



HALLAZGOS SECUNDARIOS EN LA SECUENCIACIÓN DEL EXOMA SEGÚN
LAS RECOMENDACIONES DEL COLEGIO AMERICANO DE GENÉTICA
MÉDICA Y GENÓMICA (ACMG) EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN
COLOMBIANA

Investigador Principal

Liliana Elizabeth Rodríguez Salgado, Odontóloga Especialista
lilianae.rodriguez@urosario.edu.co

Tutores Temáticos

Carlos Martín Restrepo Fernández, MD, PhD
Claudia Tamar Silva Aldana, BSc, MSc
Daniel Felipe Silgado Guzmán, MSc

Tutor Metodológico

José Bareño Silva MD, MSc.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2019



HALLAZGOS SECUNDARIOS EN LA SECUENCIACIÓN DEL EXOMA SEGÚN
LAS RECOMENDACIONES DEL COLEGIO AMERICANO DE GENÉTICA
MÉDICA Y GENÓMICA (ACMG) EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN
COLOMBIANA

Investigador Principal

Liliana Elizabeth Rodríguez Salgado, Odontóloga Especialista
liliana.e.rodriguez@urosario.edu.co

Tutores Temáticos

Carlos Martín Restrepo Fernández, MD, PhD
Claudia Tamar Silva Aldana, BSc, MSc
Daniel Felipe Silgado Guzmán, MSc

Tutor Metodológico

José Bareño Silva MD, MSc.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

Trabajo de investigación para optar al título de magíster en epidemiología

BOGOTÁ D.C.
2019

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“Las universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABLAS	10
LISTA DE ANEXOS	11
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	14
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 RECOMENDACIONES PARA REPORTE DE HALLAZGOS SECUNDARIOS EN EXOMA CLÍNICO Y SECUENCIACIÓN DEL GENOMA	16
2.2 SECUENCIACIÓN DEL EXOMA.....	18
2.3 DESÓRDENES GENÉTICOS	19
2.3.1 Desórdenes monogénicos.....	19
2.3.2 Desórdenes genéticos complejos.....	20
2.4 MUTACIONES HUMANAS (1, 11).....	21
2.4.1 Mutaciones del genoma	21
2.4.2 Mutaciones del cromosoma.....	22
2.4.2.1 Reordenamientos balanceados	22
2.4.2.2 Reordenamientos no balanceados	23

2.4.3 Mutaciones del gen	24
2.4.3.2 Mutaciones <i>frameshift</i>	26
2.4.3.3 Efecto de recombinación	27
2.5 GENES RECOMENDADOS POR EL ACMG	27
3. HIPÓTESIS.....	35
4. OBJETIVOS.....	36
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5. METODOLOGÍA	37
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	37
5.2 TIPO DE ESTUDIO	37
5.3 POBLACIÓN.....	37
5.3.1 Muestreo.....	37
5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	38
5.4.1 Diagrama de variables.....	38
5.4.2 Tabla de variables	38
5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	39
5.5.1 Fuentes de Información.....	39
5.5.2 Proceso de obtención de la información.....	39
5.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	40
5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	40
5.7.1 Técnicas de procesamiento.....	40
5.7.2 Análisis de los datos.....	42
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44

7. RESULTADOS.....	45
7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN	45
7.2 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES GENÓMICAS PARA INFORMAR..	45
7.3 PREVALENCIA DE HALLAZGOS SECUNDARIOS PARA INFORMAR	46
7.3.1 Prevalencia general.....	47
7.3.2 Prevalencia por gen.....	47
7.3.3 Prevalencia por características sociodemográficas.....	48
7.4 ASOCIACIÓN DE HALLAZGOS SECUNDARIOS CON LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	50
7.5 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS REALIZADOS EN OTRAS POBLACIONES	51
8. DISCUSIÓN	54
9. CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
ANEXOS	80
Anexo A. Autorización del Director científico del laboratorio	80
Anexo B. Algoritmo de selección de variantes.....	81
Anexo C. Variantes seleccionadas	82

RESUMEN

Antecedentes: El Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) publicó en el 2017 la segunda versión de las recomendaciones para reportar hallazgos secundarios, cuando a una persona se le ordena una prueba genética por otra indicación. Surgió el interés de determinar en una muestra de la población colombiana la prevalencia de hallazgos secundarios para los 59 genes asociados a 27 condiciones médicas que, por su gravedad, sí son diagnosticadas oportunamente pueden ser tratadas de forma adecuada.

Métodos: Se realizó un estudio transversal analítico mediante examen de 160 pacientes (exomas), entre la edad de 1 y 79 años, procedentes de diferentes regiones del país. Se realizó la anotación de los 59 genes con bases de datos públicas, se clasificaron variantes con los criterios establecidos en la guía emitida por el ACMG y la Asociación de Patología Molecular y, posteriormente, se determinaron cuales se deberían reportar.

Resultados: Se identificaron seis variantes en siete pacientes para los genes *BRCA2*, *COL3A1*, *LDLR*, *MYBPC3*, *PKP2* y *PMS2*, con una prevalencia del 4,4%. No se encontró asociación entre las variables sociodemográficas con los hallazgos secundarios para informar ($P > 0,05$). En estudios previos realizados se encontraron prevalencias que varían desde 0,59 al 21%.

Conclusión: Dada la prevalencia encontrada y el impacto clínico de las variantes genómicas en la salud, es importante la búsqueda activa de hallazgos secundarios para que el profesional tratante pueda, a su vez, realizar el asesoramiento y manejo oportuno y adecuado al paciente con su grupo familiar.

PALABRAS CLAVES: Secuenciación de exoma completo, hallazgos incidentales, clasificación, penetrancia, prevalencia

ABSTRACT

Background: In the year 2017, The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) published the second version of their secondary findings reporting recommendations, for cases in which a person receives a genetic test for another indication. We decided to determine, using a sample of the Colombian population, the prevalence of secondary findings for the 59 genes associated with 27 medical conditions that, due to their severity, if diagnosed opportunely, can be properly treated.

Methods: An analytical cross-sectional study was carried out by examining 160 patients (exomes), between the ages of 1 and 79 years, coming from different Colombian regions. Annotation of the 59 genes with public databases was performed, and variants were classified using the criteria established in the guide issued by the ACMG and the Association of Molecular Pathology and, subsequently, the ones to be reported were selected.

Results: Six variants in seven patients for genes *BRCA2*, *COL3A1*, *LDLR*, *MYBPC3*, *PKP2*, and *PMS2* were identified, with a prevalence of 4,4%. No association was found between the sociodemographic variables and the secondary findings ($P>0,05$). Previous studies have found prevalences ranging from 0,59 to 21%.

Conclusion: Given the prevalence found and the clinical impact of genomic variants on health, it is important to actively search for secondary findings so that the treating professional can, in turn, perform timely and relevant counseling and management of the patients and their family.

KEYWORDS: whole exome sequencing, incidental findings, classification, penetrance, prevalence

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Prevalencia de genes afectados por región de procedencia	49
Figura 2. Prevalencia de genes afectados por sexo y edad	49

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Genes y fenotipos asociados, recomendados para informar hallazgos secundarios en secuenciación clínica.....	17
Tabla 2. Características sociodemográficas	45
Tabla 3. Clasificación de las variantes.....	46
Tabla 4. Exclusión de datos por coincidencia del hallazgo con la indicación de la prueba.....	47
Tabla 5. Prevalencia de exomas y genes afectados con hallazgos secundarios para informar.....	48
Tabla 6. Relación de prevalencias	50
Tabla 7. Asociación entre la identificación de hallazgos secundarios y las características sociodemográficas	51
Tabla 8. Modelo regresión logística	51

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Autorización del Director científico del laboratorio.....	80
Anexo B. Algoritmo de selección de variantes.....	81
Anexo C. Variantes seleccionadas	82

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde que se publicó el borrador del proyecto del Genoma Humano en el 2003 (1), se ha acelerado el desarrollo de nuevas tecnologías de investigación y diagnóstico; lo que ha permitido reducir el costo y el acceso al secuenciación del ADN, avances que permiten el análisis simultáneo de muchos genes en una misma persona. Sin embargo, estos métodos no están exentos de hallazgos que generan dilemas éticos que incluso hoy tienen posturas controversiales en la comunidad médica, especialmente entre los profesionales de la genética y la bioética (2, 3).

Desde el punto de vista de la bioética, este enfoque afecta las buenas prácticas clínicas y los fundamentos éticos de la medicina (4), mientras que, la genómica médica está a favor de que éstos hallazgos no deben manejarse de forma diferente a otros en medicina, y tanto los médicos como los pacientes deberían incluirlos como información útil y como un componente bienvenido en la práctica médica moderna (5).

Por su parte, las secuenciaciones del exoma y del genoma completos (WES/WGS por sus siglas en inglés, “*whole exome/genome sequencing*”) son herramientas efectivas para identificar la base genética de los trastornos hereditarios y su uso en entornos clínicos está aumentando rápidamente (6). Estos métodos tienen el potencial para realizar el reconocimiento y la notificación de hallazgos secundarios, no relacionados con la indicación para la cual fueron ordenados, pero que tienen un valor médico para la atención del paciente (7).

Además de identificar el hallazgo primario, como la alteración patogénica en un gen o genes que son relevantes para la indicación del diagnóstico médico para la cual se ordenó la secuenciación, es frecuente que se identifiquen otros hallazgos positivos inesperados, o no solicitados, que podrían ser de utilidad clínica o de utilidad personal para el paciente (6, 7).

Atendiendo lo anterior, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) publicó en julio de 2013, una declaración de política relacionada con la secuenciación clínica, la cual enfatiza la importancia de alertar al paciente sobre la posibilidad de encontrar hallazgos secundarios, tanto en las asesorías previas como en la realización de las pruebas clínicas y, también, en el reporte de resultados (7).

El ACMG presentó, con base en una evaluación consensual basada en la validez clínica y en la utilidad, una lista de hallazgos incidentales en 56 genes; especificando el conjunto de trastornos, los genes relevantes asociados y ciertas categorías de variantes que deberían informarse. El listado de genes y variantes incluyó condiciones para las cuales existen disponibles abordajes confirmatorios para el diagnóstico médico, priorizando los trastornos con medidas preventivas o tratamientos disponibles y los trastornos en los que las personas con mutaciones patogénicas podrían ser asintomáticas durante largos períodos de tiempo (7).

En el 2016 el ACMG llevó a cabo la segunda actualización del listado, publicada en febrero de 2017, aumentando en tres genes y reevaluando otros, hasta 59 el número de genes recomendados para informar y cambiando el termino de hallazgo incidental por secundario (8).

En el 2013 el ACMG recomendó que los laboratorios que realizan la secuenciación del exoma y del genoma humanos hagan una búsqueda activa en todas las personas, independientemente de la edad, excluyendo las muestras fetales; y que

informen las mutaciones encontradas en los genes listados al profesional que ordenó la realización de la prueba (7).

