantes de la enfermedad. Además, predijo que el 12.3 % de las variantes se encuentran definidas como “Benign”, esto quiere decir que 62 de las 504 variantes estudiadas probablemente no tengan algún efecto fenotípico (Ramensky et al., 2002).

La limitación más importante que tiene PolyPhen2 es que solamente puede trabajar con mutaciones missense, por lo cual no tiene la capacidad de predecir mutaciones nosense,

deleciones, inserciones, y duplicaciones; estas mutaciones que no pudieron ser procesadas están etiquetadas como NA (No Aplica) en la tabla 3 y representa el 20.8 % (n=105) del total de variantes analizadas, que no pudieron ser procesadas por este programa, como se nuestra en el Gráfico 3.

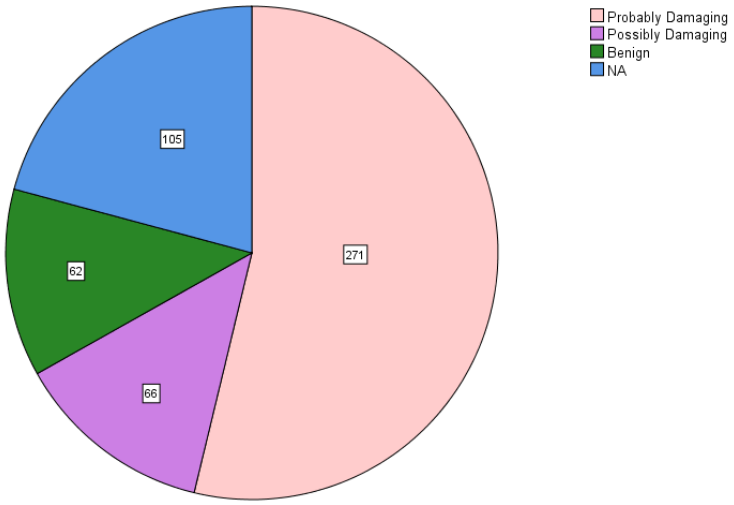


Gráfico 3. Frecuencia de variantes reportadas por PolyPhen2
*NA (No Aplica)

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Las variantes detectadas usando el programa PROVEAN representaron el 72.2 % (n=364) de variantes categorizadas como Deleterious, esto significa que las variaciones de aminoácidos, presentes en estas variantes, provocan un efecto perjudicial sobre la función de las proteínas, demostrado en el Gráfico 4.

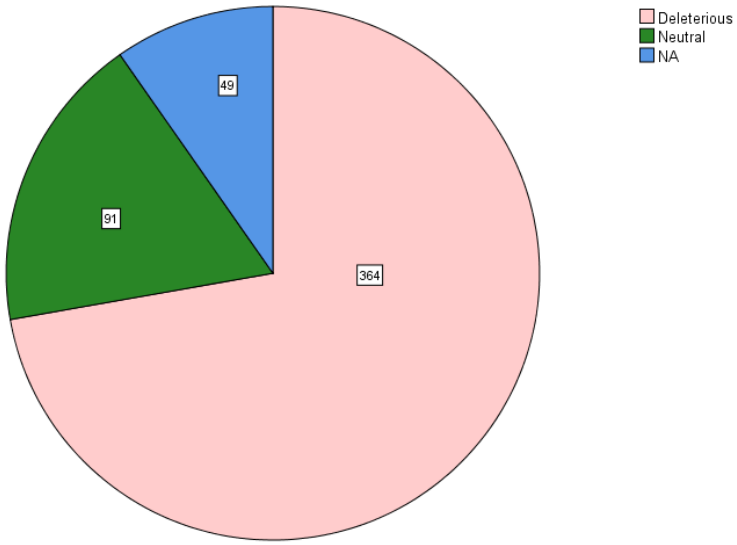


Gráfico 4. Frecuencia de variantes reportadas por PROVEAN
*NA (No Aplica)

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Al usar el programa SIFT, se definió al 71.8 % (n=362) las variantes como Damaging, este resultado indica que los cambios de algún aminoácido de estas variantes provocan un daño en la función proteínica normal. Por otro lado, el 14.7 % (n=74) de las variantes fueron clasificadas como Tolerated, lo que quiere decir que los cambios en los aminoácidos de estas variantes pueden no afectar la función normal de la proteína.

El programa SIFT no pudo procesar variantes con deleciones, inserciones, duplicaciones o frameshift, por lo tanto, el 13.5 % (n=68) de las variantes no pudieron ser analizadas con este programa, como se muestra en el Gráfico 5.

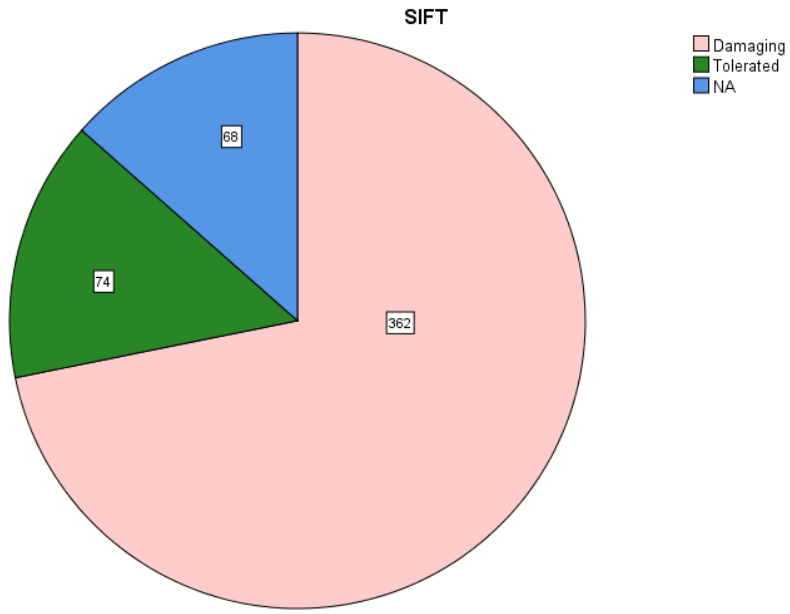


Gráfico 5. Frecuencia de variantes reportadas por SIFT
*NA (No Aplica)

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

FATHMM encontró que el 83.7 % (n=422) de las variantes fueron Deleterious, estas variantes no tienen la capacidad de conservar la integridad de la secuencia. Mientras que el 3 % (n=15) fueron clasificadas como Benign, estas variantes pueden conservar la integridad de la secuencia, eso conlleva a que la funcionalidad de la proteína no se ve afectada. El resumen de los resultados se contempla en el Gráfico 6.

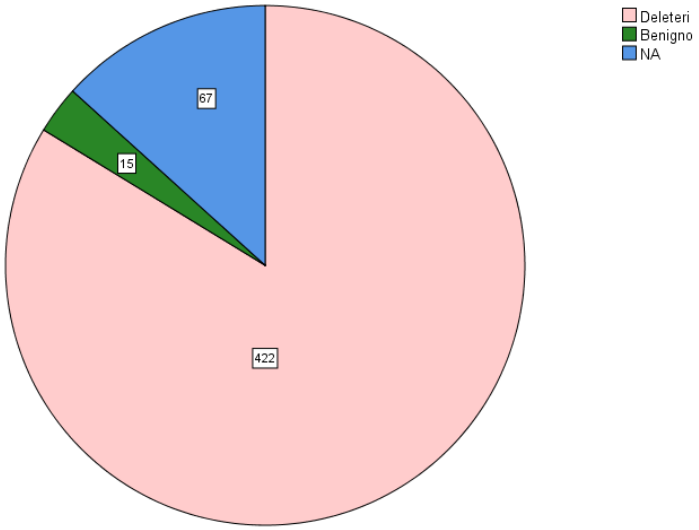


Gráfico 6. Frecuencia de variantes reportadas por FATHMM
*NA (No Aplica)

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Al realizar un análisis con el Score propuesto por el CAGM se obtuvo que el 81.9 % (n=413) fueron clasificadas como Patogénicas; el 11.7 % (n=59) como Probablemente Patogénicas; el 1.8 % (n=9) como De significado Incierto; 0.6 % (n=3) como Probablemente Benignas; y el 4 % (n=20) como Benigna. Gráfico 7.

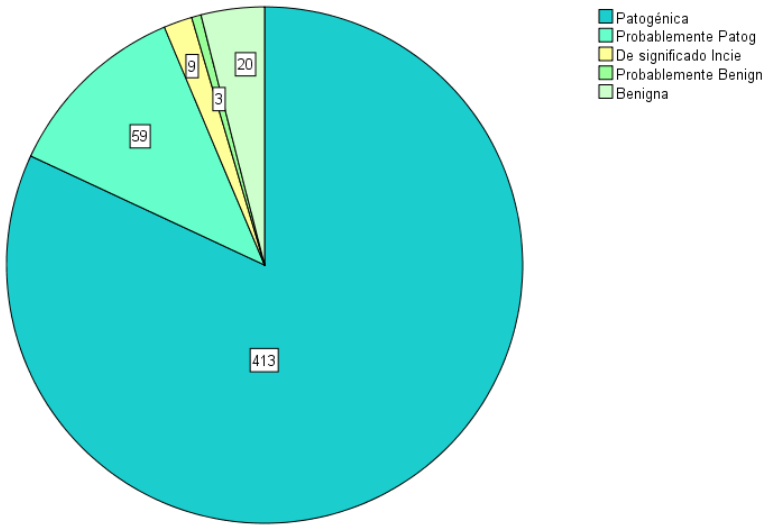


Gráfico 7. Clasificación de acuerdo con el CAGM.

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Además, se realizó la correlación entre el tipo de la mutación con la clasificación del CAGM, donde se pudo observar que 356 variables clasificadas como patogénicas eran de tipo Single Base Exchange. Con esta información se debe recalcar que el 88.7 % (n=447) de las variantes estudiadas pertenecen al tipo Single Base Exchange. También se pudo observar

que todas las deleciones asociadas con *GCK*-MODY fueron clasificadas como Patogénicas. Las variantes clasificadas como Benigna, Probablemente Benigna y De significado Incierto fueron de tipo Single Base Exchange, representada en el Gráfico 8.

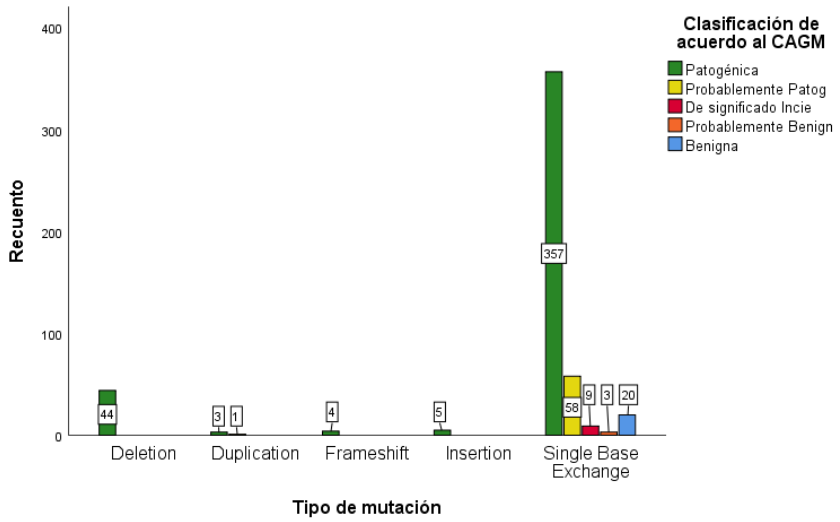


Gráfico 8. Tipo de mutación relacionado con la Clasificación propuesta por CAGM

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Al realizar una correlación entre el país donde fue reportada la variante y la clasificación del CAGM, podemos observar que el país con más casos de variantes Patogénicas es Inglaterra, con un total de 170 variantes. El país con más casos reportados de variantes de significado incierto es Estados Unidos con un total de 5 variantes. Además, Estados Unidos e Inglaterra tienen 6 casos de variantes clasificadas como Benignas cada uno.

En el ámbito de Sudamérica, las variantes de Argentina y Chile fueron clasificadas como Patogénicas al igual que 5 de las variantes encontradas en Brasil como se demuestra en el Gráfico 9. Hasta este momento no ha sido encontrada una variante en el exón 1 Gráfico 10. También hay que recalcar que en Sudamérica no se ha reportado variantes clasificadas como “De significado incierto”.

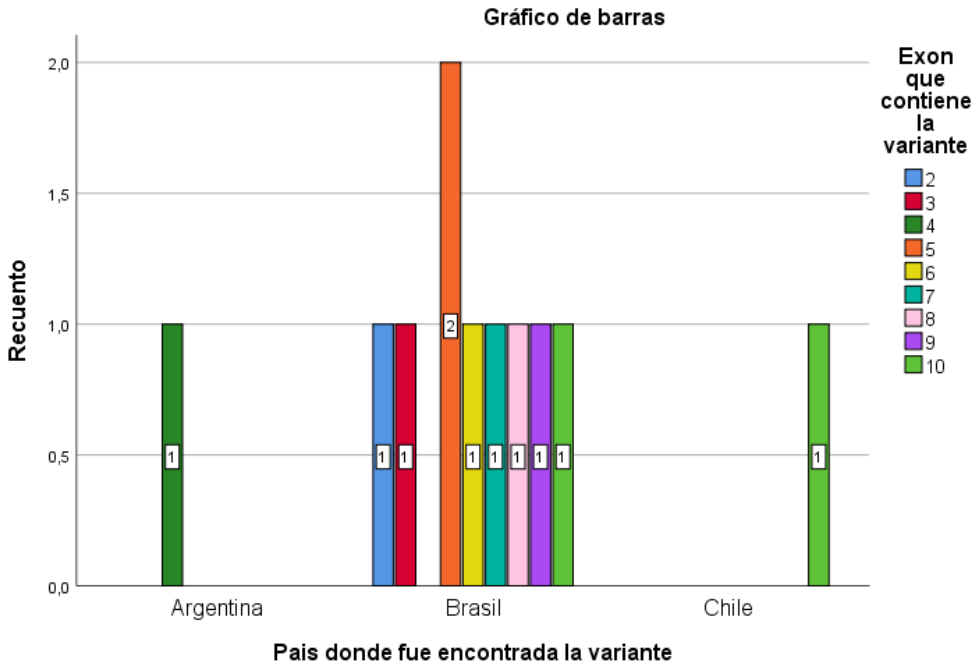


Gráfico 9. Exón donde se encuentra la variante, información de Sudamérica

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

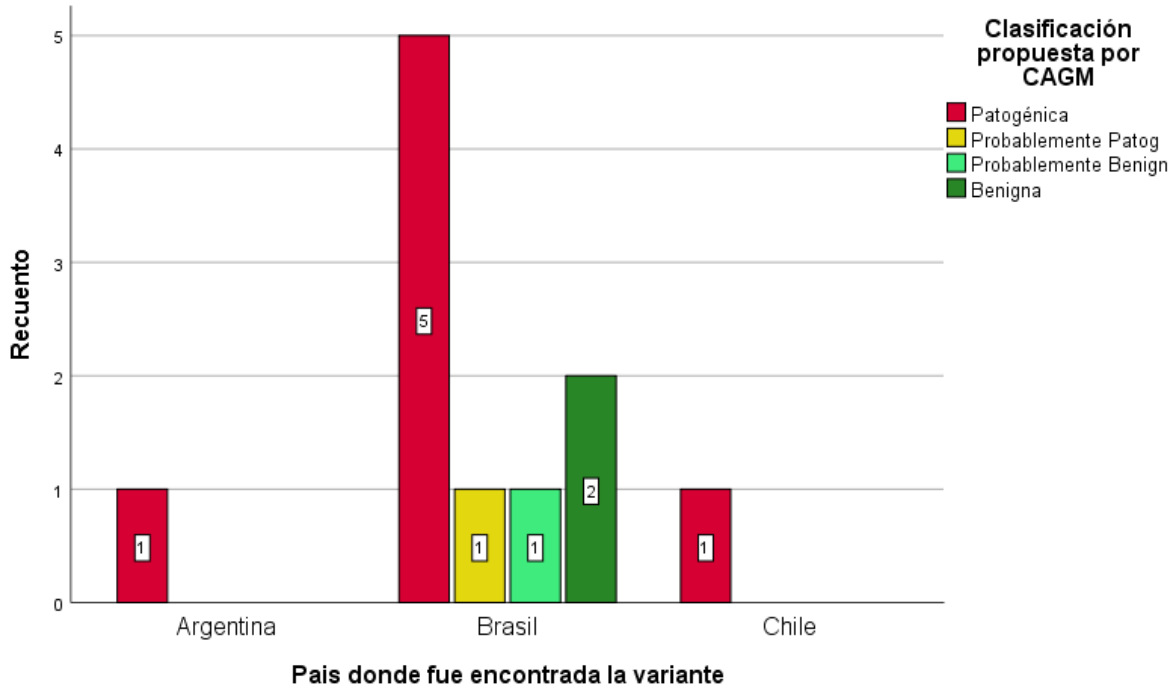


Gráfico 10. Variantes reportadas en el ámbito de Sudamérica y su clasificación

Fuente*:** Investigación. ***Elaborado: Santiago Loachamín

Se realizó el calculo de sensibilidad y especificidad de cada programa utilizado, de manera que: PolyPhen2 obtuvo una sensibilidad de 87,98 % y una especificidad de 85,71

%; PROVEAN obtuvo una sensibilidad de 91,22 % y 100 % de especificidad; MutationTaster obtuvo 99,26 % de sensibilidad y 27,27 % de especificidad; SIFT obtuvo 87,19 % de sensibilidad y 95,45 % de especificidad; y FATHMM obtuvo 98,82 % de sensibilidad y 27,27 % de especificidad.

DISCUSIÓN

Con el pasar de los años, se han ido utilizando métodos más extensos para realizar una secuenciación en pacientes que se sospeche de alguna variante genética, técnicas como la secuenciación de siguiente generación puede examinar todo un gen de una manera muy rápida. Por esta razón, se ha necesitado programas bioinformáticos que ayuden a predecir el nivel de la variante encontrada. La aplicación de estos programas ayuda a los investigadores a clasificar a las diferentes variantes encontradas.

Sin embargo, al comparar los programas bioinformáticos utilizados en este estudio podemos observar que el programa MutationTaster tiene un número menor de inconformidades en comparación a los demás. En este programa no se logró procesar el 5.4 %, correspondiente a 27 de 504 variantes estudiadas. El programa que arrojó la mayor cantidad de variantes que no pudieron ser procesadas fue SIFT con un 13.5 %, correspondiente a 68 de 504 de las variantes. Le sigue el programa FATHMM con un 13.3 %, es decir 67 de las 504 variantes. Se debe tomar en cuenta que estos valores pueden cambiar dependiendo de la cantidad de variantes analizadas y que los datos se encuentren correctamente ingresados al programa.

La investigadora Pshennikova realizó un estudio con variantes missense para comprobar cuál de los programas bioinformáticos tiene mejores parámetros de predicción de significancia clínica. En este estudio se señala que SIFT y PROVEAN poseen parámetros de alta sensibilidad (67 %) y especificidad (100 %). Los programas FATHMM y MutationTaster tuvieron una sensibilidad del 100% pero una especificidad de 33 % y 67 % respectivamente (Pshennikova et al., 2019). En este estudio la sensibilidad de SIFT y PROVEAN se mantiene igual de alta, incluso tienen una sensibilidad más alta que en el estudio reportado por Pshennikova.

En comparación con el estudio de Pshennikova, la sensibilidad y especificidad de FATHMM y MutationTaster fue más baja en el presente estudio. En ambos casos tuvieron

una especificidad de 27,27 % y la sensibilidad de estos dos programas fue de 98,82 % y 99,56 % respectivamente.

A diferencia del estudio realizado por Pshennikova, en este estudio no se utilizaron solamente variantes clasificadas como missense. Además de missense, también hubo variantes nosense, deleciones, duplicaciones, frameshift, y de cambio de base simple.

La variante L185P fue encontrada en una persona no hispana blanca (Carmody et al., 2016) y en una familia procedente de Chicago (Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019), en ninguno de estos estudios fue clasificada la variante como patogénica, esto puede ser ya que en el artículo publicado por Carmody no se utilizó herramientas bioinformáticas para predecir la variante y en la publicación de Sanyoura sólo se utilizó los programas PolyPhen2, SIFT y Human Splice Finder.

MutationTaster predijo como Polymorphism a 8 de las variantes estudiadas, sin embargo, solamente se clasificó como Benigna Q239R (Ng et al., 2001), T342P (Thomson et al., 2003), T342R (Flannick et al., 2013), X466R y X466L (Osbak et al., 2009); se clasificó como probablemente benigna a M1I (Osbak et al., 2009); y se clasificó como Patogénica las variantes K15M (Pihoker et al., 2013) y G464del (Garin et al., 2008).

De esta manera se demuestra que, si bien los programas bioinformáticos utilizan algoritmos que son de gran utilidad para predecir el nivel de patogenicidad, no se los debe tomar como una única opción para su clasificación. Para evitar incongruencias entre autores el CAGM planteó un Score que ayude a identificar el nivel de patogenicidad de una variante de la forma más acertada posible (S. Richards et al., 2015).

En el caso de la variante Q239R, el autor no utilizó algún programa bioinformático para indicar que esta variante es benigna, más bien, se basó en la clínica encontrada en el paciente, señalando que esta variante no es la causante directa de la hiperglicemia en las familias analizadas y que se deberían realizar más estudios funcionales para demostrar los efectos directos de esta variante (Ng et al., 2001).

El programa PolyPhen2 predijo como variante Benign a 62 variantes, de las cuales solamente 16 variantes fueron clasificadas como Benigna, según los criterios de CAGM. En los estudios donde fueron encontrados las siguientes variantes: R46S, L165V (Borowiec, Antosik, et al., 2012); E112K, L165I, T342R (Flannick et al., 2013); Q239R (Ng et al.,

2001); R308K (Yellapu et al., 2015); T342P (Thomson et al., 2003); D365N (Weinert, Silveiro, Giuffrida, Cunha, Bulcão, et al., 2014); R369P (Barrio et al., 2002); S383T (Al-Sheyab et al., 2009); K420E (Estalella et al., 2007); M462I, G464D y Q465R (Osbak et al., 2009), se describió que estás variantes presentaban alteraciones sin interés clínico, ya que no se veía afectada la actividad cinética ni la conformación de la proteína.

Sin embargo, la variante R308K, tuvo una naturaleza inactivante, esto fue demostrado al realizar estudios cinéticos. Esta variante mostró una actividad enzimática disminuida. Además, el producto final fue una proteína inestable (Yellapu et al., 2015).

El resultado de la variante R308K confirma que la clasificación propuesta por CAGM puede estar en un cambio constante, especialmente en variantes clasificadas como: Benigna, Probablemente Benigna, De significado Incierto y Probablemente Patogénica. Estos cambios se realizan por la profundidad con la cual se sigue estudiando a cada variante y nos permite entender el dinamismo que existe al estudiar variantes y su clasificación.

Continuando con el análisis, en cuanto a las variantes clasificadas como Patogénicas, se correlacionó el resultado de la clasificación del CAGM con los resultados emitidos por los programas bioinformáticos utilizados, y se encontró que el programa MutationTaster predijo como “Disease Causing” a 384 de las 413 variantes clasificadas como Patogénicas; SIFT predijo como “Damaging” a 324 variantes; El programa PROVEAN predijo como “Deleterious” a 331 variantes; PolyPhen2 predijo como “Probably Damaging” a 235 variantes; mientras que FATHMM predijo como “Deleterious” a 345 variantes. Las variantes analizadas en estos casos presentaban características de inactivación en la secuencia de aminoácidos. En este grupo se encuentran todas las deleciones encontradas (n=44), todas las inserciones (n=5) y todas las mutaciones de tipo frameshift (n=4), así como, la mayoría de las duplicaciones (3 de las 4 duplicaciones encontradas). Los tipos de mutaciones señalados anteriormente causan la formación de proteínas inestables, ya que los cambios provocados cambian dramáticamente la lectura de los codones por el ARN mensajero (Ballhausen et al., 2020)

En el ambiente médico, las variantes clasificadas como “De significado Incierto” son las más difíciles de definir, ya que las propiedades que provocan este tipo de variantes no están bien establecidas por la falta de estudios enzimáticos. Esto se hace evidente al ser procesadas en los programas que se utilizó en este estudio: PolyPhen2 predijo como Benign

a 4 variantes clasificadas como “De Significado Incierto”, como “Possibly Damaging” a 1 variante y como “Probably Damaging” a 4 variantes; MutationTaster clasificó como “Disease causing” a las 9 variantes “De Significado Incierto”; PROVEAN, en cambio, clasificó a 5 variantes como “Damaging” y 4 como “Tolerated”; FATHM predijo como Benign a 3 variantes y como “Deleterious” a 6 variantes; y SIFT predijo como “Damaging” a 5 variantes y como “Tolerated” a 4 variantes.

Además, el tipo de clasificación de estas variantes es de Single Base Exchange, este tipo de mutación puede ser clasificada de una manera muy versátil. Esto se debe a que el cambio de un solo aminoácido puede producir mutaciones nosense (variante que genera un codón Stop) o mutaciones missense (variantes que generan el mismo aminoácido), este tipo de cambios pueden, o no, provocar alteraciones en la proteína (National Human Genome Research Institute, 2020)

Como se puede observar, en el caso de las variantes “De significado Incierto” no existe algún tipo de consenso en los programas bioinformáticos que nos ayude a decidir con certeza la clasificación de estas variantes. Razón por la cual, para clasificar a estas variantes se utilizó los criterios utilizados en cada una de las publicaciones anteriores.

CONCLUSIONES

Se ha reportado variantes del gen Glucokinasa en diferentes enfermedades, entre ellas: hipotiroidismo, hiperglicemia, hipoglicemia, diabetes gestacional, diabetes neonatal, etc. Sin embargo, la mayor parte de variantes de GCK reportadas son asociadas a *GCK*-MODY. De esta manera, se han detectado un total de 504 variantes encontradas desde 1993 hasta 2020. Los programas bioinformáticos nos ayudaron de forma general a conocer cómo se predice alguna variante reportada. Los programas con los que se tuvo menos inconvenientes para realizar la predicción fueron: MutationTaster (5.4%) y PROVEAN (9.7%). Estos dos programas nos ofrecieron una buena información complementaria de estas variantes. Sin embargo, estos programas no deben ser utilizados como la única forma para realizar la clasificación.

Los criterios de clasificación propuestos por CAGM dependen del tipo de nivel de patogenicidad de la variante. Sin embargo, en todas las clasificaciones se especifica que se debe tener documentado en al menos dos casos las variantes que se vayan a considerar como Patogénica. El nivel de patogenicidad más difícil de clasificar es el "De significado incierto" debido a que no hay la información suficiente sobre este tipo de variantes y la clínica del paciente es muy compleja. Clasificar este tipo de variante es un verdadero reto para el médico encargado del paciente. Al clasificar estas variantes utilizando los criterios del CAGM, se identificó que el mayor porcentaje de estas fueron clasificadas como Patogénicas (81.9 % de las variantes); 11.7 % han sido clasificadas como Probablemente Patogénicas; 1.8 % como "De significado incierto"; 0.6 % como "Probablemente benigna"; y 4 % como benigna.

Los programas informáticos son de gran utilidad al momento de analizar variantes reportadas, sin embargo, se debe realizar una búsqueda exhaustiva de publicaciones para clasificar de una manera acertada a las diferentes variantes.

La estabilidad de los resultados de clasificación propuesta por este estudio tiene una estabilidad cronológica, que va a depender de los diferentes estudios a profundidad que se realicen a las variantes. Hace falta realizar más estudios cinéticos de las variantes que nos permita analizar cómo cambia la funcionalidad, conformación y si el resultado final es una proteína estable.

A pesar de que ninguna herramienta bioinformática debe ser tomada en cuenta por si sola para la clasificación de variantes, los programas que tuvieron una mayor sensibilidad y especificidad fueron PROVEAN, PolyPhen2 y SIFT. El reconocimiento temprano de una variante Patogénica de GCK-MODY ayuda al medico a conocer la dirección que tendrá esta enfermedad en el paciente y también podrá sugerir algún tratamiento o la realización de una secuenciación genética a los diferentes miembros familiares. Esto con el fin de controlar el rumbo de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

Se deben estudiar más a fondo las propiedades bioquímicas de las variantes, siendo estas propiedades: cambios cinéticos, estructurales y funcionales de la proteína. Esto no solamente ayudaría en la clasificación de cada variante, sino también ayudaría a profundizar el conocimiento y curso de la enfermedad asociada a la variante.

Al realizar la clasificación de las variantes, encontramos que en muchas variantes los programas bioinformáticos no nos ofrecían el mismo resultado, por ejemplo: si PolyPhen2 predecía a una variante como benigna y el programa SIFT la predecía como "Damaging", existía una incongruencia entre estos resultados, de manera que no se podría saber a qué programa tomar en cuenta para una decisión médica. De esta manera no se debería utilizar el criterio de un solo programa bioinformático para la clasificación de variantes, ya que estos programas solo nos dan una primera ayuda para guiar el resto de la investigación de la variante.

El genoma humano se encuentra constantemente estudiado, por esta razón se debería continuar realizando exámenes de detección de variantes como la secuenciación de siguiente generación o la secuenciación de Sanger. Por la evidencia descrita, , el estudio de variantes es muy dinámico, así que, deberíamos realizar los esfuerzos necesarios para ir estudiando las diferentes variantes conforme vayan apareciendo.

En países de la región Sudamericana no se realizan estudios de secuenciación para la identificación de variantes génicas de *GCK*-MODY, en Ecuador, hasta la fecha no se ha realizado ni un solo estudio para detectar la presencia de alguna variante de esta enfermedad. Por este motivo, se debería buscar la manera de promover a investigadores para que realicen

este tipo de estudio y se relacionen los resultados de los programas bioinformáticos con la clínica que presenta cada paciente.

Se debe crear una nueva herramienta que recopile la información de todos los programas bioinformáticos que se encuentran activos hasta la fecha. Esta nueva herramienta podría tener un Score basado en el análisis del resto de herramientas bioinformáticas.

Se debería desarrollar un algoritmo que tome en cuenta todos los parámetros de clasificación utilizados por el ACGM, de manera que la clasificación de cada variante pueda ser implementada por cualquier investigador que necesite una clasificación de cada variante. Este algoritmo reduciría el tiempo de búsqueda informática y eliminaría posibles sesgos al realizar la clasificación. Sin embargo, tendría una limitación cuando se trate de variantes clasificadas como “De Significado Incierto” ya que la información para clasificar a estas variantes es escasa y hasta el momento son las variantes más difíciles de clasificar.

BIBLIOGRAFÍA

ADA. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standars of Medical Care in Diabetes. In *Diabetes care* (Vol. 42, Issue 1, pp. S13–S28). https://doi.org/10.2337/dc19-S002

Adzhubei, I., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V., Gerasimova, A., Bork, P., Kondrashov, A., & Sunyaev, S. (2021). *PolyPhen-2*. Methods. http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml

Adzhubei, I., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V., Gerasimova, A., Bork, P., Sunyaev, S., Kondrashov, S., & Shamil, R. (2010). A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature Methods*, *7*(4), 248–249. https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248

Al-Sheyab, F., Khamaiseh, E., Halaweh, M. A., & Khaul, R. W. (2009). Characterization of glucokinase polymorphisms associated with Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY2) in Jordanian Population. *Cytology and Genetics*, *43*(5), 58–63.

Alkorta-Aranburu, G., Carmody, D., Cheng, Y. W., Nelakuditi, V., Ma, L., Dickens, J. T., Das, S., Greeley, S. A. W., & Gaudio, D. Del. (2014). Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: The clinical and diagnostic utility gene panel-based next-generation sequencing approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, *113*(4), 315–320. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.09.007

Anık, A., Çatlı, G., Abacı, A., Sarı, E., Yeşilkaya, E., Korkmaz, H. A., Demir, K., Altıncık, A., Tuhan, H. Ü., Kızıldağ, S., Özkan, B., Ceylaner, S., & Böber, E. (2015). Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Turkish children by using targeted next-generation sequencing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolims*, *28*(11–12), 1265–1271. https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0430

Ballhausen, A., Przybilla, M. J., Jendrusch, M., Haupt, S., Pfaffendorf, E., Seidler, F., Witt, J., Hernandez, A., Urban, K., Draxlbauer, M., Krausert, S., Ahadova, A., Kalteis, M. S., Pfuderer, P. L., Heid, D., Stichel, D., Gebert, J., Bonsack, M., Schott, S., … Kloorcorresponding, M. (2020). The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution.