Previamente, en marzo de 2014, la ACMG también recomendó que los pacientes debiesen dar el consentimiento informado para analizar los genes no relacionados con la indicación específica para la prueba, antes de que los laboratorios analizaran rutinariamente la secuenciación. Esto en el sentido de que el paciente debe ser consciente de la posibilidad de detectar variantes patogénicas que pudieran predisponer a un resultado grave pero evitable (9).

De otro lado, el ACMG sugiere que solo el 1% de las personas tendrá un resultado de hallazgos secundarios para informar (6). No obstante, se desconoce si en la población colombiana se presentan los hallazgos secundarios; por este motivo, se pretendió con la presente investigación mostrar que tan común son y cuál es la frecuencia de tales hallazgos.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La secuenciación del genoma y del exoma humanos se está integrando rápidamente en la práctica de la medicina, gracias a la caída del precio de la secuenciación y debido a la disponibilidad de capacidades bioinformáticas avanzadas. Estos avances están creando oportunidades para el uso cotidiano en múltiples situaciones médicas, mediante intervenciones o acciones terapéuticas que tienen el potencial de cambiar el curso clínico de una enfermedad, tales como: la caracterización molecular de enfermedades raras, la individualización del tratamiento, la farmacogenómica, la detección preconcepcional y prenatal y la evaluación poblacional del riesgo de enfermedad. Al nivel personal del paciente, se puede incluir la toma de decisiones reproductivas y cambios en el estilo de vida (6, 7).

Este estudio pretendió mostrar la prevalencia de los hallazgos secundarios como resultado de una secuenciación del exoma en una muestra de la población colombiana, de acuerdo con el listado de 59 genes recomendado por el ACMG. De tal forma, que, llegado el caso, se aplique en Colombia la búsqueda rutinaria, previo consentimiento informado dado por los pacientes a quienes se les indique un estudio genético por algún otro motivo. Siendo el médico solicitante quien contextualice al paciente, con base en los antecedentes personales y familiares, el examen físico y otros hallazgos relevantes, acerca de la vigilancia o intervención adecuada para él y sus familiares que se consideren que tienen un mayor riesgo de padecer las afecciones identificadas (7).

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de los hallazgos secundarios para informar identificados en una muestra de la población colombiana mediante secuenciación de exoma para los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG)?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 RECOMENDACIONES PARA REPORTE DE HALLAZGOS SECUNDARIOS EN EXOMA CLÍNICO Y SECUENCIACIÓN DEL GENOMA

El análisis completo del exoma se ha convertido en una herramienta no solo crucial, sino obligatoria para la identificación de mutaciones funcionales en pacientes con enfermedades monogénicas. Del análisis focalizado en un solo gen candidato (gen blanco), se ha pasado al análisis exhaustivo que involucra el filtrado y la evaluación comprehensiva de todos los genes del genoma (~25.000). Durante este análisis exhaustivo se pueden encontrar mutaciones deletéreas como hallazgos secundarios y el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) aconseja que estas variaciones deben ser reportadas al paciente previo consentimiento informado (8).

La versión dos del listado de genes recomendados por el ACMG, fue actualizado y publicado en febrero de 2017, con base en seis nominaciones recibidas entre marzo del 2015 y marzo del 2016, una de las cuales no cumplió con los criterios de inclusión, realizándose la adición de cuatro genes y la eliminación de uno, pasando de 56 a 59 genes (8). En abril de 2017 corrigieron la tabla en la columna variantes a reportar por contener errores en algunos genes en las secciones de cardiomiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada y cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (10). En la siguiente tabla se relaciona el listado de genes corregido.

Tabla 1. Genes y fenotipos asociados, recomendados para informar hallazgos secundarios en secuenciación clínica

Fenotipo	OMIM Enfermedad	Revisiones PMID	Edad típica de inicio	Gen	OMIM Gen	Herencia ^a	Variantes a reportar ^b
Cáncer de mama y ovario hereditario	604370 612555	20301425	Adulto	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP y EP
Síndrome Li-Fraumeni	151623	20301488	Niño/adulto	<i>TP53</i>	191170	AD	KP y EP
Síndrome Peutz-Jeghers	175200	20301443	Niño/adulto	<i>STK11</i>	602216	AD	KP y EP
Síndrome Lynch	120435	20301390	Adulto	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP y EP
Poliposis adenomatosa familiar	175100	20301519	Niño	<i>APC</i>	611731	AD	KP y EP
Poliposis asociada a <i>MYH</i> ; Adenomas, múltiple colorrectal, <i>FAP</i> tipo 2; Poliposis adenomatosa colorrectal, autosómica recesiva, con pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adulto	<i>MUTYH</i>	604933	AR ^c	KP y EP
Poliposis Juvenil	174900	20301642	Niño/adulto	<i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i>	601299 600993	AD	KP y EP
Síndrome Von Hippel-Lindau	193300	20301636	Niño/adulto	<i>VHL</i>	608537	AD	KP y EP
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	131100	20301710	Niño/adulto	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP y EP
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	171400 162300	20301434	Niño/adulto	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Cáncer medular de tiroides familiar ^d	1552401	20301434	Niño/adulto	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Síndrome PTEN Tumor Hamartoma	153480	20301661	Niño/adulto	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP y EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Niño	<i>RB1</i>	614041	AD	KP y EP
Síndrome Paraganglioma hereditario – feocromocitoma	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Niño/adulto	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP y EP KP KP y EP
Complejo de esclerosis tuberosa	191100 613254	20301399	Niño	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	AD	KP y EP
Tumor de Wilms relacionado con WT1	194070	20301471	Niño	<i>WT1</i>	607102	AD	KP y EP
Neurofibromatosis tipo 2	101100	20301380	Niño/adulto	<i>NF2</i>	607379	AD	KP y EP
Síndrome Ehlers-Danlos, tipo vascular	130050	20301667	Niño/adulto	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP y EP
Síndrome Marfan, Síndrome Loeys-Dietz, y aneurismas y disecciones aórticos torácicos familiares	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Niño/adulto	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYH11</i>	134797 190181 190182 603109 102620 160745	AD	KP y EP
Cardiomiopatía hipertrófica o dilatada	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Niño/adulto	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNI3</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i> <i>MYL2</i> <i>LMNA</i>	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644 160781 150330	AD XL AD	KP y EP KP KP y EP KP KP y EP (hemi, het, hom) KP KP y EP
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP
Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Niño/adulto	<i>PKP2</i> <i>DSP</i> <i>DSC2</i> <i>TMEM43</i> <i>DSG2</i>	602861 125647 125645 612048 125671	AD	KP y EP KP KP y EP
Síndromes Romano-Ward QT-Largo tipos 1, 2, y 3, Síndrome Brugada	192500 613688 603830 601144	20301308	Niño/adulto	<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	607542 152427 600163	AD	KP y EP

Fenotipo	OMIM Enfermedad	Revisiones PMID	Edad típica de inicio	Gen	OMIM Gen	Herencia ^a	Variantes a reportar ^b
Hipercolesterolemia familiar	143890 603776	No revisiones	Niño/adulto	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	606945 107730 607786	SD SD AD	KP y EP KP
Enfermedad de Wilson	277900	20301685	Niño	<i>ATP7B</i>	606882	AR ^c	KP y EP
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	311250	24006547	Recién nacido (masculino), niño (femenino)	<i>OTC</i>	300461	XL	KP y EP (hemi, het, hom)
Susceptibilidad a la hipertermia maligna	145600	20301325	Niño/adulto	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	180901 114208	AD	KP

^aAlgunas condiciones que pueden demostrar una herencia semidominante se han indicado como autosómica dominante (AD) por simplicidad. Otras han sido etiquetadas como ligados a X (XL). ^bKP: patogénica conocida, cuya variación de la secuencia se notificó previamente y es causa reconocida del trastorno; EP: patogénica esperada, de la cual la variación de la secuencia no fue notificada previamente y es del tipo que se espera que cause el trastorno. Nota: La recomendación de no informar las variantes patogénicas esperadas para algunos genes se debe al reconocimiento de variantes truncadas, porque el tipo primario de variantes patogénicas esperadas no son una causa establecida de algunas enfermedades en la lista. ^cRecomendamos buscar solo para personas con mutaciones bialélicas.

Fuente: modificado de Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, *et al.* CORRIGENDUM: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017;19(4):484

Ahora bien, el ACMG tuvo en cuenta varios criterios para determinar si el gen o condición genética justificaban su inclusión en el listado, como: las características clínicas, la probabilidad de un diagnóstico clínico temprano por un pediatra y/o internista, las características genéticas moleculares, las opciones de pruebas clínicas genéticas y la capacidad de acción médica (8). Para este último factor se tuvieron en cuenta cinco criterios adicionales: gravedad de la enfermedad, probabilidad de que la amenaza de la enfermedad se materialice (penetrancia), eficacia de intervención específica, conocimiento actual sobre el gen o la condición, y la aceptabilidad de la intervención propuesta en función de los riesgos y beneficios (8).

2.2 SECUENCIACIÓN DEL EXOMA

Es un método que permite un rápido análisis de la información genética contenida en todos los exones a lo largo de la cadena de ADN, con el fin, de identificar variantes genéticas en las regiones codificadoras de proteínas dentro de los genes. Se considera que es un método eficiente para identificar posibles enfermedades causadas por mutaciones debido a que la mayoría de éstas ocurren en los exones (11).

2.3 DESÓRDENES GENÉTICOS

Los desórdenes causados parcial o totalmente por factores genéticos son de tres tipos, desórdenes cromosómicos, desórdenes monogénicos (incluyendo mitocondriales) y desórdenes complejos (multifactoriales y poligénicos).

Los desórdenes cromosómicos se caracterizan por presentar exceso o deficiencia de los genes contenidos en segmentos de cromosomas o en cromosomas completos y usualmente se expresan a través de múltiples malformaciones congénitas o de retraso mental. Los defectos monogénicos, por su parte, son causados por la mutación individual en un gen que esté presente en un solo cromosoma del par (heterocigota) o en ambos cromosomas del par (homocigota o heterocigota compuesta), sean estos localizados en cromosomas autosómicos, sexuales o en el genoma de la mitocondria. Los desórdenes complejos multifactoriales se producen por la mutación de varios genes que al interactuar producen o predisponen a serios defectos (poligénico), que con frecuencia están relacionados también con factores ambientales (multifactorial) (1).

2.3.1 Desórdenes monogénicos

Las mutaciones monogénicas que afectan genes del genoma nuclear con frecuencia son llamadas mendelianas, porque ocurren en promedio sobre una proporción fija entre los descendientes de un tipo específico de apareamiento. Aproximadamente de los 25.000 genes humanos, el 8% han sido implicados directamente con enfermedades genéticas de tipo mendeliano (1).