Nature Community, *11*, 4740. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18514-5

Barbetti, F., Cobo-Vuilleumier, N., Dionisi-Vici, C., Toni, S., Ciampalini, P., Massa, O., Rodriguez-Bada, P., Colombo, C., Lenzi, L., Garcia-Gimeno, M. A., Bermudez-Silva, F. J., Fonseca, F. R. de, Banin, P., Aledo, J. C., Baixeras, E., Sanz, P., & Cuesta-Muñoz, A. L. (2009). Opposite clinical phenotypes of glucokinase disease: Description of a novel activating mutation and contiguous inactivating mutations in Human Glucokinase (GCK) gene. *Molecular Endocrinology*, *23*(12), 1983–1989. https://doi.org/10.1210/me.2009-0094

Barrio, R., Bellanné-Chantelot, C., Moreno, J. C., Morel, V., Calle, H., Alonso, M., Mustieles, C., Bellanné, C., Moreno, J. C., Morel, V., Calle, H., Alonso, M., & Mustieles, C. (2002). Nine novel mutations in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) candidate genes in 22 Spanish Families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(6), 2532–2539. https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8530

Bazalová, Z., Rypácková, B., Broz, J., Brunerová, L., Polák, J., Rusavý, Z., Treslová, L., & Andel, M. (2010). Three novel mutations in MODY and its phenotype in three different Czech families. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *88*(2), 132–138. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.005

Bioinformatics Institute. (2021). *Sorting Intolerant from Tolerant*. Bioinformatics Institute. https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/Extended_SIFT_chr_coords_submit.html

Blueprint Genetics. (2020). *A guide to understanding variant classification*. White Papers. https://blueprintgenetics.com/resources/classify-genetic-variants-interpreting-patients-results/

Bonfig, W., Hermanns, S., Warncke, K., Eder, G., Engelsberger, I., Burdach, S., Ziegler, A. G., & Lohse, P. (2011). GCK-MODY (MODY 2) caused by a novel p.Phe330Ser mutation. *International Scholarly Research Network*. https://doi.org/10.5402/2011/676549

Borowiec, M., Antosik, K., Fendler, W., Deja, G., Jarosz-Chobot, P., Mysliwiec, M., Zmyslowska, A., Malecki, M., Szadkowska, A., & Mlynarski, W. (2012). Novel

glucokinase mutations in patients with monogenic diabetes - clinical outline of GCK-MD and potential for founder effect in Slavic population. *Clinical Genetics*, *81*(3), 278–283. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01656.x

Borowiec, M., Fendler, W., Antosik, K., Baranowska, A., Gnys, P., Zmyslowska, A., Malecki, M., & Mlynarski, W. (2012). Doubling the referral rate of monogenic diabetes through a nationwide information campaign - update on glucokinase gene mutations in a Polish cohort. *Clinical Genetics*, *82*(6), 587–590. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01803.x

Cao, H., Shorey, S., Robinson, J., Metzger, D. L., Stewart, L., Cummings, E., & Hegele, R. A. (2002). GCK and HNF1A mutations in Canadian Families with Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Human Mutation*, *20*(6), 478–479. https://doi.org/10.1002/humu.9090

Cappelli, A., Tumini, S., Consoli, A., Carinci, S., Piersanti, C., Ruggiero, G., Simonella, G., Soletti, F., Staffolani, P., & Pianese, L. (2009). Novel mutations in GCK and HNF1A genes in Italian families with MODY phenotype. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *83*(3), e72-74. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.12.007

Carmody, D., Naylor, R. N., Bell, C. D., Berry, S., Montgomery, J. T., Tadie, E. C., Hwang, J. L., Greeley, S. A. W., & Philipson, L. H. (2016). GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetológica*, *53*(5), 703–708. https://doi.org/10.1007/s00592-016-0859-8

Chiarpenello, J., Fernández, L., Riccobene, A., Baella, A., Strallnicoff, M., Castagnani, V., Herrera, M., Sermasi, V., Laurenti, N., Carretto, H., Baquedano, M., & Baquedano MS. (2015). Diabetes MODY2: reporte de dos casos con nueva mutación en el gen glucokinasa. *Revista Médica Del Rosario*, *81*(1), 123–126. http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/f9536dChiarpenello Diabetes.pdf

Choi, Y., Sims, G., Murphy, S., Miller, J., & Chan, A. (2012). Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels. *PLOS ONE*, *7*(10). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046688

CIE-10. (2016). *Manual de Codificación CIE-10 Diagnóstico*. ALGETE(España). https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html

Codner, E., Deng, L., Pérez-Bravo, F., Román, R., Lanzano, P., Cassoria, F., & Chung, W. (2006). Glucokinasemutationsinyoungchildrenwith hyperglycemia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *22*(1), 348–355. https://doi.org/10.1002/dmrr.622

Consejo Nacional de Salud. (2019). *Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos* (Sistema Nacional de Salud (ed.); Décima). Ministerio de Salud Pública. http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos.pdf

Costa, A., Bescós, M., Velho, G., Chevre, J. C., Vidal, J., Sesmilo, G., Bellanné-Chantelot, C., Froguel, P., Casamitjana, R., Rivera-Fillat, F., Conget, I., & Gomis, R. (2000). Genetic and clinical characterisationof maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *European Journal of Endocrinology*, *142*, 380–386. https://doi.org/10.1530/eje.0.1420380

Costantini, S., Malerba, G., Contreas, G., Corradi, M., Vargas, S. P. M., Giorgetti, A., & Maffeis, C. (2015). Genetic and bioinformatics analysis of four novel GCK missense variants deteted in Caucasian families with GCK-MODY phenotype. *Clinical Genetics*, *87*(5), 440–447. https://doi.org/10.1111/cge.12406

Della, T., da Silva, M., Chacra, A., Kunil, L., Rolim, A., Furuzawa, G., de Barros, R., & Reis, A. (2012). Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *56*(8), 490–495. https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000800005

DellaManna, T., Silva, M. R. da, Chacra, A. R., Kunii, I. S., Rolim, A. L., Furuzawa, G., Maciel, R. M. de B., & Reis, A. F. (2012). Clinical follow-up of two Brazilian subjects with glucokinase-MODY (MODY2) with description of a novel mutation. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *56*(8), 490–495. https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000800005

Delvecchio, M., Ludovico, O., Bellacchio, E., Stallone, R., Palladino, T., Mastroianno, S., Zelante, L., Sacco, M., Trischitta, V., & Carella, M. (2013). MODY type 2 P59S GCK mutant: founder effect in South of Italy. *Clinical Genetics*, *83*(1), 83–87. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01856.x.

Ellard, S., Allen, H. L., Franco, E. De, Flanagan, S. E., Hysenaj, G., Colclough, K., Houghton, J. A. L., Shepherd, M., Hattersley, A. T., Weedon, M. N., & Caswell, R. (2013). Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted nex-generation sequencing. *Diabetologia*, *56*(9), 1958–1963. https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5

Estalella, I., Rica, I., Nanclares, G. P. de, Bilbao, J. R., Vazquez, J. A., Pedro, J. I. S., Busturia, M. A., Castaño, L., Spanish MODY Group, Perez, G., Bilbao, J. R., Vazquez, J. A., San Pedro, J., Busturia, M. A., Castaño, L., & Spanish MODY Group. (2007). Mutations in GCK and HNF-1alfa explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clinical Endocrinology*, *67*(1), 538–546. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02921.x

Estica, M., Seelenfreund, D., Durruty, P., Briones, G., Seelendreund, H., Durruty, P., & Briones, G. (2018). Hallazgo de una nueva mutación en una familia chilena con diabetes monogénica. Caso Clínico. *Revista Médica de Chile*, *146*(7), 929–932. https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000700929

European Bioinformatics Institute, Swiss Institute of Bioinformatics, & Protein Information Resource. (2021). *UniProt*. Universal Protein Resource. https://www.uniprot.org/help/about

Fajans, S., & Bell, G. (2011). MODY: History, genetics, pathophysiology, and decision making. *Diabetes Care Journals*, *34*(1), 1878–1884. https://doi.org/10.2337/dc11-0035

Flannick, J., Beer, N. L., Bick, A. G., Agarwala, V., Molnes, J., Gupta, N., Burtt, N. P., Florez, J. C., Meigs, J. B., Taylor, H., Lyssenko, V., Irgens, H., Fox, E., Burslem, F., Johansson, S., Brosnan, M. J., Trimmer, J. K., Newton-Cheh, C., Tuomi, T., … Altshuler, D. (2013). Assessing the phenotypic effects in the general population of rare

variants in genes for a dominant mendelian form of diabetes. *National Institutes of Health*, *45*(11), 1380–1385. https://doi.org/10.1038/ng.2794

Furuzawa, G. K., Giuffrida, F. M. A., Oliveira, C. S. V, Chacra, A. R., Dib, S. A., & Reis, A. F. (2008). Low prevalence of MODY2 and MODY3 mutations in Brazilian individuals with clinical MODY phenotype. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *8*(3), 12–14. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.06.011

Galán, M., Vincent, O., Roncero, I., Azriel, S., Boix-Pallares, P., Delgado-Alvarez, E., Díaz-Cadórniga, F., Blázquez, E., & Navas, M.-A. (2006). Effects of novel maturity-onset diabetes of the young (MODY)-associated mutations on glucokinase activity and protein stability. *Biochemistry Journal*, *393*(1), 389–396. https://doi.org/10.1042/BJ20051137

García-Herrero, C.-M., Galán, M., Vincent, O., Flández, B., Gargallo, M., Delgado-Alvarez, E., Blázquez, E., Navas, M.-A., Rubio-Cabezas, O., Azriel, S., Gutierrez-Nogués, A., Aragonés, A., Vincent, O., Campos-Barros, A., Argente, J., & Navas, M.-A. (2007). Functional analysis of human glucokinase gene mutations causing MODY2: exploring the regulatory mechanisms of glucokinase activity. *Diabetología*, *50*(2), 325–333. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0542-7

García-Herrero, C.-M., Galán, M., Vincent, O., Flández, B., Gargallo, M., Delgado-Alvarez, E., Blázquez, E., Navas, M.-A., Rubio-Cabezas, O., Azriel, S., Gutierrez-Nogués, A., Aragonés, A., Vincent, O., Campos-Barros, A., Argente, J., & Navas, M.-A. (2012). Functional characterization of MODY2 mutations highlights the importance of the fine-tuning of glucokinase and its role in glucose sensing. *Diabetología*, *7*(1), 325–333. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030518

Garin, I., Rica, I., Estalella, I., Oyarzabal, M., Rodríguez-Rigual, M., Pedro, J. I. S., Pérez-Nanclares, G., Fernández-Rebollo, E., Busturia, M. A., Castaño, L., Nanclares, G. P. de, & Spanish MODY Group. (2008). Haploinsufficiency at GCK gene is not a frequent event in MODY2 patients. *Clinical Endocrinology*, *68*(6), 873–878. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03214.x

Gidh-Jain, M., Takeda, J., Xu, L., Lange, A., Vionnet, N., Stoffel, M., Froguel, P., Velho,

G., Sun, F., Cohen, D., Patel, P., Lo, M., Hattersley, A., Luthman, H., Wedell, A., Charles, R., Harrison, R., Weber, I., Bell, G., & Pilkis, S. (1993). Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: Implicactions for estructure/function relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci*, *90*, 1932–1936. https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1932

Gloyn, A., Odili, S., Zelent, D., Buettger, C., Castleden, H., Steele, A., Stride, A., Shiota, C., Magnuson, M., Lorini, R., Annunzio, G., Stanley, C., Kwagh, J., Van Schaftingen, E., Veiga-da-Cunha, M., Barbetti, F., Dunten, P., Han, Y., Grimsby, J., … Matschinsky, F. (2005). Insights into structure and regulation of glucokinase from a novel mutation (V62M), wich causes Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(8), 14105–14113. https://doi.org/10.1074/jbc.M413146200

Gozlan, Y., Tenenbaum, A., Shalitin, S., Lebenthal, Y., Oron, T., Cohen, O., Phillip, M., & Gat-Yablonski, G. (2012). The glucokinase mutation p.T206P is common among MODY patients of Jewish Ashkenazi descent. *Pediatric Diabetes*, *13*(6), e14-21. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00822.x

Gragnoli, C., Cockburn, B. N., Chiaramonte, F., Gorini, A., Marietti, G., Marozzi, G., & Signorini, A. M. (2001). Early-onset Type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alfa and glucokinase. *Diabetología*, *44*(10), 1326–1335. https://doi.org/10.1007/s001250100644

Guazzarotti, L., Fumelli, P., Testa, I., Pecora, R., Panicari, F., Bellanné-Chantelot, C., & Bartolotta, E. (2001). Diagnosis of MODY in the offspring of parents with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *14*(1), 611–618. https://doi.org/10.1515/jpem.2001.14.s1.611

Hager, J., Blanche, H., Sun, F., Vaxillaire, N. V. M., Poller, W., Cohen, D., Czernichow, P., Velho, G., Robert, J.-J., Cohen, N., & Froguel, P. (1994). Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes*, *43*, 730–733. https://doi.org/10.2337/diab.43.5.730

Hattersley, A. (1998). Maturity-onset Diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabeti Medicine*, *15*, 15–24. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199801)15:1<15::AID-DIA562>3.0.CO;2-M

Hattersley, A., Greeley, S., Polak, M., Rubio, O., Njølstad, P., Mlynarski, W., Castano, L., Carlsson, A., Raile, R., Chi, D., Ellard, S., & Craig, M. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, *19*(27), 47–63. https://doi.org/10.1111/pedi.12772

Hattersley, A., Turner, R., Permutt, M., Patel, P., Tanizawa, Y., Chiu, K., O'Rahilly, S., & Watkins, P. (1992). Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *The Lancet*, *339*(8805), 1307–1310. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91958-b

INEC. (2016). *Diabetes, segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón*. Ecuador En Cifras. http://www.ecuadorencifras.gob.ec/diabetes-segunda-causa-de-muerte-despues-de-las-enfermedades-isquemicas-del-corazon/

J. Craig Venter Institute. (2021). *PROVEAN*. PROVEAN Human Protein Batch. http://provean.jcvi.org/protein_batch_submit.php?species=human

Kanthimathi, S., Jahnavi, S., Balamurugan, K., Ranjani, H., Sonya, J., Goswami, S., Chowdhury, S., Mohan, V., & Radha, V. (2014). Glucokinase gene mutations (MODY 2) in Asian Indians. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *16*(3), 180–185. https://doi.org/10.1089/dia.2013.0244.

Kawakita, R., Hosokawa, Y., Fujimaru, R., Tamagawa, N., Urakami, T., Takasawa, K., Moriya, K., Mizuno, H., Maruo, Y., Takuwa, M., Nagasaka, H., Nishi, Y., Yamamoto, Y., Aizu, K., & Yorifuji, T. (2014). Molecular and Clinical characterization of glucokinase Maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. *Diabeti Medicine*, *31*(11), 1357–1362. https://doi.org/10.1111/dme.12487

Knebel, B., Jacob, S., Boxberg, C. V, Müller-Wieland, D., & Kotzka, J. (2004). A novel nonsense mutation in GCK Exon 9 co-segregates with Diabetes phenotype. *Exp Clin Endocinol Diabetes*, *112*(6), 298–301. https://doi.org/10.1055/s-2004-820967

Lehto, M., Wipemo, C., Ivarsson, S.-A., Lindgren, C., Lipsanen-Nyman, M., Weng, J., Wibell, L., WidØn, E., Tuomi, T., & Groop, L. (1999). High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetología*, *42*, 1131–1137. https://doi.org/10.1007/s001250051281

Li, Q., Cao, X., Qiu, H.-Y., Lu, J., Gao, R., Liu, C., Yuan, M.-X., Yang, G.-R., & Yang, J.-K. (2016). A three-step programmed method for the identification of causative gene mutations of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Gene*, *588*(2), 141–148. https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.021

Li, X., Ting, T. H., Sheng, H., Liang, C. L., Shao, Y., Jiang, M., Xu, A., Lin, Y., & Liu, L. (2018). Genetic and clinical characteristics of Chinese children with glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BioMedCentral Pediatrics*, *18*(1), 101. https://doi.org/10.1186/s12887-018-1060-8

Lukásová, P., Vcelák, J., Vanková, M., Vejrazková, D., Andelová, K., & Bendlová, B. (2008). Screening of Mutations and Polymorphisms in the Glucokinase Gene in Czech diabetic and Healthy control populations. *Physiology Research*, *57*(1), S99-108.

Mantovani, V., Salardi, S., Cerreta, V., Bastia, D., Cenci, M., Ragni, L., Zucchini, S., Parente, R., & Cicognani, A. (2003). Identification of eight novel Glucokinase Mutations in Italian Children with Maturity-Onset Diabetes of the young. *Human Mutation*, *22*(4), 338. https://doi.org/10.1002/humu.9179

Massa, O., Meschi, F., Cuesta-Muñoz, A., Caumo, A., Cerutti, F., Toni, S., Cherubini, V., Guazzarotti, L., Sulli, N., Matschinsky, F. M., Lorini, R., Iafusco, D., Barbetti, F., Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatic Endocrinology and Diabetes (SIEDP), Cherubin, V., Guazzarotti, L., Sulli, N., Matschinsky, F. M., Lorini, R., … Italian, D. S. G. of the I. S. of P. E. and D. (2001). High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucosa tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetología*, *44*(7), 898–905. https://doi.org/10.1007/s001250100530

Mera, R., Mera, I., Murillo, A., & Intriago, C. (2018). MODY: DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD. *Discovery Medicine*, *2*(1), 55–64. at:

https://www.researchgate.net/publication/327174088

Ministerio de Salud Pública. (2017). *Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2* (Primera Ed). Dirección Nacional de Normalización. http://salud.gob.ec

Ministerio de Salud Pública. (2019). *Diabetes mellitus tipo 1: diagnóstico y manejo. Protocolo* (Protocolo). Dirección Nacional de Normalización. http://salud.gob.ec

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, *6*(7), e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097

Moises, R. S., Reis, A. F., Morel, V., Chacra, A. R., Dib, S. A., Bellane-Chantelot, C., Bellanne-Chantelot, C., & Velho, G. (2001). Prevalence of Maturity-Onset Diabetes of the Young Mutations in Brazilian Families with Autosomal Dominant Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *24*(4), 786–787. https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.786

Mota, A., Brüffemann, S., & Costa, F. (2013). Mutation identification and molecular ancestry in a Brazilian family. *GENE*, *521*(2), 486–491. https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.013

Mota, A., Brüggemann, S., Costa, F., Brüffemann, S., & Costa, F. (2013). MODY 2: Mutation identification and mmolecular ancestry in Brazilian family. *Gene*, *512*(2), 486–491. https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.013

National Human Genome Research Institute. (2020). *Point Mutation*. Point Mutation. https://www.genome.gov/genetics-glossary/Point-Mutation

Ng, M. C., Lee, S. C., Ko, G. T., Li, J. K., So, W. Y., Hashim, Y., Barnett, A. H., Mackay, I. R., Critchley, J. A., Cockram, C. S., & Chan, J. C. (2001). Familial Early-Onset type 2 Diabetes in Chinese Patients. *Diabetes Care*, *24*(4), 663–671. https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.663

Osbak, K. K., Colclough, K., Saint-Martin, C., Beer, N. L., Bellanné-Chantelot, C., Ellard, S., & Gloyn, A. L. (2009). Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and

Hyperinsulinemic Hypoglucemia. *Human Mutation*, *30*(11), 1512–1526. https://doi.org/10.1002/humu.21110

Pihoker, C., Gilliam, L. K., Ellard, S., Dabelea, D., Davis, C., Dolan, L. M., Greenbaum, C. J., Imperatore, G., Lawrence, J. M., Marcovina, S. M., Mayer-Davis, E., Rodriguez, B. L., Steck, A. K., Williams, D. E., Hattersley, A. T., & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. (2013). Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity-onset diabetes of the yong due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the search for diabetes in Youth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(10), 4055–4062. https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279

Plengvidhya, N., Boonyasrisawat, W., Chongjaroen, N., Jungtrakoon, P., Sriussadaporn, S., Vannaseang, S., Banchuin, N., & Yenchitsomanus, P. (2009). Mutations of maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes in Thais with early-onset type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology*, *70*(6), 847–853. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03397.x

Pruhova, S., Dusatkova, P., Sumnik, Z., Kolouskova, S., Pedersen, O., Hansen, T., Cinek, O., & Lebl, J. (2010). Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatric Diabetes*, *11*(8), 529–535. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00646.x

Pshennikova, V. G., Barashkov, N. A., Romanov, G. P., Teryutin, F. M., Solov'ev, A. V., Gotovtsev, N. N., Nikanorova, A. A., Nakhodkin, S. S., Sazonov, N. N., Morozov, I. V., Bondar, A. A., Dzhemileva, L. U., Khusnutdinova, E. K., Posukh, O. L., & Fedorova, S. A. (2019). Comparison of Predictive In Silico Tools on Missense Variants in GJB2, GJB6, and GJB3 Genes Associated with Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A). *Scientific World Journal*, *1*(1), 9. https://doi.org/10.1155/2019/5198931

Pulst, K., Arbo, T., Kahre, T., Peet, A., & Tillmann, V. (2012). MODY2 caused by a novel mutation of GCK gene. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolims*, *25*(7–8), 801–803. https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0137

Ramensky, V., Bork, P., & Sunyaev, S. (2002). Human non-synonymous SNPs: server and

survey. *Nucleic Acids Research*, *30*(17), 3894–3900. https://doi.org/10.1093/nar/gkf493

Richards, C., Bale, S., Bellissimo, D., Das, S., Grody, W., Hedge, M., Lyon, E., Ward, B., & Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2008). ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genetics in Medicine*, *10*(4), 294–300. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31816b5cae

Richards, S., Nazneen, A., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W., Hegde, M., … Rehm, H. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, *17*(5), 405–423. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30

Sagen, J. V, Bjørkhaug, L., Molnes, J., Raeder, H., Grevle, L., Søvik, O., Molven, A., & Njølstad, P. R. (2008). Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Nowegian MODY registry. *Pediatric Diabetes*, *9*(5), 442–449. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00399.x

Sanyoura, M., Letourneau, L., Knight, A., del Gaudio, D., Greeley, S. A. W., Philipson, L. H., Naylor, R. N., Johnson, A. E. K., Gaudio, D. Del, Greeley, S. A. W., Philipson, L. H., & Naylor, R. N. (2019). GCK-MODY in the US Monogenic diabetes registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *151*, 231–236. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.017

Schwarz, J. M., Rödelsperger, C., Schuelke, M., & Seelow, D. (2010). MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nature Methods*, *7*, 575–576. https://doi.org/10.1038/nmeth0810-575

Seelow, D. (2021). *MutationTaster*. http://www.mutationtaster.org/info/documentation.html

Shihab, H. (2021). *Functional Analysis through Hidden Markov Models*. FATHMM.

http://fathmm.biocompute.org.uk/index.html

Shihab, H. A., Gough, J., Mort, M., Cooper, D. N., Day, I. N., & Gaunt, T. (2014). Ranking non-synonymous single nucleotide polymorphisms based on disease concepts. *Human Genomics*, *8*(1), 11. https://doi.org/10.1186/1479-7364-8-11

Shihab, H., Gough, J., Cooper, D., Stenson, P., Barker, G., Edwards, K., Day, I., & Gaunt, T. (2012). Predicting the Functional, Molecular, and Phenotypic Consequences of Amino Acid Substitutions using Hidden Markov Models. *Human Mutation*, *34*(1), 57–65. https://doi.org/10.1002/humu.22225

Shimada, F., Makino, H., Hashimoto, N., Taira, M., Seino, S., Bell, G., Kanatsuka, A., & Yoshida, S. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus associated with a mutation of the glucokinase gene in a japanese family. *Diabetología*, *36*, 433–437. https://doi.org/10.1007/BF00402280

Sim, N.-L., Kumar, P., Hu, J., Henikoff, S., Schneider, G., & Ng, P. (2012). SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Research*, *40*(1), w452–w457. https://doi.org/10.1093/nar/gks539

Stanik, J., Dusatkova, P., Cinek, O., Valentinova, L., Huckova, M., Skopkova, M., Dusatkova, L., Stanikova, D., Pura, M., Klimes, I., Lebl, J., Gasperikova, D., & Pruhova, S. (2014). De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetología*, *57*(3), 480–484. https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2

Stern, E., Strihan, C., Potievsky, O., Nimri, R., Shalitin, S., Cohen, O., Shehadeh, N., Weintrob, N., Phillip, M., & Gat-Yablonski, G. (2007). Four novel mutations, including the First Gross Deletion TCF1 identified in HNF-4Alfa, GCK and TCF1 in patients with MODY in Israel. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *20*(8), 909–921. https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.8.909

Thomson, K. L., Gloyn, A. L., Colclough, K., Batten, M., Allen, L. I. S., Beards, F., Hattersley, A. T., & Ellard, S. (2003). Identification of 21 Novel Glucokinase (GCK) Mutations in UK and European Caucasians with Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY). *Human Mutation*, *1*(5), 417. https://doi.org/10.1002/humu.9186

Tinto, N., Zagari, A., Capuano, M., Simone, A. De, Capobianco, V., Daniele, G., Giugliano, M., Spadaro, R., Franzese, A., Sacchetti, L., De Simone, A., Capoblanco, V., Daniele, G., Giugliano, M., Spadaro, R., Franzese, A., & Sacchetti, L. (2008). Glucokinase gene mutations: Structural and Genotype-Phenotype analyses in MODY Children from South Italy. *PlosOne*, *3*(4), e1870. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001870

Toaima, D., Näke, A., Wendenburg, J., Praedicow, K., Rohayem, J., Engel, K., Galler, A., Gahr, M., & Lee, M. (2005). Identification of Novel GCK and HNF1A/TCF1 Mutations and Polymorphisms in German Families with Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *Human Mutation*, *25*(5), 503–504. https://doi.org/10.1002/humu.9334

Vaser, R., Adusumalli, S., Leng, S. N., Sikic, M., Pauline, C., & Ng, P. (2015). SIFT missense predictions for genomes. *Nature Protocols*, *11*(1), 1–9. https://doi.org/10.1038/nprot.2015.123

Velho, G., Blanche, H., Vaxillaire, M., Bellanne-Chantelot, C., Pardini, V. C., Timsit, J., Passa, .Deschamps, I., Robert, J.-J., Weber, I. T., Marotta, D., Pilkis, S. J., Lipkind, G. M., Bell, G. I., & Froguel, P. (1997). Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetología*, *40*, 217–224. https://doi.org/10.1007/s001250050666

Vinueza, G., & Mejia, R. (2015). *Análsis sobre un caso clínico sobre: Diabetes Mellitus tipo MODY*. Universidad Técnica de Ambato.

Weinert, L., Silveiro, S., Giuffrida, F., Cunha, V., Bulcäo, C., Calliari, L., DellaManna, T., Kunii, I., Dotto, R., Dias-da-Silva, M., & Reis, A. (2014). Three unreported glucokinase (GCK) missense mutations detected in the screening of thirty-two Brazilian kindreds for GCK and HNF1A-MODY. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *106*(2), 44–48. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.006

Weinert, L., Silveiro, S., Giuffrida, F., Cunha, V., Bulcão, C., Calliari, L., Manna, T., Kunii, I., Dotto, R., Dias-da-Silva, M., & Reis, A. (2014). Three unreported glucokinase (GCK) missense mutations detected in the screening of thirty-two Brazilian kindreds for GCK and HNF1A-MODY. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *106*(2), e44-

48. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.006

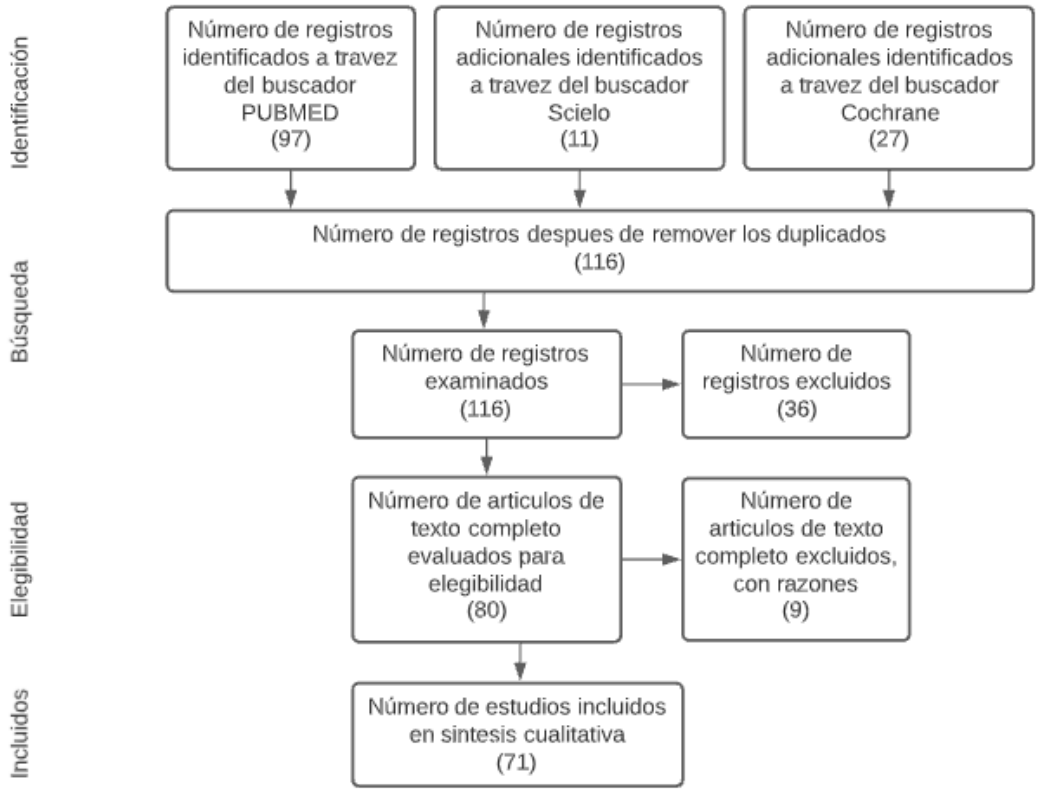
Weng, J., Ekelund, M., Lehto, M., Li, H., Ekberg, G., Frid, A., Aberg, A., Groop, L. C., & Berntorp, K. (2002). Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-Associated HLA Genotypes in Women with gestational diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, *25*(1), 68–71. https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.68

Yellapu, N., Mahto, M. K., Valasani, K. R., Sarma, P. V. G. K., & Matcha, B. (2015). Mutations in exons 10 and 11 of human glucokinase result in conformational variations in the active site of the structure contributing to poor substrate binding-explains hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *33*(4), 820–833. https://doi.org/10.1080/07391102.2014.913989

Yeste, C., Pardo, C., Ranchal, M., & Tapia, L. (2018). Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años. *Revista Española de Endocrinología Pediatrica*, *9*(1), 21–30. https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E26/P1-E26-S1564-A446.pdf

ANEXOS

ANEXO 1: DIAGRAMA DE FLUJO USADO PARA LA ELECCIÓN DE INFORMACIÓN



Adaptado de: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Moher et al., 2009). Traducido por el investigador.

ANEXO 2: RESUMEN DE LA TABLA UTILIZADA PARA LA ELECCIÓN DE LOS DOCUMENTOS.

Tabla 1. Elección de variantes de acuerdo con la declaración de STROBE

#	Revista	Año	Autor	Documento	Título y resumen	Introducción*	Resultados*	Discusión*	Otra Información*	Total	Porcentaje	Observación
1	Elsevier Science Publishing	1993	Bell	Mutations of the human glucokinase gene and diabetes mellitus	1	8	4	2	0	15	68%	Rechazado
2	England journal of Medicine	1993	Froguel	Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase	0	7	5	3	0	15	68%	Rechazado
3	Proc. Natl. Acad. Sci	1993	Gidh-Jain	Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: Implicactions for estructure/function relationships	1	9	5	3	0	18	82%	Aceptado
4	Diabetología	1993	Shimada	Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus associated with a mutation of the glucokinase gene in a japanese family	1	8	5	3	0	17	77%	Aceptado
5	Diabetes	1993	Zouali	Linkage Analysis and Molecular Scanning of Glucokinase Gene in NIDDM Families	0	8	3	1	0	12	55%	Rechazado

*La sección introducción está dividida en: Fundamentos, objetivos, métodos de diseño de estudio, contexto, participantes, variables, fuente de datos, sesgos, tamaño muestral, variables cuantitativas y métodos estadísticos. La Sección Resultados está dividida en: Participantes, datos descriptivos, datos de las variables de resultados, resultados principales, otros análisis. La sección Discusión está dividida en: Resultados clave, limitaciones, interpretación y generalidad. La sección otra información está conformada por Financiación.

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

ANEXO 3: INFORMACIÓN DE LAS VARIANTES REPORTADAS DESDE 1993 – 2020

Tabla 3. Información de la variante

País detección variante	exón	Posición del aminoácido	Nomenclatura de la variante	Nomenclatura de la proteína	Nomenclatura de DNA codificante	Localización física de la variante	Bibliografía
Inglaterra	1	1	M1I	p.Met1Ile	c.3G>A	chr7:44228550C>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	1	9	E9delG	p.Glu9fsdelG			(Massa et al., 2001)
Estados Unidos	1	13	K13X	p.Lys13*	c.37A>T	chr7:44228516T>A	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Estados Unidos	1	13	K13N	p.Lys13Asn	c.39G>T	chr7:44228514C>A	(Flannick et al., 2013)
Estados Unidos	1	15	K15M	p.Lys15Met	c.44A>T	chr7:44228509T>A	(Pihoker et al., 2013)
España	2	16	V16E	p.Val16Glu	c.47T>A	chr7:44193061A>T	(Estalella et al., 2007)
Italia	2	17	E17X	p.Glu17Term	c.49G>T	chr7:44193059C>A	(Delvecchio et al., 2013)
España	1	17	G17SfsX161	p.Glu17SerfsX161	c.45G>A	chr7:44228508C>T	(Garin et al., 2008)
España	2	19	I19N	p.Ile19Asn	c.56T>A	chr7:44193052A>T	(Estalella et al., 2007)
España	2	20	L20P	p.Leu20Pro	c.59T>C	chr7:44193049A>G	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	2	23	F23V	p.Phe23Val	c.67T>G	chr7:44193041A>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	2	24	Q24X	p.Gln24Term	c.69G>T	chr7:44193039G>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	2	26	Q26X	p.Gln26Term	c.76C>T	chr7:44193032G>A	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	2	28	G28K	p.Glu28Lys	c.82G>A	chr7:44193026C>T	(Osbak et al., 2009)
República Checa	2	33	V33A	p.Val33Ala	c.98T>C	chr7:44193010A>G	(Lukásová et al., 2008)
Estados Unidos	2	33	V33E	p.Val33Glu	c.98T>A	chr7:44193010A>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Alemania	2	36	R36W	p.Arg36Trp	c.106C>T	chr7:44193002G>A	(Hager et al., 1994)
Inglaterra	2	36	R36Q	p.Arg36Gln	c.107G>A	chr7:44193001C>T	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