Muchos de estos desordenes se presentan en edades pediátricas, pero no de forma exclusiva, dado que menos del 10% se manifiestan después de la pubertad y el 1% después del fin del periodo reproductivo, por lo que también es importante considerarlos en la edad adulta. Aunque la mayoría son individualmente raros, como

grupo estas condiciones genéticas son responsables de una proporción importante de enfermedades y muertes en la infancia (1).

La identificación de las mutaciones mendelianas, por ser heredadas, no solo tiene importancia para la persona bajo estudio, sino también para los otros miembros de la familia que posean la variante, pero hoy pueden ser identificadas y tratadas gracias a la disponibilidad de pruebas diagnósticas y opciones de manejo.

Los desórdenes monogénicos se caracterizan por su patrón de transmisión familiar, para lo cual se obtiene la información de la historia familiar del paciente y se resume en forma detallada en un pedigrí con una representación gráfica de un árbol familiar. Los patrones de los desórdenes dependen de si el fenotipo es dominante o recesivo, si es autosómico o ligado a X o a mutaciones en el genoma mitocondrial (1).

2.3.2 Desórdenes genéticos complejos

Resultan de la interacción entre el efecto colectivo del genotipo en uno o más *loci*, para aumentar o disminuir la susceptibilidad a la enfermedad con o sin factores ambientales, los que pueden desencadenar, acelerar, exacerbar o proteger contra el proceso de la enfermedad (1).

Se dividen en desórdenes de rasgos cuantitativos y cualitativos; los cuantitativos son medibles física y bioquímicamente, mientras que los cualitativos o discretos se refieren a si la enfermedad genética está presente o ausente. Para su análisis se tiene en cuenta la agregación familiar de la enfermedad, la concordancia y discordancia para la enfermedad (1).

2.4 MUTACIONES HUMANAS (1, 11)

Las mutaciones son alteraciones permanentes en la secuencia de los nucleótidos o de la organización del ADN que pueden afectar un solo par de bases o un gran segmento de un cromosoma que incluye varios genes.

Las mutaciones se clasifican en tres categorías: mutaciones del genoma, del cromosoma y del gen.

2.4.1 Mutaciones del genoma

Esta mutación afecta el número de cromosomas en la célula, hay un cromosoma extra (trisomía) o un cromosoma ausente (monosomía), situaciones que son conocidas como aneuploidías. Estos cambios pueden ocurrir durante la formación de las células reproductivas, en el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento, los cuales siempre están asociados con un retraso físico o mental o a disfunción celular.

En algunos casos puede presentarse un set (grupo) completo adicional de cromosomas al característico diploide de las células somáticas normales. Un set adicional (69 cromosomas) es denominado triploide y dos sets adicionales (92 cromosomas) como tetraploide; ambas condiciones son incompatibles con la vida.

Cuando el cambio en el número de cromosomas ocurre solo en ciertas células y el individuo presenta dos poblaciones celulares con distinto genotipo, se conoce como mosaicismo. Esto se presenta por un error en la división celular de células diferentes a las reproductivas.

2.4.2 Mutaciones del cromosoma

La mutación que altera la estructura solo de una parte del cromosoma, puede ocurrir espontáneamente o como resultado de una segregación anormal de cromosomas translocados durante la meiosis. Rara vez pasan de una generación a otra porque usualmente son incompatibles con la vida o con la reproducción normal.

Los cambios estructurales pueden ocurrir durante la formación de las células reproductivas, en el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento, y causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas corporales, debido a la afectación de varios genes a lo largo del cromosoma e interrumpir la producción de sus proteínas. Los fragmentos de ADN se pueden reorganizar dentro de un mismo cromosoma o transferirse entre dos o más cromosomas.

Los reordenamientos estructurales se definen como balanceados y no balanceados:

2.4.2.1 Reordenamientos balanceados

Todo el material cromosómico está presente, sin pérdidas o ganancias, pero almacenado de forma o localización diferente a la usual, por lo que no tiene un efecto en el fenotipo. Se clasifican de la siguiente manera:

- **Inversión:** el cromosoma se rompe en dos sitios y el segmento entre los dos sitios de ruptura es reinsertado nuevamente en el cromosoma, pero de forma invertida. Cuando la inversión involucra el centrómero se denomina pericéntrica y cuando la inversión ocurre en los brazos largo o corto sin involucrar el centrómero se llama paracéntrica.

- **Traslocación:** un segmento del cromosoma se rompe y se repara uniéndose a otro cromosoma no homólogo, cambio que ocasiona una inserción y corresponde a una translocación no recíproca donde un segmento es removido de un cromosoma e insertado en otro. Cuando son dos los segmentos que son intercambiados entre dos cromosomas no homólogos se le conoce como traslocación recíproca, la cual usualmente implica la pérdida o ganancia de material genético en la célula. Cuando la traslocación involucra dos cromosomas acrocéntricos, que se unen cerca del centrómero con la pérdida de los brazos cortos, se denomina traslocación robertsoniana.

2.4.2.2 Reordenamientos no balanceados

Cuando se presenta una alteración cromosómica en la que hay adición o pérdida de material genético y el fenotipo resultante es probablemente anormal, se clasifican de la siguiente manera:

- **Deleción:** resulta en la pérdida de un segmento del cromosoma con la consecuente ausencia de material genético. Cuando esta ocurre al final del cromosoma, en uno de los brazos, se le llama terminal y cuando esta se presenta a lo largo del brazo del cromosoma se denomina intersticial.
- **Duplicación:** parte de un cromosoma es copiado varias veces, resultando en material genético extra del segmento copiado.
- **Cromosoma anillo:** el cromosoma se rompe en dos sitios, usualmente en los dos brazos y los extremos se unen formando una estructura circular que puede o no incluir el centrómero.

- **Isocromosoma:** es un cromosoma con dos brazos idénticos, bien sea dos brazos largos o dos brazos cortos, que resultan en la pérdida del material genético del brazo ausente y la copia extra de otros genes presentes en el brazo retenido.
- **Cromosoma dicéntrico:** es un cromosoma con dos centrómeros formado por la unión de dos segmentos de cromosomas diferentes, cada uno con un centrómero, además de la pérdida de los dos fragmentos acéntricos.

2.4.3 Mutaciones del gen

La mutación altera genes individuales a través de cambios en la secuencia del ADN de los genomas nuclear o mitocondrial. Las mutaciones varían desde cambios pequeños a nivel de un nucleótido hasta la afectación de millones de pares de bases.

Las mutaciones se presentan por errores durante el proceso normal de replicación del ADN o por una falla en la reparación de este, después de ocurrido un daño. Algunas mutaciones son espontáneas, otras son heredadas y otras son generadas por agentes mutagénicos, sean estos físicos o químicos.

Las mutaciones tienen variados efectos sobre la salud humana, dependiendo del gen afectado y cuando estas alteran el funcionamiento o expresión de alguna proteína esencial. Al producirse la eliminación completa de la función de un gen, recibe el nombre de mutación anuladora; mientras que cuando impide la función del gen, pero no la suprime por completo, se le conoce como mutación con pérdida de la función, la cual generalmente es recesiva; y, si adquiere una nueva función, se llama mutación con ganancia de función, la cual es generalmente de herencia dominante.

2.4.3.1 Sustitución de nucleótidos

Frecuentemente las mutaciones implican la sustitución de un nucleótido en una posición específica de un gen, en este caso se clasifican de la siguiente manera:

- Mutación de sentido equivocado (*missense*): se produce por la sustitución de un nucleótido en la secuencia del ADN que altera el código en una tripleta de bases y ocasiona el reemplazo de un aminoácido por otro en la proteína producida por un gen. Se altera entonces el sentido de la cadena de codificación del gen.
- Mutación sin sentido (*nonsense*): es la sustitución de un nucleótido en la secuencia del ADN que genera el reemplazo de un codón normal para un aminoácido por uno de los tres codones de terminación (codón de parada); es una mutación de la cadena de terminación que causa que se deje de producir una proteína, o que ésta sea más corta, con un funcionamiento alterado o sin función.
- Mutación que afecta el procesamiento del ARN (*splicing*): el cambio en el ADN afecta la maduración del ARN por compromiso en la secuencia de los pasos dentro del ARNm. Las mutaciones de *splicing* se clasifican en dos subgrupos dependiendo de la región en la cual ocurra, a saber:
 1. Mutaciones en la unión de corte-empalme (*splice*): son aquellas que afectan la secuencia de nucleótidos en los intrones o cerca de las uniones 5' donadora (exón-intrón) o 3' aceptora (intrón-exón), interfiriendo con el normal corte y empalme del ARN.
 2. Mutaciones intrónicas: son aquellas en las que la sustitución de bases intrónicas no afecta las secuencias de los sitios donador y aceptor originales,

pero se genera un sitio donador o aceptor extra o alternativo que compite con los normales durante el proceso de la creación del ARNm.

- Mutaciones por sustitución de bases (*hotspots*): cuando la sustitución de una base se hace por su alternativa del mismo tipo, se denomina transición, como sería la sustitución de una purina por la otra (Adenina por Guanina o Guanina por Adenina) o una pirimidina por otra (Citosina por Timina o Timina por Citosina). Cuando un par de bases es sustituido por uno del otro tipo (purina por pirimidina o viceversa) se denomina transversión.

2.4.3.2 Mutaciones *frameshift*

Ocurre cuando la adición o pérdida de bases en el ADN no mantiene un múltiplo de tres y se cambia el marco de lectura de un gen (grupos de 3 bases que codifican cada uno para un aminoácido). Se desplaza la agrupación de estas bases y cambia el código de aminoácidos o la proteína resultante generalmente no es funcional. Las inserciones, deleciones y duplicaciones pueden ser mutaciones del tipo *frameshift*.

- Inserción: cambia la cantidad de bases de ADN en un gen al agregar una pieza de ADN.
- Delección: cambia el número de bases de ADN al eliminar una porción de ADN.
- Duplicación: copia anormal de una pieza de ADN, una o más veces.

2.4.3.3 Efecto de recombinación

Involucra deleciones o duplicaciones mediadas por la recombinación entre secuencias de ADN altamente similares o idénticas.