España	2	37	M37P	p.Met37ProfsX7	c.109-131del	chr7:44192978_44192998delCGCGGTCCATCTCCTTCTGCA	(Garin et al., 2008)
Inglaterra	2	37	M37R	p.Met37Arg	c.110T>G	chr7:44192998A>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	2	41	M41T	p.Met41Thr	c.122T>C	chr7:44192986A>G	(Osbak et al., 2009)
España	2	43	R43S	p.Arg43Ser	c.127C>A	chr7:44192981G>T	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	2	43	R43G	p.Arg43Gly	c.127C>G	chr7:44192981G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	2	43	R43C	p.Arg43Cys	c.127C>T	chr7:44192981G>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	2	43	R43P	p.Arg43Pro	c.128G>C	chr7:44192980C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	2	44	G44fsdelG		c.131delG	chr7:44192977_44192977delC	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	2	44	G44C	p.Gly44Cys	c.130G>T	chr7:44192978C>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	2	44	G44S	p.Gly44Ser	c.130G>A	chr7:44192978C>T	(Gragnoli et al., 2001)
Polonia	2	46	R46S	p.Arg46Ser			(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Estados Unidos	2	49	T49N	p.Thr49Asn	c.146C>A	chr7:44192962G>T	(Carmody et al., 2016)
Italia	2	49	T49I	p.Thr49Ile	c.146C>T	chr7:44192962G>A	(Delvecchio et al., 2013)
Estados Unidos	2	50	H50del	p.His50Metfs*6	c.148del	chr7:44192959_44192960delTG	(Alkorta-Aranburu et al., 2014)
Estados Unidos	2	50	H50del	p.His50fs	c.148_153del5	chr7:44192956_44192959delTCAT	(Carmody et al., 2016)
Inglaterra	2	50	H50L	p.His50Leu	c.149A>T	chr7:44192959T>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	2	50	H50Y	p.His50Tyr	c.148C>G	chr7:44192960G>C	(Massa et al., 2001)
Italia	2	50	H50R	p.His50Arg	c.149A>G	chr7:44192959T>C	(Massa et al., 2001)
Eslovaquia	2	52	E52X	p.Glu52Term	c.154G>T	chr7:44192954C>A	(Stanik et al., 2014)
Inglaterra	2	53	A53V	p.Ala53Val	c.159C>T	chr7:44192949G>A	(Osbak et al., 2009)
Francia	2	53	A53S	p.Ala53Ser	c.157G>T	chr7:44192951C>A	(Velho et al., 1997)v
China	2	57	M57del	p.Met57GlyfsX29	c.169_170delATinsG	chr7:44192938_44192939insC	(X. Li et al., 2018)
Polonia	2	57	M57T	p.Met57Thr	c.170T>C	chr7:44192938A>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	2	57	M57R	p.Met57Arg	c.170T>G	chr7:44192938A>C	(Osbak et al., 2009)
Eslovaquia	2	57	M57I	p.Met57Ile	c.171G>A	chr7:44192937C>T	(Hattersley et al., 1992)
Inglaterra	2	59	P59L	p.Pro59Leu	c.176C>T	chr7:44192932G>A	(Osbak et al., 2009)
España	2	60	T60I	p.Thr60Ile	c.179C>T	chr7:44192929G>A	(Garin et al., 2008)
España	2	61	Y61X	p.Tyr61Term	c.183C>A	chr7:44192925G>T	(Estalella et al., 2007)
España	2	61	Y61S	p.Tyr61Ser	c.182C>A	chr7:44192926T>G	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	2	68	G68D	p.Gly68Asp	c.203G>A	chr7:44192905C>T	(Osbak et al., 2009)
Brasil	2	69	S69X	p.Ser69Term	c.206C>G	chr7:44192902G>C	(DellaManna et al., 2012)
Italia	2	70	E70D	p.Glu70Asp	c.210A>C	chr7:44192023T>G	(Tinto et al., 2008)
Inglaterra	3	71	V71I	p.Val71Ile	c.211G>A	chr7:44192022C>T	(Osbak et al., 2009)
Suecia	3	72	G72R	p.Gly72Arg	c.214G>A	chr7:44192019C>T	(Lehto et al., 1999)
Estados Unidos	3	72	G72E	p.Gly72Glu	c.215G>A	chr7:44192018C>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	3	73	D73G	p.Asp73Gly	c.218A>G	chr7:44192015T>C	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	3	76	S76F	p.Ser76Phe	c.227C>T	chr7:44192006G>A	(Osbak et al., 2009)
Noruega	3	76	S76Y	p.Ser76Tyr	c.227C>A	chr7:44192006G>T	(Sagen et al., 2008)
Israel	3	76	S76C	p.Ser76Cys	c.227C>G	chr7:44192006G>C	(Gozlan et al., 2012)
España	3	77	L77P	p.Leu77Pro	c.230T>C	chr7:44192003A>G	(Estalella et al., 2007)
China	3	77	L77R	p.Leu77Arg	c.230T>G	chr7:44192003A>C	(Q. Li et al., 2016)
Inglaterra	3	78	D78G	p.Asp78Gly	c.233A>G	chr7:44192000T>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	3	78	D78H	p.Asp78His	c.232G>C	chr7:44192001C>G	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	3	78	D78E	p.Asp78Glu	c.234C>G	chr7:44191999G>C	(Thomson et al., 2003)
España	3	80	G80D	p.Gly80Asp	c.239G>A	chr7:44191994C>T	(Estalella et al., 2007)
Francia	3	80	G80A	p.Gly80Ala	c.239G>C	chr7:44191994C>G	(Velho et al., 1997)
República Checa	3	81	G81D	p.Gly81Asp	c.242G>A	chr7:44191991C>T	(Bazalová et al., 2010)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Italia	3	81	G81S	p.Gly81Ser	c.241G>A	chr7:44191992C>T	(Massa et al., 2001)
Brasil	3	82	T82T	p.Thr82Thr	c.246T>C	chr7:44191987A>G	(Mota, Brüffemann, et al., 2013)
España	3	82	T82I	p.Thr82Ile	c.245C>T	chr7:44191988G>A	(Estalella et al., 2007)
Turquia	3	86	V86A	p.Val86Ala	c.257T>C	chr7:44191976A>G	(Anık et al., 2015)
Italia	3	93	E93del	p.Glu93del10			(Massa et al., 2001)
Estados Unidos	3	99	T99del	p.Trp99Glyfs*3	c.295del	chr7:44191937_44191938delCA	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
China	3	101	V101M	p.Val101Met	c.301G>A	chr7:44191932C>T	(Ng et al., 2001)
Italia	3	103	T103N	p.Thr103Asn	c.308C>A	chr7:44191925G>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	3	103	T103I	p.Thr103Ile	c.308C>T	chr7:44191925G>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	3	106	Q106del	p.Gln106Argfs*9	c.317_333del	chr7:44191901_44191915delGGGATGGAGTACATC	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	3	106	Q106delinsL	p.Gln106_Met107delinsLeu	c.317_319delAGA	chr7:44191915_44191915delC	(Tinto et al., 2008)
España	3	106	Q106P	p.Gln106Pro	c.317A>C	chr7:44191916T>G	(Garin et al., 2008)
Inglaterra	3	106	Q106X	p.Gln106Term	c.316C>T	chr7:44191917G>A	(Osbak et al., 2009)
España	3	108	Y108C	p.Tyr108Cys	c.323A>G	chr7:44191910T>C	(Barrio et al., 2002)
Inglaterra	3	108	Y108H	p.Tyr108His	c.322T>C	chr7:44191911A>G	(Hattersley, 1998)
Inglaterra	3	108	Y108X	p.Tyr108Term	c.324C>A	chr7:44191909G>T	(Thomson et al., 2003)
China	3	110	I110T	p.Ile110Thr	c.329T>C	chr7:44191904A>G	(Ng et al., 2001)
Inglaterra	3	111	P111L	p.Pro111Lau	c.332C>T	NA	(Thomson et al., 2003)
Estados Unidos	3	112	E112K	p.Glu112Lys	c.334G>A	chr7:44191899C>T	(Flannick et al., 2013)
Estados Unidos	3	115	M115Ifs	p.Met115Ilefs*6	c.344dup		(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Polonia	3	115	M115I	p.Met115Ile			(Borowiec, Antosik, et al., 2012)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

España	3	116	T116P	p.Thr116Pro	c.346A>C	chr7:44191887T>G	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	3	118	T118I	p.Thr118Ile	c.353C>T	chr7:44191880G>A	(Osbak et al., 2009)
China	3	119	A119D	p.Ala119Asp	c.356C>A	chr7:44191877G>T	(Ng et al., 2001)
Italia	4	122	L122V	p.Leu122Val	c.364C>G	chr7:44190674G>C	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	4	122	L122F	p.Leu122Phe	c.364C>T	chr7:44190674G>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	3	122	L122I	p.Leu122Ile	c.364C>A	chr7:44190674G>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	4	123	F123L	p.Phe123Leu	c.369C>G	chr7:44190669G>C	(Tinto et al., 2008)
Inglaterra	4	124	D124N	p.Asp124Asn	c.370G>A	chr7:44190668C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	124	D124H	p.Asp124His	c.370G>C	chr7:44190668C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	125	Y128C	p.Tyr128Cys	c.374A>G	chr7:44190664T>C	(Osbak et al., 2009)
Italia	4	125	Y125del	p.Tyr125del			(Massa et al., 2001)
Estados Unidos	4	127	S127P	p.Ser127Pro	c.379T>C	chr7:44190659A>G	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Inglaterra	4	128	E128X	p.Glu128Term	c.382G>T	chr7:44190656C>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	4	129	C129R	p.Cys129Arg	c.385T>C	chr7:44190653A>G	(Flannick et al., 2013)
Italia	4	129	C129Y	p.Cys129Tyr	c.386G>A	chr7:44190652C>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	4	129	C129F	p.Cys129Phe	c.386G>T	chr7:44190652C>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	130	I130T	p.Ile130Thr	c.389T>C	chr7:44190649A>G	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	4	130	I130N	p.Ile130Asn	c.389T>A	chr7:44190649A>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	4	132	D132N	p.Asp132Asn	c.394G>A	chr7:44190644C>T	(Tinto et al., 2008)
Italia	4	134	L134P	p.Leu134Pro	c.401T>C	chr7:44190637A>G	(Massa et al., 2001)
Italia	4	137	H137D	p.His137Asp	c.409C>G	chr7:44190629G>C	(Tinto et al., 2008)
Francia	4	137	H137R	p.His137Arg	c.410A>G	chr7:44190628T>C	(Velho et al., 1997)
Inglaterra	4	138	Q138X	p.Gln138Term	c.412C>T	chr7:44190626G>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	4	138	Q138P	p.Gln138Pro	c.413A>C	chr7:44190625T>G	(Massa et al., 2001)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

España	4	141	H141del		c.423delC	chr7:44190615_44190615delG	(Estalella et al., 2007)
Estados Unidos	4	141	H141P	p.His141Pro	c.422A>C	chr7:44190616T>G	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Alemania	4	144	L144P	p.Leu144Pro	c.431_432delTGinsCT	chr7:44190606_44190607insAG	(Toaima et al., 2005)
Inglaterra	4	146	L146P	p.Leu146Pro	c.437T>C	chr7:44190601A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	148	F148I	p.Phe148Ile	c.442T>A	chr7:44190596A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	149	T149P	p.Thr149Pro	c.445A>C	chr7:44190593T>G	(Thomson et al., 2003)
Italia	4	150	F150del	p.Phe150del			(Massa et al., 2001)
Inglaterra	4	150	F150S	p.Phe150Ser	c.449T>C	chr7:44190589A>G	(Hattersley, 1998)
España	4	151	S151del		c.451delTCC	chr7:44190587_44190587delA	(Estalella et al., 2007)
Israel	4	152	F152S	p.Phe152Ser	c.455T>C	chr7:44190583A>G	(Gozlan et al., 2012)
Inglaterra	4	152	F152I	p.Phe152Ile	c.454T>A	chr7:44190584A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	153	P153H	p.Pro153His	c.458C>A	chr7:44190580G>T	(Ellard et al., 2013)
Inglaterra	4	156	H156D	p.His156Asp	c.466C>G	chr7:44190572G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	156	H156Y	p.His156Tyr	c.466C>T	chr7:44190572G>A	(Thomson et al., 2003)
Italia	4	157	E157K	p.Glu157Lys	c.469G>A	chr7:44190569C>T	(Massa et al., 2001)
Polonia	4	158	E158X	p.Glu158Term			(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Argentina	4	159	I159del	p.Ile159fs	c.477delC	chr7:44190561_44190561delG	(Chiarpenello et al., 2015)
Israel	4	159	I159N	p.Ile159Asn	c.476T>A	chr7:44190562A>T	(Gozlan et al., 2012)
Inglaterra	4	160	D160N	p.Asp160Asn	c.478G>A	chr7:44190560C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	4	160	D160E	p.Asp160Glu	c.480T>A	chr7:44190558A>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	5	161	K161N	p.Lys161Asn	c.483G>A	chr7:44190555C>T	(Mantovani et al., 2003)
Italia	5	162	G162D	p.Gly162Asp	c.485G>A	chr7:44189662C>T	(Tinto et al., 2008)
Inglaterra	5	162	G162S	p.Gly162Ser	c.484G>A	chr7:44189663C>T	(Osbak et al., 2009)
España	5	164	L164F	p.Leu164Phe	c.490C>T	chr7:44189657G>A	(Garin et al., 2008)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago *Loachamín*

Continuación de la tabla 3.

Polonia	5	165	L165V	p.Leu165Val	c.493C>G	chr7:44189654G>C	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Estados Unidos	5	165	L165I	p.Leu165Ile	c.493>A	chr7:44189654G>T	(Flannick et al., 2013)
España	5	166			c.483InserTAA	chr7:44190555_44190556insTTA	(García-Herrero et al., 2007)
Israel	5	167	W167R	p.Trp167Arg	c.499T>C	chr7:44189648A>G	(Gozlan et al., 2012)
Inglaterra	5	168	T168I	p.Thr168Ile	c.503C>T	chr7:44189644G>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	5	168	T168N	p.Thr168Asn	c.503C>A	chr7:44189644G>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	5	168	T168A	p.Thr168Ala	c.502A>C	chr7:44189645T>G	(Tinto et al., 2008)
Francia	5	168	T168P	p.Thr168Pro	c.502A>C	chr7:44189645T>G	(Velho et al., 1997)
Italia	5	169	K169N	p.Lys169Asn	c.507G>T	chr7:44189640C>A	(Massa et al., 2001)
Italia	5	170	G170D	p.Gly170Asp	c.509G>A	chr7:44189638C>T	(Cappelli et al., 2009)
Inglaterra	5	170	G170S	p.Gly170ser	c.508G>A	chr7:44189639C>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	5	171	F171L	p.Phe171Leu	c.511T>C	chr7:44189636A>G	(Mantovani et al., 2003)
Brasil	5	171	F171I	p.Ile171Phe	c.511T>A	Chr7:44189636A>T	(Mota, Brüggemann, et al., 2013)
Inglaterra	5	171	F171C	p.Phe171Cys	c.512T>G	chr7:44189635A>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	5	171	F171V	p.Phe171Val	c.511T>G	chr7:44189636A>C	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	5	173	A173S	p.Ala173Ser	c.517G>T	chr7:44189630C>A	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	5	174	S174L	p.Ser174Leu	c.521C>T	chr7:44189626G>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	5	175	G175E	p.Gly175Glu	c.524G>A	chr7:44189623C>T	(Massa et al., 2001)
Brasil	5	175	G175V	p.Gly175Val	c.524G>T	chr7:44189623C>A	(Moises et al., 2001)
Inglaterra	5	175	G175R	p.Gly175Arg	c.523G>C	chr7:44189624C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	5	176	A176T	p.Ala176Thr	c.526G>A	chr7:44189621C>T	(Osbak et al., 2009)
Israel	5	178	G178W	p.Gly178Trp	c.532G>T	chr7:44189615C>A	(Gozlan et al., 2012)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Italia	5	178	G178R	p.Gly178Arg	c.532G>C	chr7:44189615C>G	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	5	178	G178V	p.Gly178Val	c.533G>T	chr7:44189614C>A	(Osbak et al., 2009)
República Checa	5	180	N180del	p.Asn180fs	c.540delT	chr7:44189607_44189607delA	(Pruhova et al., 2010)
Japón	5	180	N180H	p.Asn180His	c.538A>C	chr7:44189609T>G	(Kawakita et al., 2014)
Inglaterra	5	180	N180S	p.Asn180Ser	c.539A>G	chr7:44189608T>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	5	180	N180K	p.Asn180Lys	c.540T>A	chr7:44189607A>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	5	181	V181A	p.Val181Ala	c.542T>C	chr7:44189605A>G	(Massa et al., 2001)
España	5	182	V182L	p.Val182Leu	c.544G>T	chr7:44189603C>A	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	5	182	V182G	p.Val182Gly	c.545T>G	chr7:44189602A>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	5	185	L185R	p.Leu185Arg	c.554T>G	chr7:44189593A>C	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Estados Unidos	5	185	L185P	p.Leu185Pro	c.554T>C	chr7:44189593A>G	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Estados Unidos	5	186	R186G	p.Arg186Gly	c.556G>T	chr7:44189591G>A	(Flannick et al., 2013)
España	5	187	D187Y	p.Asp187Tyr	c.559G>T	chr7:44189588C>A	(Estalella et al., 2007)
Japón	5	188	A188T	p.Ala188Thr	c.562G>A	chr7:44189585C>T	(Shimada et al., 1993)s
Inglaterra	5	188	A188P	p.Ala188Pro	c.562G>C	chr7:44189585C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	5	189	I189T	p.Ile189Thr	c.566T>C	chr7:44189581A>G	(Osbak et al., 2009)
Israel	5	190	K190fsX	p.Lys190fs197X			(Gozlan et al., 2012)
Italia	5	191	R191Q	p.Arg191Gln	c.572G>A	chr7:44189575C>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	5	191	R191L	p.Arg191Leu	c.572G>T	chr7:44189575C>A	(Osbak et al., 2009)
Polonia	5	192	R192S	p.Arg192Ser	c.576A>C	chr7:44189571T>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Inglaterra	5	192	R192X	p.Arg192Term	c.574A>T	chr7:44189573T>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	5	192	R192K	p.Arg192Lys	c.575G>A	chr7:44189572C>T	(Flannick et al., 2013)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Japón	5	193	G193W	p.Gly193Trp	c.577G>T	chr7:44189570C>A	(Kawakita et al., 2014)
Italia	5	193	G193R	p.Gly193Arg	c.577G>A	chr7:44189570C>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	5	197	M197K	p.Met197Lys	c.590T>A	chr7:44189448A>T	(Osbak et al., 2009)
Polonia	5	198	D198V	p.Asp198Val	c.592A>T	chr7:44189446C>A	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Inglaterra	5	199	V199L	p.Val199Leu	c.595G>T	chr7:44189443C>A	(Osbak et al., 2009)
España	6	200	V200L	p.Val200Leu	c.598G>C	chr7:44189440C>G	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	6	201	A201S	p.Ala201Ser	c.601G>T	chr7:44189437C>A	(Osbak et al., 2009)
Israel	6	202	M202T	p.Met202Thr	c.605T>C	chr7:44189433A>G	(Stern et al., 2007)
España	6	205	D205H	p.Asp205His	c.613G>C	chr7:44189425C>G	(García-Herrero et al., 2007)
Inglaterra	6	205	D205N	p.Asp205Asn	c.613G>A	chr7:44189425C>T	(Osbak et al., 2009)
Canadá	6	206	T206R	p.Thr206Arg	c.617C>G	chr7:44189421G>C	(Cao et al., 2002)
India	6	206	T206A	p.Thr206Ala	c.616A>G	chr7:44189422T>C	(Kanthimathi et al., 2014)
Italia	6	206	T206M	p.Thr206Met	c.617C>T	chr7:44189421G>A	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	6	206	T206K	p.Thr206Lys	c.617C>A	chr7:44189421G>T	(Osbak et al., 2009)
Israel	6	206	T206P	p.Thr206Pro	c.616A>C	chr7:44189422T>G	(Stern et al., 2007)
Inglaterra	6	207	V207E	p.Val207Glu	c.620T>A	chr7:44189418A>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	6	207	V207L	p.Val207Leu	c.619G>T	chr7:44189419C>A	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Inglaterra	6	208	A208V	p.Ala208Val	c.622C>T	chr7:44189416C>A	(Osbak et al., 2009)
España	6	208	A208P	p.Ala208Pro	c.622G>C	chr7:44189416C>G	(Garin et al., 2008)
Alemania	6	209	T209M	p.Thr209Met	c.626C>T	chr7:44189412G>A	(Hager et al., 1994)
Inglaterra	6	209	T209R	p.Thr209Arg	c.626C>G	chr7:44189412G>C	(Osbak et al., 2009)
República Checa	6	209	T209K	p.Thr209Lys	c.626C>A	chr7:44189412G>T	(Pruhova et al., 2010)
Estados Unidos	6	210		p.Met210dup	c.630_632dup		(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	6	210	M210V	p.Met210Val	c.628A>G	chr7:44189410T>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	6	210	M210I	p.Met210Ile	c.630G>A	chr7:44189408C>T	(Osbak et al., 2009)
Francia	6	210	M210T	p.Met210Thr	c.629T>C	chr7:44189409A>G	(Velho et al., 1997)
Estados Unidos	6	211	I211N	p.Ile211Asn	c.632T>A	chr7:44189406A>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Japón	6	212	S212del	p.Ser212del	c.635_637del	chr7:44189402_44189402delG	(Kawakita et al., 2014)
Polonia	6	212	S212fs	p.Ser212fs			(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Polonia	6	212	S212P	p.Ser212Pro	c.634T>C	chr7:44189404A>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
España	6	212	S212F	p.Ser212Phe	c.635C>T	chr7:44189403G>A	(Garin et al., 2008)
España	6	213	C213Y	p.Cys213Tyr	c.638G>A	chr7:44189400C>T	(Garin et al., 2008)
Francia	6	213	C213R	p.Cys213Arg	c.637T>C	chr7:44189401A>G	(Velho et al., 1997)
Polonia	6	214	Y214D	p.Tyr214Asp	c.640T>G	chr7:44189398A>C	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Suecia	6	215	Y215Y	p.Tyr215Tyr	c.645C>T	chr7:44189393G>A	(Lehto et al., 1999)
Estados Unidos	6	217	D217N	p.Asp217Asn	c.649G>A	chr7:44189389C>T	(Flannick et al., 2013)
Inglaterra	6	217	D217E	p.Asp217Glu	c.651C>G	chr7:44189387G>C	(Osbak et al., 2009)
Brasil	6	220	C220C	p.Cys202Cys	c.660C>T	chr7:44189378G>A	(Mota, Brüggemann, et al., 2013)
Estados Unidos	6	220	C220R	p.Cys220Arg	c.658T>C	chr7:44189380A>G	(Flannick et al., 2013)
Italia	6	223	G223S	p.Gly223Ser	c.667G>A	chr7:44189371C>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	6	223	G223R	p.Gly223Arg	c.667G>C	chr7:44189371C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	6	223	G223V	p.Gly223Val	c.668G>T	chr7:44189370C>A	(Osbak et al., 2009)
España	6	224	M224R	p.Met224Arg	c.671T>G	chr7:44189367A>C	(Estalella et al., 2007)
Italia	6	224	M224T	p.Met224Thr	c.670T>C	chr7:44189368T>G	(Massa et al., 2001)
Italia	6	225	I225M	p.Ile225Met	c.675C>G	chr7:44189363G>C	(Massa et al., 2001)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Estados Unidos	6	226	V226del	p.Val226fs	c.678_681delGGGT	NA	(Carmody et al., 2016)
España	6	226	V226fsdelTinsAA				(Costa et al., 2000)
República Checa	6	226	V226E	p.Val226Glu	c.677T>A	chr7:44189361A>T	(Pruhova et al., 2010)
Francia	6	226	V226M	p.Val226Met	c.676G>A	chr7:44189362C>T	(Velho et al., 1997)
Polonia	6	226	V226L	p.Val226Leu	c.676G>T	chr7:44189362C>A	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Estados Unidos	6	227	G227del	p.Gly227Hisfs*47	c.678_679+2del	NA	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
España	6	227	G227S	p.Gly227Ser	c.679G>A	chr7:44189359C>T	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	6	227	G227R	p.Gly227Arg	c.679G>C	chr7:44189359C>G	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	228	T228A	p.Thr228Ala	c.682A>G	chr7:44187430T>C	(Mantovani et al., 2003)
Inglaterra	7	228	T228K	p.Thr228Lys	c.683C>A	chr7:44187429G>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	228	T228R	p.Thr228Arg	c.683C>G	chr7:44187429G>C	(Mantovani et al., 2003)
Inglaterra	7	229	G229D	p.Gly229Asp	c.686G>A	chr7:44187426C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	229	G229V	p.Gly229Val	c.686G>T	chr7:44187426C>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	7	230	C230Y	p.Cys230Tyr	c.689G>A	chr7:44187423C>T	(Alkorta-Aranburu et al., 2014)
Italia	7	231	N231fsdelA	p.Asn231fsdelA			(Massa et al., 2001)
Noruega	7	231	N231S	p.Asn231Ser	c.692A>G	chr7:44187420T>C	(Sagen et al., 2008)
Inglaterra	7	233	C233S	p.Cys233Ser	c.698G>C	chr7:44187414C>G	(Osbak et al., 2009)
España	7	233	C233R	p.Cys233Arg	c.697T>C	chr7:44187415A>G	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	7	234	Y234C	p.Tyr234His	c.700T>C	chr7:44187412A>G	(Osbak et al., 2009)
España	7	234	Y234X	p.Tyr234Term	c.702C>A	chr7:44187410G>T	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	7	235	M235R	p.Met235Arg	c.704T>G	chr7:44187408A>C	(Osbak et al., 2009)
España	7	235	M235V	p.Met235Val	c.703A>G	chr7:44187409T>C	(García-Herrero et al., 2012)
Inglaterra	7	236	E236K	p.Glu236Lys	c.706G>A	chr7:44187406C>T	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Japón	7	236	E236A	p.Glu236Ala	c.707A>C	chr7:44187405T>G	(Kawakita et al., 2014)
España	7	238			c.713delT	chr7:44187399_44187399delA	(Barrio et al., 2002)
Inglaterra	7	239	Q239X	p.Gln239Term	c.715C>T	chr7:44187397G>A	(Osbak et al., 2009)
China	7	239	Q239R	p.Gln239Arg	c.716A>G	chr7:44187396T>C	(Ng et al., 2001)
Italia	7	240	N240D	p.Asn240Asp	c.718A>G	chr7:44187394T>C	(Costantini et al., 2015)
Inglaterra	7	240	N240T	p.Asn340Thr	c.719A>C	chr7:44187393T>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	240	N240I	p.Asn240Ile	c.719A>T	chr7:44187393T>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	241	V241A	p,Val241Ala	c.722T>C	chr7:44187390A>G	(Osbak et al., 2009)
Polonia	7	243	L243P	p.Leu243Pro	c.728T>C	chr7:44187384A>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
República Checa	7	244	V244del	p.Val244fs	c.729delG	chr7:44187383_44187383delC	(Bazalová et al., 2010)
Inglaterra	7	244	V244G	p.Val244Gly	c.731T>G	chr7:44187381A>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	244	V244E	p.Val244Glu	c.731T>A	chr7:44187381A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	246	G246R	p.Gly246arg	c.736G>A	chr7:44187376C>T	(Osbak et al., 2009)
Polonia	7	246	G246V	p.Gly246Val	c.737G>T	chr7:44187375C>A	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
España	7	246	G246E	p.Gly246Glu	c.737G>A	chr7:44187375C>T	(Garin et al., 2008)
Francia	7	248	E248X	p.Glu248Term	c.742G>T	chr7:44187370C>A	(Velho et al., 1997)
Inglaterra	7	249	G249S	p.Gly249Ser	c.745G>A	chr7:44187367C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	249	G249A	p.Gly249Ala	c.746G>C	chr7:44187366C>G	(Osbak et al., 2009)
Polonia	7	249	G249R	p.Gly249Arg	c.745G>C	chr7:44187367C>G	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Estados Unidos	7	251	M251R	p.Met251Arg	c.752T>G	chr7:44187360A>C	(Carmody et al., 2016)
Italia	7	251	M251I	p.Met251Ile	c.753G>A	chr7:44187359C>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	7	251	M251K	p.Met251Lys	c.752T>A	chr7:44187360A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	251	M251T	p.Met251Thr	c.752T>C	chr7:44187360A>G	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Turquia	7	252	C252S	p.Cys252Ser	c.755G>C	chr7:44187357C>G	(Anık et al., 2015)
España	7	252	C252Y	p.Cys252Tyr	c.755G>A	chr7:44187357C>T	(Barrio et al., 2002)
España	7	252	C252G	p.Cys252Gly	c.754T>G	chr7:44187358A>C	(Estalella et al., 2007)
Estados Unidos	7	252	C252W	p.Cys252Trp	c.756C>G	chr7:44187356G>C	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Inglaterra	7	253	V253A	p.Val253Ala	c.758T>C	chr7:44187354A>G	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	253	V253F	p.Val253Phe	c.757G>T	chr7:44187355C>A	(Costantini et al., 2015)
Brasil	7	253	V253L	p.Val253Leu	c.757G>C	chr7:44187355C>G	(Weinert, Silveiro, Giuffrida, Cunha, Bulcão, et al., 2014)
Polonia	7	254	N254S	p.Asn254Ser	c.761A>G	chr7:44187351T>C	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Inglaterra	7	254	N254H	p.Asn254His	c.760A>C	chr7:44187352T>G	(Osbak et al., 2009)
Polonia	7	255	T255N	p.Thr255Asn	c.764C>A	chr7:44187348G>T	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Inglaterra	7	255	T255S	p.Thr255Ser	c.764C>G	chr7:44187348G>C	(Osbak et al., 2009)
España	7	255	T255A	p.Thr255Ala	c.763A>G	chr7:44187349T>C	(Estalella et al., 2007)
España	7	256	E256D	p.Glu256Asp	c.768G>C	chr7:44187344C>G	(Garin et al., 2008)
Estados Unidos	7	256	E256K	p.Glu256Lys	c.766G>A	chr7:44187348G>T	(Gidh-Jain et al., 1993)
Inglaterra	7	256	E256X	p.Glu256Term	c.766G>T	chr7:44187346C>A	(Osbak et al., 2009)
España	7	257	W257ins	p.Trp257LeufsX18	c.769-770insT	chr7:44187342_44187343insA	(Garin et al., 2008)
Italia	7	258	G258C	p.Gly258Cys	c.772G>T	chr7:44187340C>A	(Mantovani et al., 2003)
Inglaterra	7	258	G258S	p.Gly258Ser	c.772G>A	chr7:44187340C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	259	A259V	p.Ala259Val	c.776C>T	chr7:44187336G>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	259	A259T	p.Ala259Thr	c.775G>A	chr7:44187337C>T	(Hattersley, 1998)
Alemania	7	261	G261E	p.Gly261Glu	c.782G>A	chr7:44187330C>T	(Hager et al., 1994)
Canadá	7	263	S263P	p.Ser263Pro	c.787T>C	chr7:44187325A>G	(Cao et al., 2002)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Italia	7	264	G264S	p.Gly264Ser	c.790G>A	chr7:44187322C>T	(Massa et al., 2001)
Estados Unidos	7	265	E265K	p.Glu265Lys	c.793G>A	chr7:44187319C>T	(Galán et al., 2006)
Inglaterra	7	266	L266V	p.Leu266Val	c.796C>G	chr7:44187316G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	266	L266Q	p.Leu266Gln	c.797T>A	chr7:44187315A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	268	E268K	p.Glu268Lys	c.802G>A	chr7:44187310C>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	271	L271del22	p.Leu271del22			(Massa et al., 2001)
Italia	7	272	E272del	p.Glu272Argfs*15	c.814_835del	chr7:44187279_44187296delinsA	(Costantini et al., 2015)
Israel	7	274	D274H	p.Asp274His	c.820G>C	chr7:44187292C>G	(Gozlan et al., 2012)
Inglaterra	7	274	D274E	p.Asp274Glu	c.822C>A	chr7:44187290G>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	274	D274G	p.Asp274Gly	c.821A>G	chr7:44187291T>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	7	275	R275C	p.Arg275Cys	c.823C>T	chr7:44187289G>A	(Flannick et al., 2013)
Estados Unidos	7	275	R275L	p.Arg275Leu	c.824G>T	chr7:44187288C>A	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	7	275	R275C	p.Arg275Cys	c.824C>T	chr7:44187288C>A	(Guazzarotti et al., 2001)
República Checa	7	277	V277R	p.Val277Arg	c.829_830delinsAG	chr7:44187282_44187283insCT	(Pruhova et al., 2010)
Eslovaquia	7	277	V277R	p.Val277Arg	c.829_830GT>AG	chr7:44187282_44187283insCT	(Stanik et al., 2014)
Inglaterra	7	278	D278E	p.Asp278Glu	c.834C>G	chr7:44187278G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	279	E279G	p.Glu279Gly	c.836A>G	chr7:44187276T>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	7	279	E279Q	p.Glu279Gln	c.835G>C	chr7:44187277C>G	(Gidh-Jain et al., 1993)
Japón	7	279	E279del	p.Glu279Efs*49	c.835_836del	chr7:44187277_44187277delC	(Kawakita et al., 2014)
Estados Unidos	7	281	S281P	p.Ser281Pro	c.841T>C	chr7:44187271A>G	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	7	281	S281F	p.Ser281Phe	c.842C>T	chr7:44187270G>A	(Massa et al., 2001)
Polonia	7	282	A282del	p.Ala282fs			(Borowiec, Fendler, et al., 2012)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Estados Unidos	7	283	N283del	p.Asn283Thrfs*11	c.848del	chr7:44187264_44187264delT	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Polonia	7	284	P284del	p.Pro284fs			(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Inglaterra	7	286	Q286X	p.Gln286Term	c.856C>T	chr7:44187256G>A	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	7	287	Q287K	p.Gln287Lys	c.859C>A	chr7:44187253G>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	287	Q287L	p.Gln287Leu	c.860A>T	chr7:44187252T>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	289	Y289C	p.Tyr289Cys	c.866A>G	chr7:44186215T>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	289	Y289N	p.Tyr289Asn	c.865T>A	chr7:44186216A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	7	290	E290D	p.Glu290Asp	c.870G>T	chr7:44186211C>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	290	E290X	p.Glu290Term	c.868G>T	chr7:44186213C>A	(Tinto et al., 2008)
Inglaterra	7	291	K291E	p.Lys291Glu	c.871A>G	chr7:44186210T>C	(Osbak et al., 2009)
Italia	7	291	K291T	p.Lys291Thr	c.872A>C	chr7:44186209T>G	(Costantini et al., 2015)
Polonia	7	292	L292P	p.Leu292Pro	c.875T>C	chr7:44186206A>G	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Estonia	8	293	I293T	p.Ile293Thr	c.878T>C	chr7:44186203A>G	(Pulst et al., 2012)
Inglaterra	8	295	G295del		c.885delG	chr7:44186196_44186196delG	(Thomson et al., 2003)
Estados Unidos	8	295	G295R	p.Gly295Arg	c.883G>C	chr7:44186198C>G	(Flannick et al., 2013)
Inglaterra	8	295	G295S	p.Gly295Ser	c.883G>A	chr7:44186198C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	297	Y297H	p.Tyr297His	c.889T>C	chr7:44186192A>G	(Osbak et al., 2009)
Alemania	8	297	Y297X	p.Tyr297Term	c.891C>A	chr7:44186190G>T	(Toaima et al., 2005)
España	8	298	M298K	p.Met298Lys	c.893T>A	chr7:44186188A>T	(Barrio et al., 2002)
Inglaterra	8	298	M298T	p.Met298Thr	c.893T>C	chr7:44186188A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	298	M298V	p.Met298Val	c.892A>G	chr7:44186189T>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	8	298	M298I	p.Met298Ile	c.894G>C	chr7:44186187C>G	(Yellapu et al., 2015)
Estados Unidos	8	299	G299G	p.Gly299Gly	c.897C>A	chr7:44186184G>T	(Yellapu et al., 2015)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	8	299	G299V	p.Gly299Val	c.896G>T	chr7:44186185C>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	299	G299D	p.Gly299Asp	c.896G>A	chr7:44186185C>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	8	300	E300A	p.Glu300Ala	c.899A>C	chr7:44186182T>G	(Yellapu et al., 2015)
Japón	8	300	E300X	p.Glu300Term	c.898G>T	chr7:44186183C>A	(Kawakita et al., 2014)
Estados Unidos	8	301	L301M	p.Leu301Met	c.901C>A	chr7:44186180G>T	(Yellapu et al., 2015)
Polonia	8	302	V302L	p.Val302Leu	c.904G>C	chr7:44186177C>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Inglaterra	8	302	V302M	p.Val302Met	c.904G>A	chr7:44186177C>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	8	303	R303Q	p.Arg303Gln	c.908G>A	chr7:44186173C>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Suecia	8	303	R303W	p.Arg303Trp	c.907C>T	chr7:44186177C>A	(Weng et al., 2002)
Inglaterra	8	306	L306R	p.Leu306Arg	c.917T>G	chr7:44186164A>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	8	307	L307F	p.Leu307Phe	c.919C>T	chr7:44186162G>A	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Estados Unidos	8	308	R308K	p.Arg308Lys	c.923G>A	chr7:44186158C>T	(Yellapu et al., 2015)
España	8	308	R308W	p.Arg308Trp	c.922A>T	chr7:44186159T>A	(García-Herrero et al., 2012)
Inglaterra	8	309	L309H	p.Leu309His	c.926T>A	chr7:44186155A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	310	V310del		c.928_929delGT	chr7:44186152_44186152delA	(Thomson et al., 2003)
España	8	314	L314del		c.940delC	chr7:44186141_44186141delG	(Estalella et al., 2007)
España	8	314	L314P	p.Leu314Pro	c.941T>C	chr7:44186140A>G	(Garin et al., 2008)
Polonia	8	315	L315Q	p.Leu315Gln			(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Estados Unidos	8	317	H317Q	p.His317Gln	c.951C>G	chr7:44186130G>C	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Inglaterra	8	319	E319Q	p.Glu319Gln	c.955G>C	chr7:44186126C>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	319	E319X	p.Glu319Term	c.955G>T	chr7:44186126C>A	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Estados Unidos	8	326	T326T	p.Thr326Thr	c.978A>T	chr7:44186103T>A	(Yellapu et al., 2015)
Tailandia	8	327	R327H	p.Arg327His	c.980G>A	chr7:44186101C>T	(Plengvidhya et al., 2009)
Estados Unidos	8	330	F330V	p.Phe330Val	c.988T>G	chr7:44186093A>C	(Flannick et al., 2013)
Alemania	8	330	F330S	p.Phe330Ser	c.989T>C	chr7:44186092A>G	(Bonfig et al., 2011)
Inglaterra	8	334	F334del		c.1000_1018delTTCGTGTCGCAGGTGGAGA	chr7:44186064_44186080delCTCCACCTGCGACACGA	(Thomson et al., 2003)
Estados Unidos	8	335	V335del	p.Val335Cysfs*18	c.1003del	chr7:44186078_44186078delC	(Alkorta-Aranburu et al., 2014)
Estados Unidos	8	335	V335del	p.Val335fsdelG	c.1003delG	chr7:44186078_44186078delC	(Pihoker et al., 2013)
Francia	8	336	S336L	p.Ser336Leu	c.1007C>T	chr7:44186074G>A	(Velho et al., 1997)
Inglaterra	8	336	S336W	p.Ser336Trp	c.1007C>G	chr7:44186074G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	336	S336X	p.Ser336Term	c.1007C>A	chr7:44186074G>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	8	337	Q337P	p.Gln337Pro	c.1010A>C	chr7:44186071T>G	(Osbak et al., 2009)
España	8	337	Q337X	p.Gln337Term	c.1009C>T	chr7:44186072G>A	(Garin et al., 2008)
Turquia	8	338	V338M	p.Val338Met	c.1012G>A	chr7:44186069C>T	(Anık et al., 2015)
Polonia	8	338	Q338P	p.Gln338Pro			(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Noruega	8	339	E339G	p.Glu339Gly	c.1016A>G	chr7:44186065T>C	(Sagen et al., 2008)
Inglaterra	8	340	S340I	p.Ser340Ile	c.1019G>T	chr7:44186062C>A	(Osbak et al., 2009)
Brasil	8	340	S340T	p.Ser340Thr	c.1019G>C	chr7:44186062C>G	(Furuzawa et al., 2008)
Estados Unidos	9	342	T342R	p.Thr342Arg	c.1025C>G	chr7:44185324G>C	(Flannick et al., 2013)
Inglaterra	9	342	T342P	p.Thr342Pro	c.1024A>C	chr7:44185325T>G	(Thomson et al., 2003)
Polonia	9	348	I348N	p.Ile348Asn	c.1043T>A	chr7:44185306A>T	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Japón	9	352	L352R	p.Leu352Arg	c.1055T>G	chr7:44185294A>C	(Kawakita et al., 2014)
Inglaterra	9	356	G356V	p.Gly356Val	c.1067G>T	chr7:44185282C>A	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