2.5 GENES RECOMENDADOS POR EL ACMG

GEN	DESCRIPCIÓN
ACTA2 (OMIM*102620)	La alfa-actina del músculo liso aórtico tipo 2, es una de las seis isoformas de la actina identificadas en vertebrados que tienen secuencia similar y están bien conservadas en la evolución (12). La función de las células musculares lisas vasculares (CMLV) es la contracción para regular la presión y el flujo sanguíneo. La fuerza de contracción requiere interacciones cíclicas entre la alfa-actina codificada por el gen ACTA2 y la cadena pesada de beta-miosina, codificada por el gen MYH11 (OMIM*160745). Las mutaciones sin sentido (nonsense) que causan un codón de parada en el ACTA2, son responsables del 14% de los aneurismas y disecciones aórticos torácicos ascendentes hereditarios del tipo 6 (AAT6; OMIM#611788) (13). Se localiza en 10q23.31 y sus mutaciones causan dos enfermedades de herencia autosómica dominante, el aneurisma aórtico torácico familiar 6 (OMIM#611788) y el síndrome de disfunción multisistémica del músculo liso (OMIM#613834); también está relacionado con la enfermedad Moyamoya 5 (OMIM#614042).
ACTC1 (OMIM*102540)	La alfa-actina del músculo cardíaco está localizada en 15q14, las mutaciones en este gen son responsables de cuatro condiciones autosómicas dominantes, defecto septal atrial 5 (OMIM#612794), cardiomiopatía dilatada 1R (OMIM #613424), cardiomiopatía hipertrófica 11 (OMIM#612098) y la no compactación ventricular izquierda 4 (OMIM#613424). En el genoma humano existen aproximadamente 20 genes de actina (14). Hamada <i>et al.</i> (1982) aislaron y caracterizaron el gen de la actina cardíaca humana, encontrando gran similitud entre los genes de actina cardíaca y esquelética, lo que sugiere la existencia de gen ancestral común (15).
APC (OMIM*611731)	Este gen codifica una proteína multidominio que juega un papel importante en la supresión tumoral al antagonizar la vía de señalización del oncogén WNT1. Adicionalmente, participa en la migración celular, la adhesión, la segregación cromosómica, el ensamblaje del huso, la apoptosis y la diferenciación neuronal y es una parte integral de la ruta de señalización beta-catenina (CTNNB1; 116806) (16). Está localizado en 5q22.2, sus mutaciones están asociadas a varios tipos de cáncer somático como el colorrectal, gástrico, adenoma y hepatoblastoma; igualmente causan varias condiciones autosómicas dominantes relacionadas con poliposis adenomatosa del colon y síndrome de poliposis 2 – tumor cerebral (OMIM#175100), enfermedad desmoide (OMIM#135290) y síndrome Gardner (OMIM#114550).
APOB (OMIM*107730)	La apolipoproteína B es la principal en los quilomicrones y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La apoB48 es sintetizada exclusivamente por el intestino y la apoB100 por el hígado (17). Está localizada en 2p24.1 y sus mutaciones causan hipercolesterolemia debida al defecto en el ligando apo B (OMIM# 144010) de herencia autosómica dominante, e hipobetalipoproteinemia (OMIM# 615558) de herencia autosómica recesiva.
ATP7B (OMIM*606882)	La proteína codificada por el gen ATP7B tiene las características de una ATPasa transportadora de cobre, cumpliendo con una función en la exportación de cobre desde las células (18-20). Localizado en 13q14.3 y su mutación causa la enfermedad de Wilson (OMIM#277900) de herencia autosómica recesiva.
BMPR1A (OMIM*601299)	Corresponde al receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 1A. Las alteraciones en la familia de las moléculas TGF-beta / BMP se observan en neoplasias, síndromes de

GEN	DESCRIPCIÓN
	desarrollo del cáncer, hipertensión pulmonar primaria (OMIM#178600) y en la telangiectasia hemorrágica hereditaria T1 (OMIM#187300) y T2 (OMIM#600376) (21). Se localiza en 10q23.2 y sus mutaciones están asociadas al síndrome de poliposis hereditario mixto 2 (OMIM#610069) y con dos condiciones de herencia autosómica dominante, la poliposis intestinal juvenil y el síndrome de poliposis juvenil, forma infantil (OMIM#174900).
BRCA1 (OMIM*113705)	El gen de cáncer de seno 1 desempeña un papel fundamental en la reparación del ADN, como punto de control del ciclo celular y en el mantenimiento de la estabilidad genómica (22); por lo que funciona como un regulador del crecimiento de células epiteliales mamarias (23). Localizado en 17q21.31, su mutación causa anemia de Fanconi grupo de complemento S (OMIM#617883) de herencia autosómica recesiva, cáncer de seno y ovario familiar 1 (OMIM#604370) de herencia autosómica dominante y multifactorial, y susceptibilidad al cáncer pancreático (OMIM#614320).
BRCA2 (OMIM*600185)	El gen de cáncer de mama hereditario tipo 2 está localizado en 13q13.1, y sus mutaciones son causantes de varias condiciones de herencia autosómica dominante, tales como: susceptibilidad al cáncer de mama masculino (OMIM#114480), cáncer de seno y ovario familiar 2 (OMIM#612555), cáncer de próstata (OMIM#176807), meduloblastoma (OMIM#155255) y tumor de Wilms (OMIM#194070); así como otros cánceres somáticos y de herencia autosómica recesiva. Tiene como función activar la transcripción (24) y participar en el control de la proliferación y diferenciación celular (25).
CACNA1S (OMIM*114208)	El canal de calcio dependiente de voltaje, tipo I, subunidad alpha-1s, participa en el proceso de excitación y contracción del músculo esquelético, que conllevan a la liberación intracelular de calcio y a la contracción de la fibra muscular (26). Localizado en 1q32.1, su mutación está asociada con parálisis hipocalémica periódica tipo 1 (OMIM#170400) y susceptibilidad a hipertermia maligna 5 (OMIM#601887), ambas condiciones de herencia autosómica dominante.
COL3A1 (OMIM*120180)	El gen del colágeno tipo III alfa 1, es un formador de fibrillas que comprende 3 cadenas alfa-1 (III), se expresa durante la embriogénesis; en adultos, es un componente principal de la matriz extracelular en una variedad de órganos internos y de la piel (27). Se localiza en 2q32.2 y su mutación es causante del síndrome Ehlers-Danlos tipo vascular (OMIM#130050) de herencia autosómica dominante.
DSC2 (OMIM*125645)	Los niveles de Desmocolina 2 son cruciales para la formación normal de desmosomas cardíacos, la morfogénesis cardíaca temprana y la función cardíaca (28). Localizado en 18q12.1, su mutación está relacionada con la displasia ventricular derecha arritmogénica 11 (OMIM# 610476) de herencia autosómica dominante y recesiva.
DSG2 (OMIM*125671)	La desmogleína 2 es un receptor celular de alta afinidad para los adenovirus de la especie B del grupo 2/3 (AdB-2/3), esta unión genera una transición epitelial a una mesenquimatosas, conllevando a la apertura transitoria de las uniones intercelulares; por esta razón está sobre expresado en tumores malignos epiteliales (29). Se localiza en 18q12.1 y su mutación está relacionada con la displasia ventricular derecha arritmogénica 10 (OMIM#610193) de herencia autosómica dominante y con la cardiomiopatía dilatada 1BB (OMIM#612877).
DSP (OMIM*125647)	Gen localizado en 6p24.3, su mutación genera varias condiciones de herencia autosómica dominante como la displasia ventricular derecha arritmogénica 8 (OMIM#607450), cardiomiopatía dilatada con pelo lanudo, queratodermia y agenesia dental (OMIM#615821), y la queratosis palmoplantaris striata II (OMIM#612908); así como también condiciones de herencia autosómica recesiva, cardiomiopatía dilatada con pelo lanudo y queratodermia (OMIM#605676), epidermólisis bullosa acantolítica letal (OMIM#609638) y el síndrome de piel frágil y pelo lanudo (OMIM# 607655). La desmoplaquina es una proteína desmosomal, tipo más común de unión intercelular en células epiteliales de vertebrados, componente de la placa debajo de la membrana plasmática. No se ha detectado en el músculo esquelético ni en los leucocitos(30).
FBN1 (OMIM*134797)	La fibrilina hace parte de las microfibrillas extracelulares y se distribuye en el tejido conjuntivo elástico y no elástico en todo el cuerpo, dando fuerza y soporte a los órganos (31). Localizado en 15q21.1, sus mutaciones estas asociadas con siete condiciones de herencia autosómica dominante, siendo la principal el síndrome Marfan (OMIM#154700).
GLA (OMIM*300644)	La alfa galactosidasa es una hidrolasa lisosomal, en su forma activa es una proteína homodimérica que participa en la hidrolización de los grupos alfa-galactosil terminales de

GEN	DESCRIPCIÓN
	glicolípidos y glicoproteínas (32). Se localiza en Xq22.1, su mutación causa la enfermedad de Fabry (OMIM#301500) ligada a X.
KCNH2 (OMIM*152427)	El canal de potasio con tensión de voltaje, subfamilia H, miembro 2, se localiza en 7q36.1, codifica la subunidad de formación de poros de los canales de potasio, jugando un papel importante en la repolarización final del potencial de acción ventricular (33). Su mutación produce el síndrome QT largo 2 (OMIM#613688) de herencia autosómica dominante y el síndrome QT corto 1 (OMIM# 609620).
KCNQ1 (OMIM*607542)	El canal de potasio, con tensión de voltaje, subfamilia KQT, miembro 1, es la clase más compleja de canales iónicos activados por voltaje, mantiene el potencial de membrana, regula el volumen celular y modula la excitabilidad eléctrica en las neuronas (34). Localizado en 11p15.5-p15.4, su mutación causa el síndrome Jervell y Lange-Nielsen (OMIM#220400) de herencia autosómica recesiva, y varias condiciones de herencia autosómica dominante, tales como la fibrilación atrial familiar 3 (OMIM#607554), síndrome QT largo 1 (OMIM# 192500) y el síndrome QT corto 2 (OMIM# 609621).
LDLR (OMIM*606945)	Este gen funciona como receptor de las lipoproteínas de baja densidad, que codifica una proteína de la membrana celular encargada de la homeostasis del colesterol. Se localiza en 19p13.2; desde 1979 se describió el mecanismo de la endocitosis del colesterol mediado por receptores y el papel en el metabolismo del colesterol (35). Las mutaciones del gen <i>LDLR</i> se reconocen como causa de dos enfermedades hereditarias: hipercolesterolemia familiar (OMIM #143890) y el déficit de regulación de los niveles del colesterol LDL QTL2 (OMIM# 143890), ambas condiciones se manifiestan de manera herencia autosómica dominante.
LMNA (OMIM*150330)	Este gen codifica dos proteínas alternativas, lámina A y lámina C, que son componentes estructurales de la proteína de la lámina nuclear, una red de proteínas que se localiza bajo la membrana nuclear interna y determinan la forma y el tamaño del núcleo (36). La mutación de una o dos copias del gen causa deformación del núcleo, deficiencia de la tensión mecánica y daños en la activación transcripcional (37). El gen <i>LMNA</i> se encuentra en 1q22 y causa once condiciones genéticas distintas, la mayor parte con herencia autosómica dominante que van desde cardiomiopatías dilatadas, malformaciones congénitas del corazón, distrofias musculares, alteraciones neuromusculares, progeria y dermatopatías restrictivas. Se describen también dos condiciones de herencia autosómica recesiva como el tipo 2B1 de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y una forma de progeria.
MEN1 (OMIM*613733)	El gen, localizado en 11q13.1, codifica la proteína menina la cual contribuye a regular la transcripción de los genes en el núcleo participando en la remodelación de la cromatina junto con otros genes como JUND (OMIM*165162), NFkB (OMIM*164011) y SMAD3 (OMIM*603109), algunos de estos son genes conocidos de cáncer. De esta manera, MEN1 actúa como un gen supresor de tumores (38). Las mutaciones del gen MEN1 se han asociado tanto con cáncer esporádico y hereditario en casos de adenoma adrenal, angiofibroma, tumor carcinoide del pulmón, lipomas y adenomas de paratiroides somáticos, así como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (OMIM#131100) de herencia autosómica dominante.
MLH1 (OMIM*120436)	El gen <i>MLH1</i> está localizado en 3p22.2, relacionado con varios tipos de cáncer y es, además, homólogo al gen <i>MutL</i> de la bacteria <i>Escherichia coli</i> . Está implicado en la reparación de mutaciones espontáneas que puedan ocurrir en el ADN. La presencia de una sola mutación en uno de los dos genes MLH1 (mutaciones heterocigotas), causa cáncer colorrectal no polipósico hereditario del tipo 2 (HNPCC2; OMIM#609310) (39), al igual que otros tipos de cáncer como son el síndrome de cáncer por reparación de los malos apareamientos del ADN (OMIM#276300), de herencia autosómica recesiva y el síndrome Muir-Torre (OMIM#158320) de herencia autosómica dominante.
MSH2 (OMIM*609309)	Participa en la reparación de los malos apareamientos del ADN, es homólogo al gen <i>MutS</i> de la bacteria <i>Escherichia coli</i> (40). Localizado en 2p21-p16, las mutaciones causan el cáncer colorrectal hereditario no polipósico 1 (OMIM#120435), el síndrome Muir-Torre (OMIM#158320), ambas condiciones de herencia autosómica dominante, y el síndrome de cáncer de reparación de desajuste (OMIM#276300) de herencia autosómica recesiva.
MSH6 (OMIM*600678)	Participa en la reparación de los malos apareamientos bidireccionales del ADN, es homólogo al gen <i>MutS</i> de la bacteria <i>Escherichia coli</i> (41). Se localiza en 2p16.3, sus mutaciones generan el síndrome de cáncer de reparación de desajuste (OMIM#276300)