España	9	358	R358X	p.Arg358Term	c.1072C>T	chr7:44185277G>A	(Costa et al., 2000)
España	9	359	P359L	p.Pro359Leu	c.1076C>T	chr7:44185273G>A	(Garin et al., 2008)
Francia	9	360	S360X	p.Ser360Term	c.1079C>A	chr7:44185270G>T	(Velho et al., 1997)
Estados Unidos	9	362		p.Thr362Hisfs*97	c.1082dupC	NA	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Inglaterra	9	363	D363N	p.Asp363Asn	c.1087G>A	chr7:44185262C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	363	D363V	p.Asp363Val	c.1088A>T	chr7:44185261T>A	(Osbak et al., 2009)
Alemania	9	364	C364X	p.Cys364Term	c.1092C>A	chr7:44185257G>T	(Knebel et al., 2004)
Brasil	9	365	D365N	p.Asp365Asn	c.1093G>A	chr7:44185256C>T	(Weinert, Silveiro, Giuffrida, Cunha, Bulcão, et al., 2014)
Francia	9	367	V367M	p.Val367Met	c.1099G>A	chr7:44185250C>T	(Velho et al., 1997)
España	9	369	R369P	p.Arg369Pro	c.1106G>C	chr7:44185243C>G	(Barrio et al., 2002)
Inglaterra	9	371	C371R	p.Cys371Arg	c.1111T>C	chr7:44185238A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	371	C371Y	p.Cys371Tyr	c.1112G>A	chr7:44185237C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	371	C371F	p.Cys371Phe	c.1112G>T	chr7:44185237C>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	371	C371W	p.Cys371Trp	c.1113C>G	chr7:44185236G>C	(Osbak et al., 2009)
Italia	9	372	E372X	p.Glu372Term	c.1114G>T	chr7:44185235C>A	(Delvecchio et al., 2013)
Inglaterra	9	373	S373N	p.Ser373Asn	c.1118G>A	chr7:44185231C>T	(Osbak et al., 2009)
China	9	374	V374_A377del	p.Val374_Ala377del	c.1121_1132del12	chr7:44185218_44185227delGCGCGTAGAC	(X. Li et al., 2018)
Inglaterra	9	374	V374M	p.Val374Met	c.1120G>A	chr7:44185229C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	374	V374E	p.Val374Glu	c.1121T>A	chr7:44185228A>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	375	S375P	p.Ser375Pro	c.1123T>C	chr7:44185226A>G	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	377	R377del	p.Arg377_Ala379del	c.1130_1138del	chr7:44185212_44185218delCGCAGCG	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
España	9	377	R377H	p.Arg377His	c.1130G>A	chr7:44185219C>T	(Estalella et al., 2007)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	9	377	R377S	p.Arg377Ser	c.1129C>A	chr7:44185220G>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	377	R377L	p.Arg377Leu	c.1130G>T	chr7:44185219C>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	378	A378G	p.Ala378Gly	c.1133C>G	chr7:44185216G>C	(Osbak et al., 2009)
Polonia	9	378	A378P	p.Ala378Pro	c.1132G>C	chr7:44185217C>G	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Inglaterra	9	378	A378D	p.Ala378Asp	c.1133C>A	chr7:44185216G>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	379	A379A	p.Ala379Ala	c.1137G>T	chr7:44185212C>A	(Yellapu et al., 2015)
España	9	379	A379V	p.Ala379Val	c.1136C>T	chr7:44185213G>A	(Estalella et al., 2007)
Inglaterra	9	379	A379E	p.Ala379Glu	c.1136C>A	chr7:44185213G>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	379	A379S	p.Ala379Ser	c.1135G>T	chr7:44185214C>A	(Yellapu et al., 2015)
Inglaterra	9	380	H380P	p.His380Pro	c.1139A>C	chr7:44185210T>G	(Osbak et al., 2009)
Italia	9	380	H380Q	p.His380Gln	c.1140C>A	chr7:44185209G>T	(Guazzarotti et al., 2001)
Estados Unidos	9	380	H380N	p.His380Asn	c.1138C>A	chr7:44185211G>T	(Yellapu et al., 2015)
Estados Unidos	9	381	M381G	p.Met381Gly	c.1141_1142AT>GG	chr7:44185207_44185208insCC	(Yellapu et al., 2015)
Inglaterra	9	381	M381T	p.Met381Thr	c.1142T>C	chr7:44185207A>G	(Osbak et al., 2009)
Japón	9	382		p.Cys382_Ser383dup	c.1144-1149dup	NA	(Kawakita et al., 2014)
Inglaterra	9	382	C382Y	p.Cys382Tyr	c.1145G>A	chr7:44185204C>T	(Hattersley, 1998)
Inglaterra	9	382	C382R	p.Cys382Arg	c.1144T>C	chr7:44185205A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	382	C382G	p.Cys382Gly	c.1144T>G	chr7:44185205A>C	(Osbak et al., 2009)
Italia	9	383	S383del	p.Ser383fsdelC			(Massa et al., 2001)
Italia	9	383	S383X	p.Ser383Term	c.1148C>A	chr7:44185201G>T	(Mantovani et al., 2003)
Jordania	9	383	S383T	p.Ser383Thr	c.1147T>A	chr7:44185202A>T	(Al-Sheyab et al., 2009)
Inglaterra	9	384	A384T	p.Ala384Thr	c.1150G>A	chr7:44185199C>T	(Hattersley, 1998)
Inglaterra	9	384	A384E	p.Ala384Glu	c.1151C>A	chr7:44185198G>T	(Osbak et al., 2009)
Italia	9	384	A384V	p.Ala384Val	c.1151C>T	chr7:44185198G>A	(Costantini et al., 2015)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Estados Unidos	9	385	G385del	p.Gly385fsdelG	c.1155delG	chr7:44185194_44185194delC	(Pihoker et al., 2013)
Inglaterra	9	385	G385R	p.Gly385Arg	c.1153G>A	chr7:44185196C>T	(Osbak et al., 2009)
China	9	385	G385V	p.Gly385Val	c.1154G>T	chr7:44185195C>A	(Ng et al., 2001)
República Checa	9	385	G385W	p.Gly385Trp	c.1153G>T	chr7:44185196C>A	(Pruhova et al., 2010)
Inglaterra	9	386	L386V	p.Leu386Val	c.1156C>G	chr7:44185193G>C	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	387	A387E	p.Ala387Glu	c.1160C>A	chr7:44185189G>T	(Pihoker et al., 2013)
Inglaterra	9	387	A387T	p.Ala387Thr	c.1159G>A	chr7:44185190C>T	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	9	387	A387V	p.Ala387Val	c.1160C>T	chr7:44185189G>A	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	9	388	G388D	p.Gly388Asp	c.1163G>A	chr7:44185186C>T	(Osbak et al., 2009)
España	9	389	V389A	p.Val389Ala	c.1166T>C	chr7:44185183A>G	(Garin et al., 2008)
Inglaterra	9	389	V389D	p.Val389Asp	c.1166T>A	chr7:44185183A>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	391	N391K	p.Asn391Lys	c.1173C>A	chr7:44185176G>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
Italia	9	392	R392S	p.Arg392Ser	c.1174C>A	chr7:44185175G>T	(Tinto et al., 2008)
Estados Unidos	9	392	R392P	p.Arg392Pro	c.1175G>C	chr7:44185174C>G	(Flannick et al., 2013)
Estados Unidos	9	392	R392C	p.Arg392Cys	c.1174C>T	chr7:44185175G>A	(Hattersley, 1998)
Inglaterra	9	393	M393T	p.Met393Thr	c.1178T>C	chr7:44185171A>G	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	394	R394P	p.Arg394Pro	c.1181G>C	chr7:44185168C>G	(Yellapu et al., 2015)
Italia	9	395	E395-R403del	p.Glu395Arg403del			(Massa et al., 2001)
Estados Unidos	9	395	E395G	p.Glu395Gly	c.1184A>G	chr7:44185165T>C	(Yellapu et al., 2015)
Inglaterra	9	397	R397C	p.Arg397Cys	c.1189C>T	chr7:44185160G>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	397	R397S	p.Arg397Ser	c.1190C>A	chr7:44185159C>T	(Yellapu et al., 2015)
Alemania	9	399	E399X	p.Glu399Term	c.1195G>T	chr7:44185154C>A	(Toaima et al., 2005)
Estados Unidos	9	400	D400Y	p.Asp400Tyr	c.1198G>T	chr7:44185151C>A	(Yellapu et al., 2015)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Francia	9	401	V401del1	p.Val401del1			(Velho et al., 1997)
Estados Unidos	9	402	M402R	p.Met402Arg	c.1205_1206TG>GA	chr7:44185144A>C	(Yellapu et al., 2015)
Italia	9	404	I404S	p.Ile404Ser	c.1211T>G	chr7:44185138A>C	(Guazzarotti et al., 2001)
Inglaterra	9	405	T405I	p.Thr405Ile	c.1214C>T	chr7:44185135G>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	406	V406M	p.Val406Met	c.1216G>A	chr7:44185133C>T	(Osbak et al., 2009)
Polonia	9	406	V406A	p.Val406Ala	c.1217T>C	chr7:44185132A>G	(Borowiec, Fendler, et al., 2012)
Italia	9	407	G407S	p.Gly407Ser	c.1219G>A	chr7:44185130C>T	(Guazzarotti et al., 2001)
Inglaterra	9	407	G407D	p,Gly407Asp	c.1220G>A	chr7:44185129C>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	9	410	G410D	p.Gly410Asp	c.1229G>A	chr7:44185120C>T	(Sanyoura, Letourneau, Knight, et al., 2019)
España	9	411	S411F	p.Ser411Phe	c.1232C>T	chr7:44185117G>A	(Barrio et al., 2002)
República Checa	9	412	V412insT	p.Val412fs	c.1233_1238delCinsACCCCA	chr7:44185112_44185115delinsTGGGGT	(Pruhova et al., 2010)
Inglaterra	9	412	V412M	p.Val412Met	c.1234G>A	chr7:44185115C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	412	V412A	p.Val412Ala	c.1235T>C	chr7:44185114A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	413	Y413C	p.Tyr413Cys	c.1238A>G	chr7:44185111T>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	414	K414X	p.Lys414Term	c.1240A>T	chr7:44185109T>A	(Osbak et al., 2009)
Italia	9	415	L415V	p.Leu415Val	c.1243C>G	chr7:44185106G>C	(Massa et al., 2001)
España	9	416	H416P	p.His46Pro	c.1247A>C	chr7:44185102T>G	(Estalella et al., 2007)
España	9	416	H416R	p.His416Arg	c.1247A>G	chr7:44185102T>C	(García-Herrero et al., 2007)
Inglaterra	9	416	H416D	p.His416Asp	c.1246C>G	chr7:44185103G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	9	419	F419V	p.Phe419Val	c.1255T>G	chr7:44184878A>C	(Osbak et al., 2009)
España	9	420	K420E	p.Lys420Glu	c.1258A>G	chr7:44184875T>C	(Estalella et al., 2007)
Estados Unidos	9	422	R422L	p.Arg422Leu	c.1265G>T	chr7:44184868C>A	(Pihoker et al., 2013)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	9	423	F423Y	p.Phe423Tyr	c.1268T>A	chr7:44184865A>T	(Osbak et al., 2009)
Polonia	9	428	R428P	p.Arg428Pro	c.1283G>C	chr7:44184850C>G	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Italia	9	432	P432Xfs				(Cappelli et al., 2009)
Italia	9	433	S433del	p.Ser433_Ile436del	c.1298_1309del12	chr7:44184825_44184834delGATCTCGCAG	(Mantovani et al., 2003)m
Inglaterra	10	434	C434W	p.Cys434Trp	c.1302C>G	chr7:44184831G>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	436	I436F	p.Ile436Phe	c.1306A>T	chr7:44184827T>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	440	E440X	p.Glu440Term	c.1318G>T	chr7:44184815C>A	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	10	440	E440G	p.Glu440Gly	c.1319A>G	chr7:44184814T>C	(Barbetti et al., 2009)
Italia	10	441	S441W	p.Ser441Trp	c.1322C>G	chr7:44184811G>C	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	10	441	S441X	p.Ser441Term	c.1322C>A	chr7:44184811G>T	(Osbak et al., 2009)
Estados Unidos	10	442	E442K	p.Glu442Lys	c.1324G>A	chr7:44184809C>T	(Barbetti et al., 2009)
República Checa	10	442	E442X	p.Glu442Term	c.1324G>T	chr7:44184809C>A	(Pruhova et al., 2010)
Inglaterra	10	445	S445fsdel11		c.1335_1345delTGGCCGGGGCG	chr7:44184789_44184797delGCCCCGGCC	(Thomson et al., 2003)
Inglaterra	10	445	S445C	p.Ser445Cys	c.1333A>T	chr7:44184800T>A	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	446	G446R	p.Gly446Arg	c.1336G>C	chr7:44184797C>G	(Thomson et al., 2003)
Japón	10	447	G447del	p.Gly447Gfs*6	c.1340_1368del	chr7:44184766_44184792delGCCACCGCCGAGACCAGGGCCGCGCCC	(Kawakita et al., 2014)
Inglaterra	10	447	R447Q	p.Arg447Gln	c.1340G>A	chr7:44184793C>T	(Thomson et al., 2003)
Chile	10	448	G448D	p.Gly448Asp	c.1343G>A	chr7:44184790C>T	(Estica et al., 2018)
Inglaterra	10	449	A449T	p.Ala449Thr	c.1345G>A	chr7:44184788C>T	(Osbak et al., 2009)
Polonia	10	450	A450V	p.Ala450Val	c.1349C>T	chr7:44184784G>A	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Inglaterra	10	450	A450T	p.Ala450Thr	c.1348G>A	chr7:44184785C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	450	A450D	p.Ala450Asp	c.1349C>A	chr7:44184784G>T	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la tabla 3.