GEN	DESCRIPCIÓN
	de herencia autosómica recesiva, el cáncer colorrectal hereditario no polipósico 5 (OMIM# 614350) de herencia autosómica dominante y el cáncer de endometrio familiar.
MUTYH (OMIM*604033)	Es homólogo al gen <i>MutY</i> de la bacteria <i>Escherichia coli</i> , participa en la reparación de los malos apareamientos bacterianos A / G y A / C (42). Localizado en 1p34.1, su mutación causa adenoma colorrectal múltiple (OMIM# 608456) de herencia autosómica recesiva, poliposis adenomatosa colorrectal recesiva autosomal con pilomatricomas (OMIM#132600) y cáncer gástrico somático (OMIM# 613659).
MYBPC3 (OMIM*600958)	La proteína C de unión a la miosina cardíaca, interviene en la modulación de la contracción del músculo cardíaco por fosforilación y degradación proteolítica, al estar unida a la cadena pesada de la miosina y a la titina en filamentos elásticos (43). Se localiza en 11p11.2, su mutación causa tres condiciones autosómicas dominantes, cardiomiopatía hipertrófica 4 (OMIM# 115197), la cardiomiopatía dilatada 1MM y la no compactación ventricular izquierda 10 (OMIM# 615396).
MYH11 (OMIM*160745)	La cadena pesada 11 de miosina del músculo liso, participa en la contracción muscular, convirtiendo la energía química en energía mecánica a través de la hidrólisis de ATP (44). Localizado en 16p13.11, su mutación causa el aneurisma aórtico torácico familiar 4 (OMIM# 132900), de herencia autosómica dominante.
MYH7 (OMIM*160760)	La cadena pesada 7 beta de miosina del músculo cardíaco, codifica la subunidad beta (o lenta) de la miosina cardíaca, es la miosina predominante en el corazón adulto en animales grandes (45). Se localiza en 14q11.2, sus mutaciones generan en su mayoría condiciones de herencia autosómica dominante tales como la cardiomiopatía dilatada 1S (OMIM#613426), cardiomiopatía hipertrófica 1 (OMIM#192600), miopatía distal (OMIM#160500), no compactación ventricular izquierda 5 (OMIM#613426), miopatía almacenamiento de miosina autosómica dominante (OMIM#608358) y el síndrome escápulo peroneal de tipo miopático (OMIM#181430). De herencia autosómica recesiva está la miopatía almacenamiento de miosina autosómica recesiva (OMIM#255160).
MYL2 (OMIM*160740)	Codifica la cadena ligera 2 de miosina reguladora cardíaca lenta, asociada con la cadena pesada beta (o lenta) de la miosina cardíaca, importante en la regulación de la actividad de la miosina ATPasa en el músculo liso (46). Localizado en 12q24.11, su mutación causa la cardiomiopatía hipertrófica 10 (OMIM# 608758) de herencia autosómica dominante.
MYL3 (OMIM*160790)	La cadena ligera 3 de miosina alcalina ventricular esquelética lenta, se localiza en 3p21.31, su mutación causa la cardiomiopatía hipertrófica 8 (OMIM# 608751) de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Codifica la cadena ligera de la miosina 3 tanto la isoforma ventricular como la isoforma del músculo esquelético lento (47).
NF2 (OMIM*607379)	Neurofibromina 2, codifica una proteína que vincula los componentes del citoesqueleto con las proteínas de la membrana celular, es un regulador de la supresión tumoral al inhibir la proliferación, promover la apoptosis y al participar en la interfaz entre la adhesión célula-célula, la señalización transmembrana y el citoesqueleto de actina (48). Se localiza en 22q12.2, sus mutaciones generan una condición de herencia autosómica dominante la neurofibromatosis tipo 2 (OMIM# 101000) y dos condiciones somáticas como son el meningioma asociado a NF2 (OMIM#607174) y schwannomatosis (OMIM# 162091).
OTC (OMIM*300461)	La ornitina carbamoiltransferasa, codifica una enzima de matriz mitocondrial que cataliza el segundo paso del ciclo de la urea en los mamíferos (49). Localizado en Xp11.4, su mutación genera la deficiencia ornitina transcarbamilasa (OMIM# 311250).
PCSK9 (OMIM*607786)	La convertasa de proproteínas, subtilisina/tipo de kexina, 9, es una serina proteasa importante en la regulación de la homeostasis del colesterol plasmático, reduce los niveles de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) hepáticos y extrahepáticos y aumenta el colesterol LDL en plasma (50). Se localiza en 1p32.3, su mutación causa la hipercolesterolemia familiar 3 (OMIM# 603776).
PKP2 (OMIM*602861)	La placofilina 2 es una proteína que contiene repeticiones de secuencia que se localiza en la placa desmosomal y en el núcleo celular; participa en la unión de cadherinas a filamentos intermedios en el citoesqueleto (51). Localizada en 12p11.21, su mutación genera la displasia ventricular derecha arritmogénica 9 (OMIM# 609040) de herencia autosómica dominante.
PMS2 (OMIM*600259)	El gen para el aumento de la segregación posmeiótica de <i>Sacharomyces cerevisiae</i> del tipo 2, hace parte de la familia de genes de reparación de los malos apareamientos del ADN (MMR) y de pequeñas inserciones y deleciones que pueden ocurrir durante la replicación de la molécula (52). Se localiza en 7p22.1, sus mutaciones causan el síndrome

GEN	DESCRIPCIÓN
	de cáncer de reparación de desajuste (OMIM#276300) de herencia autosómica recesiva y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico 4 (OMIM# 614337).
PRKAG2 (OMIM*602743)	Quinasa, AMP-activada, no catalítica, gamma-2, es una proteína quinasa serina / treonina que se activa por diversas tensiones celulares que aumentan los niveles de AMP y disminuyen los niveles de ATP, está compuesta por subunidades alfa catalítica, beta no catalítica y gamma reguladora no catalítica; inactiva las enzimas involucradas en la regulación de la biosíntesis de ácidos grasos, colesterol y proteínas, y el crecimiento y la proliferación celular (53). Localizado en 7q36.1, sus mutaciones causan condiciones de herencia autosómica dominantes, tales como la cardiomiopatía hipertrófica 6 (OMIM#600858), Enfermedad de almacenamiento de glucógeno del corazón, letal congénita (OMIM#261740) y el síndrome Wolff-Parkinson-White (OMIM#194200).
PTEN (OMIM*601728)	La Fosfatasa y tensina homóloga, codifica un supresor de tumores que antagoniza la vía de señalización de PI3K a través de su actividad lipídica fosfatasa y regula negativamente la vía MAPK a través de su actividad proteína fosfatasa, desfosforilando las proteínas fosforiladas en tirosina, serina y treonina (54). Se localiza 10q23.31, sus mutaciones causan varias condiciones autosómicas dominantes, el síndrome Cowden 1 (OMIM#158350), síndrome Lhermitte-Duclos (OMIM#158350), macrocefalia/síndrome de autismo (OMIM#605309) y meningioma (OMIM#607174). La asociación VATER con macrocefalia y ventriculomegalia (OMIM#276950) de herencia autosómica recesiva, susceptibilidad al glioma 2 (OMIM#6130283) y cáncer de próstata, somático (OMIM#176807).
RB1 (OMIM*614041)	Es una fosfoproteína que funciona como un regulador negativo del ciclo celular y supresor de tumores, también estabiliza la heterocromatina constitutiva para mantener la estructura general de la cromatina. Su función está modulada por un mecanismo de fosforilación/desfosforilación durante la proliferación y diferenciación celular (55). Se localiza en 13q14.2, las mutaciones causan varias condiciones somáticas, el cáncer de vejiga (OMIM#109800), osteosarcoma (OMIM#259500), cáncer de células pequeñas del pulmón (OMIM#182280), y una condición somática o de herencia autosómica dominante, retinoblastoma (OMIM#180200).
RET (OMIM*164761)	El protooncogén <i>RET</i> es un receptor tirosina-proteína quinasa de la superficie celular que transduce señales para el crecimiento y diferenciación celular, proliferación celular, navegación neuronal y la migración celular. Participa en la organogénesis renal y del intestino, en el desarrollo del sistema nervioso entérico y de la cresta neural (56). Localizado en 10q11.21, sus mutaciones causan condiciones de herencia autosómica dominantes, síndrome de hipoventilación central congénita (OMIM#209880), carcinoma medular de tiroides (OMIM#155240), neoplasia endocrina múltiple IIA (OMIM#171400), neoplasia endocrina múltiple IIB (OMIM#162300), feocromocitoma (OMIM#171300) y susceptibilidad a la enfermedad de Hirschsprung 1 (OMIM#142623).
RYR1 (OMIM*180901)	Receptor de rianodina 1, codifica el receptor de rianodina que se encuentra en el músculo esquelético, funciona como un canal de liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico y también conecta el retículo sarcoplásmico y el túbulo transversal (57). Se localiza en 19q13.2, sus mutaciones causan el síndrome King-Denborough (OMIM#145600), susceptibilidad de hipertermia maligna 1 (OMIM#145600), ambas condiciones de herencia autosómica dominante; miopatía minicore con oftalmoplejía externa (OMIM#255320) de herencia autosómica recesiva; la enfermedad neuromuscular congénita con fibra tipo 1 uniforme (OMIM#117000) y la enfermedad del núcleo central (OMIM#117000), ambas condiciones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva.
RYR2 (OMIM*180902)	Receptor de rianodina cardíaca, codifica los receptores de rianodina en el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco, la proteína codificada es uno de los componentes de un canal de calcio requerido para el acoplamiento de excitación-contracción del músculo cardíaco (58). Localizado 1q43, su mutación genera dos condiciones autosómicas dominantes, la displasia ventricular derecha arritmogénica 2 (OMIM#600996) y la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica 1 (OMIM#604772).
SCN5A (OMIM*600163)	El canal de sodio, control de voltaje, tipo V, subunidad alfa; media como un canal selectivo resistente a la tetrodotoxina a través del cual los iones de sodio pueden pasar de acuerdo con su gradiente electroquímico. Se encuentra principalmente en el músculo cardíaco y es responsable de la carrera ascendente inicial del potencial de acción en un electrocardiograma (59). Se localiza en 3p22.2, sus mutaciones producen en su mayoría

GEN	DESCRIPCIÓN
	condiciones de herencia autosómica dominante, tales como fibrilación auricular familiar 10 (OMIM#614022), síndrome Brugada 1 (OMIM#601144), cardiomiopatía dilatada 1E (OMIM#601154), bloqueo cardíaco no progresivo (OMIM#113900), bloqueo cardíaco progresivo tipo IA (OMIM#113900), síndrome QT largo 3 (OMIM#603830), fibrilación ventricular familiar 1 (OMIM#603829), susceptibilidad al síndrome de muerte súbita infantil (OMIM#272120); y una condición de herencia autosómica recesiva, el síndrome del seno enfermo 1 (OMIM#608567).
SDHAF2 (OMIM*613019)	El complejo de ensamble succinato deshidrogenasa factor 2, codifica una proteína mitocondrial necesaria para la flavinilación de la flavoproteína subunidad SDHA del dímero catalítico de la succinato deshidrogenasa SDH (60). Localizado en 11q12.2, su mutación produce el paragangliomas 2 (OMIM#601650) de herencia autosómica dominante.
SDHB (OMIM* 185470)	El complejo succinato deshidrogenasa, subunidad B factor 2 proteína de sulfuro de hierro, es una subunidad de la proteína hierro-azufre (IP) de la succinato deshidrogenasa responsable de transferir electrones de succinato a la ubiquinona (coenzima Q), actúa como supresor de tumores (61). Se localiza en 1p36.13, sus mutaciones generan el tumor de estroma gastrointestinal (OMIM#606764), paragangliomas 4 (OMIM#115310), feocromocitoma (OMIM#171300), estas tres condiciones de herencia autosómica dominante, y el paraganglioma y sarcoma estromal gástrico (OMIM#606864).
SDHC (OMIM*602413)	El complejo succinato deshidrogenasa, subunidad C, proteína integral de membrana, 15-KD; es una subunidad grande que hace parte de las proteínas integrales de membrana que anclan a otras del complejo II a la membrana mitocondrial interna (62). Se localiza en 1q23.3, sus mutaciones generan dos condiciones autosómicas dominantes, el tumor de estroma gastrointestinal (OMIM#606764) y los paragangliomas 3 (OMIM#605373), y adicionalmente el sarcoma estromal gástrico (OMIM#606864).
SDHD (OMIM*602690)	El complejo succinato deshidrogenasa, subunidad D, proteína integral de membrana; es una subunidad pequeña que hace parte de las proteínas integrales de membrana que anclan a otras del complejo II a la membrana mitocondrial interna (62). Se localiza en 11q23.1, sus mutaciones generan la deficiencia del complejo mitocondrial II (OMIM#252011) de herencia autosómica recesiva, paraganglioma y sarcoma estromal gástrico (OMIM#606864), paragangliomas 1, con o sin sordera (OMIM#168000) y feocromocitoma (OMIM#171300), estas dos últimas condiciones de herencia autosómica dominante.
SMAD3 (OMIM*603109)	Madres contra el decapentapléjico homólogo 3, <i>Drosophila sp.</i> ; la proteína codificada por este gen pertenece a la familia SMAD, homólogas a la <i>Drosophila sp.</i> , Mad y C. elegans, Sma. Es un transductor de señal intracelular y modulador transcripcional activado por el factor de crecimiento beta transformante (TGF-beta) y por quinasas receptoras de activina tipo 1 (63), se cree que desempeña un papel en la regulación de la carcinogénesis. Localizado en 15q22.33, su mutación genera el síndrome Loeys-Dietz 3 (OMIM#613795) de herencia autosómica dominante.
SMAD4 (OMIM*600993)	Madres contra el decapentapléjico homólogo 4, <i>Drosophila sp.</i> ; la proteína codificada por este gen pertenece a la familia SMAD, homólogas a la <i>Drosophila sp.</i> , codifica una proteína involucrada en la transducción de señales de las citoquinas del factor de crecimiento beta transformante (TGF-beta) y de proteínas morfogénicas óseas, mediando la activación transcripcional de los genes diana (64). Actúa como un supresor de tumores e inhibe la proliferación de células epiteliales. Localizado en 18q21.2, sus mutaciones causan tres condiciones autosómicas dominantes, poliposis juvenil / síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (OMIM#175050), síndrome Migre (OMIM#139210) y poliposis juvenil intestinal (OMIM#174900); adicionalmente cáncer pancreático, somático (OMIM#260350).
STK11 (OMIM*602216)	La serina/treonina quinasa 11, regula el metabolismo energético, la polaridad celular, la apoptosis y la respuesta al daño del ADN, funciona como un supresor de tumores (65). Localizado en 19p13.3, sus mutaciones causan el melanoma maligno somático, tumor testicular, somático (OMIM#273300), cáncer de páncreas (OMIM#260350) y el síndrome Peutz-Jeghers (OMIM#175200), estas dos últimas condiciones de herencia autosómica dominante.
TGFB1 (OMIM*190181)	El factor de crecimiento beta transformante, tipo I; codifica un receptor de serina / treonina quinasa para transformar el factor de crecimiento beta, potentes reguladores del desarrollo de la proliferación y diferenciación celular, los receptores tipo I median la inducción de

GEN	DESCRIPCIÓN
	varios genes involucrados en las interacciones matriz-célula, transduciendo la señal de TGF-beta de la superficie celular al citoplasma (66). Se localiza en 9q22.33, sus mutaciones causan el síndrome Loeys-Dietz 1 (OMIM#609192) y la susceptibilidad al epiteloma escamoso autocurativo múltiple (OMIM#132800) de herencia autosómica dominante.
TGFB2 (OMIM*190182)	El factor de crecimiento beta transformante, tipo II; el receptor tipo II funciona como una serina / treonina quinasa transmembrana y se requiere para la actividad antiproliferativa del TGF-beta (67). Se localiza en 3p24.1, sus mutaciones producen el cáncer colorrectal, no poliposis hereditaria, tipo 6 (OMIM#614331), cáncer de esófago somático (OMIM#133239) y el síndrome Loeys-Dietz 2 (OMIM#610168), este último de herencia autosómica dominante.
TMEM43 (OMIM*612048)	La proteína de transmembrana 43, codifica una proteína de envoltura nuclear altamente conservada que funciona como un organizador de membrana nuclear (68). Localizado en 3p25.1, sus mutaciones causan dos condiciones de herencia autosómica dominante, la displasia ventricular derecha arritmogénica 5 (OMIM#604400) y la distrofia muscular de Emery-Dreifuss 7 (OMIM#614302).
TNNI3 (OMIM*191044)	La troponina cardíaca I, es una de las tres subunidades que forman el complejo de troponina de los filamentos delgados del músculo estriado, es la subunidad inhibitoria, que regula la contracción muscular estriada al bloquear las interacciones actina-miosina en ausencia de calcio (69). Localizado en 19q13.42, sus mutaciones generan la cardiomiopatía dilatada 2A (OMIM#611880) de herencia autosómica recesiva, cardiomiopatía familiar restrictiva 1 (OMIM#115210), cardiomiopatía hipertrófica 7 (OMIM#613690), estas dos condiciones de herencia autosómica dominante, y la cardiomiopatía dilatada 1FF (OMIM#613286).
TNNT2 (OMIM*191045)	La troponina cardíaca T2, es una de las tres subunidades que forman el complejo de troponina de los filamentos delgados del músculo estriado, es la subunidad de unión a la tropomiosina y regula la contracción muscular en respuesta a las alteraciones en la concentración de iones de calcio intracelular (70). Se localiza en 1q32.1, sus mutaciones generan la cardiomiopatía dilatada 1D (OMIM#601494), cardiomiopatía familiar restrictiva 3 (OMIM#612422), cardiomiopatía hipertrófica 2 (OMIM#115195) y la no compactación ventricular izquierda 6 (OMIM#601494), todas de herencia autosómica dominante.
TP53 (OMIM*191170)	La proteína tumoral p53, regula la activación transcripcional, la unión al ADN y los dominios de oligomerización, los genes diana que inducen la detención del ciclo celular, la apoptosis, la senescencia, la reparación del ADN o los cambios en el metabolismo, funcionando como supresora de tumores (71). Se localiza en 17p13.1, sus mutaciones en su gran mayoría producen condiciones de herencia autosómica dominante tales como el carcinoma adrenocortical pediátrico (OMIM#202300), síndrome de insuficiencia de la médula ósea 5 (OMIM#618165), papiloma del plexo coroideo (OMIM#260500), cáncer colorrectal (OMIM#114500), síndrome Li-Fraumeni (OMIM#151623), carcinoma de células basales 7 (OMIM#614740) y la susceptibilidad al glioma 1 (OMIM#137800); de herencia autosómica recesiva está el osteosarcoma (OMIM#259500) y somáticos están el cáncer de mama somático (OMIM#114480), carcinoma hepatocelular somático (OMIM#114550), carcinoma nasofaríngeo somático (OMIM#607107) y el cáncer pancreático somático (OMIM#260350).
TPM1 (OMIM*191010)	La tropomiosina 1, hace parte de la familia de proteínas de unión a la actina, participa en el sistema contráctil de los músculos estriados y lisos y el citoesqueleto de las células no musculares. Funciona en asociación con el complejo de troponina para regular la interacción de actina y miosina dependiente del calcio durante la contracción muscular; en interacción con el caldesmon regula la contracción del músculo liso y en células no musculares está implicado en la estabilización de los filamentos de actina del citoesqueleto (72). Se localiza en 15q22.2, sus mutaciones causan condiciones de herencia autosómica dominante, cardiomiopatía dilatada 1Y (OMIM#611878), cardiomiopatía hipertrófica 3 (OMIM#115196) y la no compactación ventricular izquierda 9 (OMIM#611878).
TSC1 (OMIM*605284)	El complejo de esclerosis tuberosa subunidad 1, es un gen supresor de tumores que codifica la proteína inhibidora del crecimiento hamartina, la cual interactúa con y estabiliza la tuberina (proteína activadora de GTPasa) para formar un complejo proteico que regula negativamente la señalización del objetivo de la rapamicina 1 en los mamíferos