Inglaterra	10	453	S453W	p.Ser453Trp	c.1358C>G	chr7:44184775G>C	(Osbak et al., 2009)
Italia	10	453	S453X	p.Ser453Term	c.1358C>A	chr7:44184775G>T	(Massa et al., 2001)
Inglaterra	10	453	S453L	p.Ser453Leu	c.1358C>T	chr7:44184775G>A	(Thomson et al., 2003)
Polonia	10	454	A454T	p.Ala454Thr	c.1360G>A	chr7:44184773C>T	(Borowiec, Antosik, et al., 2012)
Inglaterra	10	454	A454V	p.Ala454Val	c.1361C>T	chr7:44184772G>A	(Thomson et al., 2003)
Brasil	10	457	C457W	p.Cys457Trp	c.1371T>G	chr7:44184762A>C	(Furuzawa et al., 2008)
Inglaterra	10	462	M462I	p.Met462Ile	c.1386G>T	chr7:44184747C>A	(Osbak et al., 2009)
España	10	464	G464del	p.Gly464AlafsX150	c.1391delG	chr7:44184742_44184742delC	(Garin et al., 2008)
Inglaterra	10	464	G464D	p.Gly464Asp	c.1391G>A	chr7:44184742C>T	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	465	Q465R	p.Gln465Arg	c.1394A>G	chr7:44184739T>C	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	466	X466R	p.Term466Arg	c.1396T>C	chr7:44184737A>G	(Osbak et al., 2009)
Inglaterra	10	466	X466L	p.Term466Leu	c.1397G>T	chr7:44184736C>A	(Osbak et al., 2009)

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

ANEXO 4: RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS PROGRAMAS BIOINFORMÁTICOS Y CLASIFICACIÓN SEGÚN EL COLEGIO AMERICANO DE GENÓMICA MÉDICA

Tabla 5. Resultados de los programas bioinformáticos y clasificación de las variantes

Nomenclatura de la variante	Nomenclatura de DNA codificante	PolyPhen2	PROVEAN	MutationTaster	SIFT	FATHMM	Tipo de Mutación	Clasificación del ACMG
M1I	c.3G>A	Benign	Neutral	Polymorphism	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Benigna
E9delG		NA	Neutral	NA	NA	NA	Deletion	Benigna
K13X	c.37A>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K13N	c.39G>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K15M	c.44A>T	Possibly Damaging	Neutral	Polymorphism	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V16E	c.47T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E17X	c.49G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G17SfsX161	c.45G>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I19N	c.56T>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

L20P	c.59T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F23V	c.67T>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q24X	c.69G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q26X	c.76C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G28K	c.82G>A	NA	NA	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V33A	c.98T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V33E	c.98T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R36W	c.106C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R36Q	c.107G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M37P	c.109-131del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
M37R	c.110T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M41T	c.122T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R43S	c.127C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R43G	c.127C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R43C	c.127C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

R43P	c.128G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G44fsdelG	c.131delG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
G44C	c.130G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G44S	c.130G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R46S		Benign	Neutral	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Benigna
T49N	c.146C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T49I	c.146C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H50del	c.148del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
H50del	c.148_153del5	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
H50L	c.149A>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H50Y	c.148C>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H50R	c.149A>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E52X	c.154G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A53V	c.159C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A53S	c.157G>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

M57del	c.169_170delATinsG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
M57T	c.170T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M57R	c.170T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M57I	c.171G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
P59L	c.176C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T60I	c.179C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y61X	c.183C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
Y61S	c.182C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
G68D	c.203G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
S69X	c.206C>G	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E70D	c.210A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V71I	c.211G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
G72R	c.214G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G72E	c.215G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
D73G	c.218A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

S76F	c.227C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S76Y	c.227C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S76C	c.227C>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L77P	c.230T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L77R	c.230T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D78G	c.233A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D78H	c.232G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D78E	c.234C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G80D	c.239G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G80A	c.239G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G81D	c.242G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G81S	c.241G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T82T	c.246T>C	NA	Neutral	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	Benigna
T82I	c.245C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V86A	c.257T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

E93del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
T99del	c.295del	NA	NA	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V101M	c.301G>A	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T103N	c.308C>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T103I	c.308C>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
Q106del	c.317_333del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
Q106delinsL	c.317_319delAGA	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
Q106P	c.317A>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q106X	c.316C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y108C	c.323A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y108H	c.322T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y108X	c.324C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I110T	c.329T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
P111L	c.332C>T	Possibly Damaging	Deleterious	NA	NA	NA	Silence	Patogénica
E112K	c.334G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

M115Ifs	c.344dup	NA	NA	NA	NA	NA	Duplication	Patogénica
M115I		Probably Damaging	Neutral	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
T116P	c.346A>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T118I	c.353C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A119D	c.356C>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L122V	c.364C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L122F	c.364C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L122I	c.364C>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
F123L	c.369C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	Patogénica
D124N	c.370G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D124H	c.370G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y128C	c.374A>G	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y125del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
S127P	c.379T>C	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
E128X	c.382G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

C129R	c.385T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C129Y	c.386G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C129F	c.386G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I130T	c.389T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I130N	c.389T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D132N	c.394G>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L134P	c.401T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H137D	c.409C>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
H137R	c.410A>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
Q138X	c.412C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q138P	c.413A>C	Benign	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
H141del	c.423delC	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
H141P	c.422A>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
L144P	c.431_432delTGinsCT	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Deletion	Patogénica
L146P	c.437T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

F148I	c.442T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T149P	c.445A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F150del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
F150S	c.449T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S151del	c.451delTCC	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
F152S	c.455T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F152I	c.454T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
P153H	c.458C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H156D	c.466C>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H156Y	c.466C>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E157K	c.469G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
E158X		NA	NA	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
I159del	c.477delC	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
I159N	c.476T>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D160N	c.478G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D160E	c.480T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

K161N	c.483G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G162D	c.485G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G162S	c.484G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L164F	c.490C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L165V	c.493C>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
L165I	c.493>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
	c.483InserTAA	NA	NA	Disease causing	NA	NA	Insertion	Patogénica
W167R	c.499T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T168I	c.503C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T168N	c.503C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T168A	c.502A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T168P	c.502A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K169N	c.507G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G170D	c.509G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G170S	c.508G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

F171L	c.511T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F171I	c.511T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F171C	c.512T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F171V	c.511T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
A173S	c.517G>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S174L	c.521C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G175E	c.524G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G175V	c.524G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G175R	c.523G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A176T	c.526G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G178W	c.532G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G178R	c.532G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G178V	c.533G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N180del	c.540delT	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
N180H	c.538A>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

N180S	c.539A>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N180K	c.540T>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V181A	c.542T>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V182L	c.544G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V182G	c.545T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L185R	c.554T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L185P	c.554T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing automatic	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R186G	c.556G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	Patogénica
D187Y	c.559G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A188T	c.562G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A188P	c.562G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing automatic	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I189T	c.566T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K190fsX		NA	NA	NA	NA	NA	Frameshift	Patogénica
R191Q	c.572G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

R191L	c.572G>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R192S	c.576A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R192X	c.574A>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R192K	c.575G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
G193W	c.577G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G193R	c.577G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
M197K	c.590T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D198V	c.592A>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V199L	c.595G>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V200L	c.598G>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
A201S	c.601G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M202T	c.605T>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D205H	c.613G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D205N	c.613G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T206R	c.617C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

T206A	c.616A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T206M	c.617C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T206K	c.617C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T206P	c.616A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V207E	c.620T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V207L	c.619G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
A208V	c.622C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A208P	c.622G>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T209M	c.626C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T209R	c.626C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T209K	c.626C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
	c.630_632dup	NA	NA	NA	NA	NA	Duplication	Probablemente Patogénica
M210V	c.628A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M210I	c.630G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M210T	c.629T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

I211N	c.632T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S212del	c.635_637del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
S212fs		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Frameshift	Patogénica
S212P	c.634T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S212F	c.635C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C213Y	c.638G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C213R	c.637T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y214D	c.640T>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y215Y	c.645C>T	NA	Neutral	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
D217N	c.649G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D217E	c.651C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C220C	c.660C>T	NA	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
C220R	c.658T>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G223S	c.667G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G223R	c.667G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

G223V	c.668G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M224R	c.671T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M224T	c.670T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I225M	c.675C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Benigno	Single Base Exchange	De significado Incierto
V226del	c.678_681delGGGT	NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
V226fsdelTinsAA		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
V226E	c.677T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V226M	c.676G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V226L	c.676G>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
G227del	c.678_679+2del	NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
G227S	c.679G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G227R	c.679G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T228A	c.682A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T228K	c.683C>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T228R	c.683C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

G229D	c.686G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G229V	c.686G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C230Y	c.689G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
N231fsdelA		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
N231S	c.692A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C233S	c.698G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C233R	c.697T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y234C	c.700T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y234X	c.702C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M235R	c.704T>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M235V	c.703A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
E236K	c.706G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E236A	c.707A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
	c.713delT	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
Q239X	c.715C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

Q239R	c.716A>G	Benign	Neutral	Polymorphism	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
N240D	c.718A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N240T	c.719A>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N240I	c.719A>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V241A	c.722T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L243P	c.728T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V244del	c.729delG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V244G	c.731T>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V244E	c.731T>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G246R	c.736G>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
G246V	c.737G>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G246E	c.737G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E248X	c.742G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G249S	c.745G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G249A	c.746G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

G249R	c.745G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
M251R	c.752T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M251I	c.753G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M251K	c.752T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M251T	c.752T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C252S	c.755G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C252Y	c.755G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C252G	c.754T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C252W	c.756C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V253A	c.758T>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V253F	c.757G>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V253L	c.757G>C	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N254S	c.761A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
N254H	c.760A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

T255N	c.764C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T255S	c.764C>G	Benign	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T255A	c.763A>G	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E256D	c.768G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E256K	c.766G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E256X	c.766G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
W257ins	c.769-770insT	NA	NA	Disease causing	NA	NA	Insertion	Patogénica
G258C	c.772G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G258S	c.772G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A259V	c.776C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A259T	c.775G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G261E	c.782G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S263P	c.787T>C	Benign	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G264S	c.790G>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E265K	c.793G>A	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

L266V	c.796C>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L266Q	c.797T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E268K	c.802G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L271del22		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
E272del	c.814_835del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
D274H	c.820G>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D274E	c.822C>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D274G	c.821A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R275C	c.823C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R275L	c.824G>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R275C	c.824C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V277R	c.829_830delinsAG	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Insertion	Patogénica
V277R	c.829_830GT>AG	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Insertion	Patogénica
D278E	c.834C>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E279G	c.836A>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

E279Q	c.835G>C	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E279del	c.835_836del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
S281P	c.841T>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S281F	c.842C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A282del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
N283del	c.848del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
P284del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
Q286X	c.856C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q287K	c.859C>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q287L	c.860A>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y289C	c.866A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y289N	c.865T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E290D	c.870G>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E290X	c.868G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K291E	c.871A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

K291T	c.872A>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L292P	c.875T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I293T	c.878T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G295del	c.885delG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
G295R	c.883G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G295S	c.883G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y297H	c.889T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y297X	c.891C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M298K	c.893T>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
M298T	c.893T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M298V	c.892A>G	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M298I	c.894G>C	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G299G	c.897C>A	NA	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Probablemente Benigna
G299V	c.896G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

G299D	c.896G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
E300A	c.899A>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E300X	c.898G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L301M	c.901C>A	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V302L	c.904G>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V302M	c.904G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R303Q	c.908G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R303W	c.907C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L306R	c.917T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L307F	c.919C>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
R308K	c.923G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Benigna
R308W	c.922A>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
L309H	c.926T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V310del	c.928_929delGT	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

L314del	c.940delC	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
L314P	c.941T>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L315Q		Probably Damaging	Deleterious	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
H317Q	c.951C>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	De significado Incierto
E319Q	c.955G>C	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	De significado Incierto
E319X	c.955G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T326T	c.978A>T	NA	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Patogénica
R327H	c.980G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
F330V	c.988T>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F330S	c.989T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F334del	c.1000_1018delTTCGTGTCGCAGGTGGAGA	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V335del	c.1003del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V335del	c.1003delG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

S336L	c.1007C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S336W	c.1007C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S336X	c.1007C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q337P	c.1010A>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Q337X	c.1009C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V338M	c.1012G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
Q338P		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
E339G	c.1016A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S340I	c.1019G>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S340T	c.1019G>C	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Benigna
T342R	c.1025C>G	Benign	Neutral	Polymorphism	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Benigna
T342P	c.1024A>C	Benign	Neutral	Polymorphism	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Benigna
I348N	c.1043T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L352R	c.1055T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G356V	c.1067G>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

R358X	c.1072C>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
P359L	c.1076C>T	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S360X	c.1079C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Frameshift	Patogénica
	c.1082dupC	NA	NA	NA	NA	NA	Duplication	Patogénica
D363N	c.1087G>A	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D363V	c.1088A>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C364X	c.1092C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D365N	c.1093G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
V367M	c.1099G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R369P	c.1106G>C	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
C371R	c.1111T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C371Y	c.1112G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C371F	c.1112G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C371W	c.1113C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

E372X	c.1114G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S373N	c.1118G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
V374_A377del	c.1121_1132del12	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V374M	c.1120G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V374E	c.1121T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S375P	c.1123T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R377del	c.1130_1138del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Probablemente Patogénica
R377H	c.1130G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R377S	c.1129C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R377L	c.1130G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A378G	c.1133C>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A378P	c.1132G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A378D	c.1133C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A379A	c.1137G>T	NA	Neutral	Disease causing	Tolerated	Benigno	Single Base Exchange	Benigna
A379V	c.1136C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

A379E	c.1136C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A379S	c.1135G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H380P	c.1139A>C	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
H380Q	c.1140C>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	De significado Incierto
H380N	c.1138C>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
M381G	c.1141_1142AT >GG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Insertion	Patogénica
M381T	c.1142T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
	c.1144-1149dup	NA	NA	NA	NA	NA	Duplication	Patogénica
C382Y	c.1145G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C382R	c.1144T>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C382G	c.1144T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S383del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
S383X	c.1148C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S383T	c.1147T>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
A384T	c.1150G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

A384E	c.1151C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
A384V	c.1151C>T	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
G385del	c.1155delG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
G385R	c.1153G>A	NA	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G385V	c.1154G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G385W	c.1153G>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L386V	c.1156C>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
A387E	c.1160C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A387T	c.1159G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A387V	c.1160C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G388D	c.1163G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V389A	c.1166T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V389D	c.1166T>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
N391K	c.1173C>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R392S	c.1174C>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

R392P	c.1175G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R392C	c.1174C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
M393T	c.1178T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R394P	c.1181G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
E395-R403del		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
E395G	c.1184A>G	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
R397C	c.1189C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R397S	c.1190C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E399X	c.1195G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
D400Y	c.1198G>T	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V401del1		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Deletion	Patogénica
M402R	c.1205_1206TG>GA	NA	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I404S	c.1211T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
T405I	c.1214C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

V406M	c.1216G>A	Benign	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V406A	c.1217T>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G407S	c.1219G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G407D	c.1220G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G410D	c.1229G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S411F	c.1232C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V412insT	c.1233_1238delC insACCCCA	NA	NA	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
V412M	c.1234G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
V412A	c.1235T>C	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
Y413C	c.1238A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K414X	c.1240A>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
L415V	c.1243C>G	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H416P	c.1247A>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
H416R	c.1247A>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

H416D	c.1246C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F419V	c.1255T>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
K420E	c.1258A>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
R422L	c.1265G>T	Possibly Damaging	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
F423Y	c.1268T>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
R428P	c.1283G>C	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
P432Xfs		NA	Deleterious	NA	NA	NA	Frameshift	Patogénica
S433del	c.1298_1309del12	NA	Deleterious	Disease causing	NA	Deleterious	Deletion	Patogénica
C434W	c.1302C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
I436F	c.1306A>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
E440X	c.1318G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E440G	c.1319A>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica
S441W	c.1322C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S441X	c.1322C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
E442K	c.1324G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

E442X	c.1324G>T	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S445fsdel11	c.1335_1345del TGGCCGGGGCG	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
S445C	c.1333A>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G446R	c.1336G>C	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G447del	c.1340_1368del	NA	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Deletion	Patogénica
R447Q	c.1340G>A	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
G448D	c.1343G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A449T	c.1345G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A450V	c.1349C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A450T	c.1348G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A450D	c.1349C>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S453W	c.1358C>G	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S453X	c.1358C>A	NA	NA	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
S453L	c.1358C>T	Probably Damaging	Neutral	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Probablemente Patogénica

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín

Continuación de la Tabla 5.

A454T	c.1360G>A	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
A454V	c.1361C>T	Probably Damaging	Deleterious	Disease causing	Damaging	Deleterious	Single Base Exchange	Patogénica
C457W	c.1371T>G	Possibly Damaging	Deleterious	Disease causing	NA	NA	Single Base Exchange	Patogénica
M462I	c.1386G>T	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
G464del	c.1391delG	NA	Neutral	Polymorphism	NA	NA	Deletion	Patogénica
G464D	c.1391G>A	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
Q465R	c.1394A>G	Benign	Neutral	Disease causing	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
X466R	c.1396T>C	NA	NA	Polymorphism	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna
X466L	c.1397G>T	NA	NA	Polymorphism	Tolerated	Deleterious	Single Base Exchange	Benigna

Fuente: Investigación **Elaborado por:** Santiago Loachamín