GEN	DESCRIPCIÓN
	(mTORC1), importante regulador del crecimiento de células anabólicas (73). Localizado en 9q34.13, sus mutaciones causan la esclerosis tuberosa-1 (OMIM#191100) de herencia autosómica dominante, displasia cortical focal tipo II somática (OMIM#607341) y la linfangioleiomiomatosis (OMIM#606690).
TSC2 (OMIM*191092)	El complejo de esclerosis tuberosa subunidad 2, tiene como producto proteico la tuberina, proteína activadora de GTPasa y supresor de tumores. Forma un complejo proteico con la hamartina, que regula negativamente la señalización del objetivo de la rapamicina 1 en los mamíferos (mTORC1), importante regulador del crecimiento de células anabólicas (73). Se localiza en 16p13.3, sus mutaciones causan la esclerosis tuberosa-2 (OMIM#613254) de herencia autosómica dominante, displasia cortical focal tipo II somática (OMIM#607341) y la linfangioleiomiomatosis somática (OMIM#606690).
VHL (OMIM*608537)	El supresor de tumores Von Hippel-Lindau, codifica dos productos proteicos que participan en la detección de oxígeno, estabilidad y orientación de los microtúbulos, supresión tumoral, formación de cilios, regulación de la senescencia, señalización de las citoquinas, regulación del colágeno IV y en el ensamblaje de una matriz extracelular normal de fibronectina (74). Se localiza en 3p25.3, sus mutaciones generan la eritrocitosis familiar 2 (OMIM#263400) de herencia autosómica recesiva, feocromocitoma (OMIM#171300), síndrome von Hippel-Lindau (OMIM#193300), estas dos condiciones de herencia autosómica dominante, hemangioblastoma cerebeloso somático y el carcinoma de células renales somático (OMIM#144700).
WT1 (OMIM*607102)	La proteína tumoral de Wilms, codifica un factor de transcripción que contiene cuatro dedos de zinc en el extremo C-terminal y un dominio de unión al ADN rico en prolina/glutamina en el extremo N-terminal; actúa como un activador o represor transcripcional importante en el desarrollo y la supervivencia celular, necesario para la formación normal del sistema genitourinario y de los tejidos mesoteliales (75). Localizado en 11p13, sus mutaciones causan el tumor de Wilms tipo 1 (194070) y los síndromes Denys-Drash (OMIM#194080), Frasier (OMIM#136680) y el nefrótico tipo 4 (OMIM#256370), condiciones de herencia autosómica dominante. Y el síndrome Meacham (OMIM#608978) y el mesotelioma somático (OMIM#156240).

3. HIPÓTESIS

Ho:

La prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) no es diferente en una muestra poblacional colombiana.

Ha:

La prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) es diferente en la poblacional colombiana.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar en el exoma clínico de una muestra de la población colombiana los hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Clasificar las variantes genómicas para informar.
- Establecer la prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).
- Establecer la asociación entre la presencia de hallazgos secundarios para informar y las características sociodemográficas.
- Comparar los resultados con estudios realizados en otras poblaciones.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación fue de enfoque empírico analítico de tipo cuantitativo que analiza diversas variantes de una muestra poblacional que pueden ser medidas y cuantificadas para describir condiciones, investigar correlaciones, asociaciones y diferencias entre grupos y causalidad, cuyos resultados puedan ser extrapolables a toda la población.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de tipo transversal analítico, de asociación genética.

5.3 POBLACIÓN

Para el desarrollo de la presente investigación se tomaron 160 pacientes con sus exomas clínicos, de Genética Molecular de Colombia S.A.S., sede Bogotá, entidad privada con cobertura nacional.

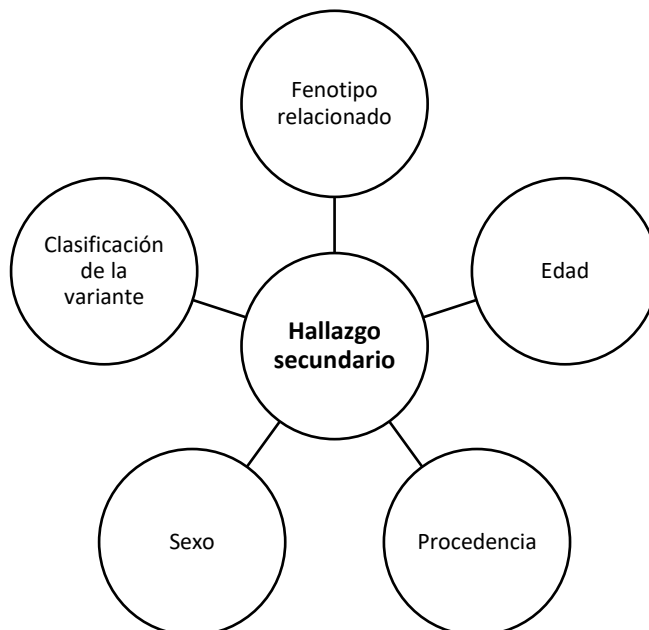
5.3.1 Muestreo

No se realizó ningún tipo de muestreo, y la muestra fue por conveniencia. Se tomó la población de pacientes que acudieron al laboratorio de genética para realizarse pruebas diagnósticas ordenadas por otro médico.

5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables que se utilizaron corresponden a características demográficas y genómicas, tal como se describen en el siguiente diagrama y tabla.

5.4.1 Diagrama de variables



5.4.2 Tabla de variables

NOMBRE	CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN EN EL ESTUDIO	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN POR LA NATURALEZA	UNIDAD DE MEDIDA EN EL ESTUDIO
Sexo	Independiente o explicativa	Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Edad	Independiente o explicativa	Edad en años	Cuantitativa razón	Años
Procedencia	Independiente o explicativa	Región de Colombia	Cualitativa nominal politómica	1: Costa pacífica norte 2: Caribe 3: Región andina suroccidental 4: Región andina central

NOMBRE	CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN EN EL ESTUDIO	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN POR LA NATURALEZA	UNIDAD DE MEDIDA EN EL ESTUDIO
Hallazgo secundario	Dependiente o de resultado	Otro hallazgo positivo, diferente al esperado al ordenar una secuenciación de exoma	Cualitativa nominal politómica	Variante patogénica o probablemente patogénica en los 59 genes nominados por el ACMG.
Clasificación de la variante	Independiente o explicativa	Clasificación de la patogenicidad de la variante según la penetrancia	Cualitativa nominal politómica	1: Patogénica 2: Probablemente patogénica 3: Significado incierto 4: Probablemente benigna 5: Benigna
Fenotipo relacionado	Independiente o explicativa	Anormalidad resultante de la mutación de un gen particular	Cualitativa nominal politómica	27 fenotipos asociados a los 59 genes nominados por el ACMG.

5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.5.1 Fuentes de Información

La fuente de información fue secundaria, se utilizaron archivos .vcf de 160 exomas clínicos que fueron analizados mediante secuenciación de siguiente generación (NGS), utilizando la plataforma del programa *SOPHiA DDM Genetics CS 5.0.8--B138-B3E5886* entre el 2015 y el 2018, sometidos por Genética Molecular de Colombia S.A.S. en la sede de Bogotá, con los respectivos expedientes para obtener los datos demográficos.

5.5.2 Proceso de obtención de la información

Se solicitó autorización y aprobación escrita al Director Científico del laboratorio para acceder tanto a los expedientes como a la base de datos de los exomas clínicos, hasta que se termine el trabajo de grado y se publique el artículo (Anexo A).

5.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

TIPO	DESCRIPCIÓN DE LA POSIBILIDAD DE OCURRENCIA	FORMA DE CONTROL
Selección	Reiteración del mismo alelo analizado varias veces por la inclusión de casos familiares	Selección del caso índice excluyendo los demás familiares
	La indicación del análisis del exoma está entre los 59 genes recomendados	Excluir los exomas cuyo hallazgo es coincidente con la indicación de la prueba
Información	Errores en la genotipificación	Genotipificación de un individuo en dos oportunidades
	Errores en la tabulación de los datos	Doble ingreso del dato, análisis básicos de frecuencias para identificar errores, verificación nuevamente de la base de datos
Confusión	Baja calidad del exoma	Profundidad mínima de 30X, excluir los ADN degradados

5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

5.7.1 Técnicas de procesamiento

Se realizó el agrupamiento de los archivos .vcf de los 160 exomas clínicos disponibles, empleando el software VarSeq de *Golden Helix* SVS8.7.2, para el análisis bioinformático. Como principal criterio de calidad de los datos de secuenciación, se consideró una profundidad mínima de 30X para la selección de las variantes.

Se tuvieron en cuenta los 59 genes recomendados por el ACMG para el reporte de hallazgos secundarios. A partir de ellos, se realizó el filtro de las variantes empleando las bases de datos RefSeq Genes 105 interferimv1 y ClinVar de NCBI, que a su vez están basadas en la compilación de los resultados del proyecto del genoma humano versión GRCh37/hg19.

1. La base de datos de Secuencias de Referencia (RefSeq 105 interferimv1), suministrada por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) de los Estados Unidos de América, es un registro único que colecciona secuencias de nucleótidos (también de transcritos y proteínas), para cada organismo, las cuales son anotadas y curadas en un formato de acceso abierto que está disponible públicamente (76).
2. ClinVar es un archivo de acceso público que establece relaciones entre las variaciones genómicas humanas y los fenotipos con respaldo en la evidencia científica. El objetivo de ClinVar es facilitar el acceso, la comunicación, la interpretación y las relaciones que existen entre la variación genómica humana y el estado de salud observado. ClinVar es una herramienta valiosa para la genética médica al relacionar un genotipo con un fenotipo (77).

La información que se generó de cada una de las bases de datos genéticos se seleccionó de la siguiente manera: a partir de RefSeq se escogieron las variantes del genoma del tipo *frameshift*, *nonsense* y *splicing* ± 3 , y para ClinVar se identificaron aquellas variantes consideradas como patogénicas y probablemente patogénicas.

La selección de variantes se hizo partiendo de la base de datos RefSeq. Una vez seleccionadas las variantes, se eliminaron aquellas clasificadas en ClinVar como benignas y probablemente benignas. Las variantes restantes se filtraron teniendo en cuenta: 1. El predictor *Human Splicing Finder – HSF*, el cual evalúa solamente los efectos de las variantes en los sitios de splicing de una región codificante en el ADN (78). 2. El cálculo de la frecuencia alélica mínima (*minor allele frequency MAF*), que señala la menor frecuencia conocida de un alelo para los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en una población dada; se consideran variantes menos frecuentes aquellas con una MAF que oscila entre el 1 al 5% y variantes raras las que presentan una $MAF < 1\%$ (79). Se rechazaron las variantes con un resultado

>0,01 (>1%). 3. Para la clasificación de las variantes genómicas se tuvieron en cuenta los criterios establecidos en la guía emitida por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP), en el artículo publicado en la revista *Genetics in Medicine* en el 2015 (80). Como orientación para esta clasificación se utilizó la identificación automática de criterios en la página <https://varsome.com>, en la que la comunidad científica mundial facilita el intercambio de información en genómica humana. Posteriormente, se determinaron cuales variantes, según las recomendaciones establecidas por el ACMG, son las que se deberían informar al paciente por intermedio del médico tratante, si se hubiera obtenido el consentimiento informado para hacerlo.

La procedencia de las variantes se definió por áreas geográficas, con base en el artículo publicado en la revista *Forensic Science International* en el 2003 (81).

5.7.2 Análisis de los datos

El análisis estadístico se hizo con el software *SPSS statistics* versión 24 de IBM con licencia de uso autorizada para la Universidad del Rosario. Se hizo el análisis descriptivo univariado de todas las variables sociodemográficas; para la variable cuantitativa se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, y las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y porcentajes.

Se determinó la prevalencia puntual de los hallazgos secundarios en la población, teniendo en cuenta el total de genes, cada gen de forma individual y las características sociodemográficas. La edad se recodificó en dos grupos con base en la mediana como criterio estadístico: ≤ 14 años y > 14 años.

Para el análisis bivariado, se recodificó en dos grupos la variable procedencia por contar con cuatro categorías (región Caribe, Costa Pacífica Norte, Andina Central y

Andina Suroccidental), teniendo en cuenta un criterio estadístico como fue el de que la región Andina Central tuvo un aporte importante en los datos, y un criterio de genética basado en las poblaciones nativas colombianas, entre las cuales está la afrocolombiana, que incluye comunidades de la costa caribe, mar caribe, costa pacífica y región Pacífica (82). Se dejó sola la región Andina Central como región Andina y se agruparon la región Caribe, Pacífico Norte y la región Andina Suroccidental, como región Afrocolombiana.

El análisis de asociaciones se realizó por medio de tablas de contingencia, utilizando el estadístico exacto de Fischer (*Fisher exact test*), y como medida epidemiológica la razón de prevalencias, con base en los odds de los pacientes que presentaron y no presentaron hallazgos secundarios para informar.

Se comparó la prevalencia de hallazgos secundarios detectados en este estudio con otros estudios reportados en la literatura científica que hayan anotado el listado de 56 o 59 genes recomendado por el ACMG.

Se determinó un modelo multivariado de predicción para la población analizada.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la resolución 8.430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se “establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, artículo 11, literal a, se considera una investigación sin riesgo dado que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Los exomas clínicos fueron analizados por orden médica y con consentimiento informado previo de los pacientes. Este proyecto no pretendió informar a los pacientes los hallazgos secundarios en los exomas evaluados, dado que no se obtuvo previamente su consentimiento expreso para la divulgación; sin embargo, se resalta el debido proceso de las bases biológicas y la confidencialidad de los datos de los usuarios y profesionales, al utilizarse una base de datos anonimizada.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

La población estudiada estuvo conformada por los exomas de 160 pacientes, de los cuales el 52,5% fueron mujeres y el 47,5% hombres. La procedencia, en su mayoría, fue de la región Andina Central de Colombia (77,5%). El rango de edad estuvo entre 1 y 79 años, con una mediana de 14, una media poblacional de 22 años, el percentil 25 a los 6 años y el percentil 75 fue a los 35 años (ver Tabla 2).

Tabla 2. Características sociodemográficas

Variable		N= 160 Recuento (%)
Sexo	Femenino	84 (52,5)
	Masculino	76 (47,5)
Edad	Media (De)	22 ($\pm 19,9$)
	Mediana (RIC)	14 (6 - 35)
	Mínimo – Máximo	1 – 79
Procedencia	Región Andina Central	124 (77,5)
	Región Andina Suroccidental	20 (12,5)
	Caribe	16 (10,0)
	Costa Pacífica Norte	0 (0,0)

7.2 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES GENÓMICAS PARA INFORMAR

Entre las variantes se eligieron (Anexo B) aquellas que para cada base de datos mostraron relevancia clínica; de RefSeq se seleccionaron 90 variantes del tipo *frameshift*, *nonsense* y *splicing* ± 3 y de ClinVar se seleccionaron 12 variantes patogénicas y probablemente patogénicas. De las 90 variantes seleccionadas en RefSeq se excluyeron las variantes que por ClinVar fueron clasificadas como benignas y probablemente benignas (74 variantes) y a las variantes remanentes (16 variantes) se les aplicó el predictor *HSF*, un *MAF* $< 0,01$ y los criterios establecidos en la guía del ACMG y AMP, quedando seis variantes aceptadas. Estas seis

variantes, junto con las 12 seleccionadas de la base de datos ClinVar, sumaron en total 18 variantes clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas (ver Tabla 3). Las cuales se localizaron en 15 de los 59 genes listados por el ACMG y todas fueron heterocigotas (Anexo C). De estas 18, con base en las recomendaciones del ACMG, se seleccionaron diez variantes que se deberían informar al reunir todos los criterios pertinentes.

Tabla 3. Clasificación de las variantes

Tipo de Variante	Clasificación	
variante <i>frameshift</i>	Patogénica	6
	Probablemente Patogénica	3
variante <i>missense</i>	Patogénica	3
variante <i>nonsense</i>	Patogénica	1
variante <i>splice</i>	Patogénica	2
	Probablemente Patogénica	3
Total		18

7.3 PREVALENCIA DE HALLAZGOS SECUNDARIOS PARA INFORMAR

Para la estimación de la prevalencia se tuvo en cuenta si hubo alguna coincidencia entre la indicación de la prueba genética en el paciente y el hallazgo secundario identificado, con el fin de no incluir en el cálculo esos casos específicos.

De los 160 pacientes (exomas) del presente estudio, el 28% (45) tuvieron una indicación de la prueba relacionada con alguno de los 59 genes del listado ACMG. De los cuales el 8,8% (cuatro exomas) presentaron variantes para informar en genes asociados a la indicación de la prueba: *APC*, *BRCA2*, *LDLR* y *MLH1*, como se relaciona en la Tabla 4. Al existir coincidencia entre el hallazgo identificado y la indicación de la prueba, se excluyeron cuatro variantes de las 10, quedando un total de seis.

Tabla 4. Exclusión de datos por coincidencia del hallazgo con la indicación de la prueba

Gen	Variante	No. Exomas	Observación
<i>APC</i>	5:112174471-Del NM_000038.5:c.3180_3184delAAAAC NP_000029.2 (p.Gln1062Terfs)	1	Se excluye la variante
<i>BRCA2</i>	13:32953588-Ins NM_000059.3:c.8890dupA NP_000050.2 (p.Arg2964Lysfs*54)	1	Se excluye la variante
<i>LDLR</i>	19:11200235-SNV NM_000527.4:c.11G>A NP_000518.1 (p.Trp4Ter)	1	Se excluye la variante
<i>MLH1</i>	3:37056036-SNV NM_000249.3:c.790+1G>A	1	Se excluye la variante

7.3.1 Prevalencia general

En la muestra poblacional analizada, la probabilidad de que un exoma tenga un hallazgo secundario para informar en uno de los 59 genes del listado recomendado por el ACMG fue del 4,4%, lo que correspondió a siete del total de los 160 exomas; por otra parte, el 95,6% (153 exomas) no mostraron variante alguna (ver Tabla 5). La probabilidad de que un gen presente una variante para informar fue del 10,2%, lo que correspondió a seis del total de los 59 genes, quedando un 89,8% (53 genes) sin ninguna variante identificada (ver Tabla 5).

7.3.2 Prevalencia por gen

Del listado de los 59 genes recomendados por la ACMG, hubo seis que presentaron variantes para informar: *BRCA2*, *COL3A1*, *LDLR*, *MYBPC3*, *PKP2* y *PMS2*. Todos con una sola variante clasificada como patogénica o probablemente patogénica, todos presentaron una prevalencia del 16,7% sobre el total de las seis variantes identificadas. En cuanto a su presentación en los pacientes, el gen *PMS2* estuvo afectado en dos exomas, lo que corresponde a un 1,3%, y los cinco genes restantes estuvieron afectados en un solo exoma (0,6%) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de exomas y genes afectados con hallazgos secundarios para informar

Gene	Marcador de la variante	Total Variantes	Prevalencia	No. exomas	Prevalencia
<i>BRCA2</i>	13:32912346-Del	1	16,7%	1	0,6%
<i>COL3A1</i>	2:189859303-SNV	1	16,7%	1	0,6%
<i>LDLR</i>	19:11216084-SNV	1	16,7%	1	0,6%
<i>MYBPC3</i>	11:47370093-SNV	1	16,7%	1	0,6%
<i>PKP2</i>	12:33030976-Del	1	16,7%	1	0,6%
<i>PMS2</i>	7:6018315-Del	1	16,7%	2	1,3%
Total		6	100,0%	7	4,4%

7.3.3 Prevalencia por características sociodemográficas

El 85,7% (seis exomas) de los siete que presentaron genes afectados con variantes para informar fueron procedentes de la región Andina Central, mientras que el 14,3% (un exoma) procedió de la región Andina Suroccidental. Los genes afectados en la región Andina Central fueron *BRCA2*, *LDLR*, *MYBPC3*, *PKP2* y *PMS2*; por otra parte, el gen afectado en la región Andina Suroccidental fue el *COL3A1* (ver Figura 1).

El 71,4% (cinco exomas) de los siete que presentaron genes afectados con variantes para informar, fueron del sexo femenino y los dos restantes fueron de sexo masculino (28,6%). Los genes afectados en el sexo femenino fueron *BRCA2*, *COL3A*, *LDLR*, *PKP2* y *PMS2* mientras que los genes afectados en el sexo masculino fueron el *MYBPC3* y *PMS2*. En cuanto a la edad, cinco pacientes (71,4%) tuvieron una edad ≤ 14 años y dos (28,6%) una edad >14 años; los genes afectados en los $\leq$ de 14 años fueron *BRCA2*, *COL3A*, *PKP2* y *PMS2*, mientras que los genes afectados en los mayores de 14 años fueron *LDLR* y *MYBPC3* (ver Figura 2).

Figura 1. Prevalencia de genes afectados por región de procedencia

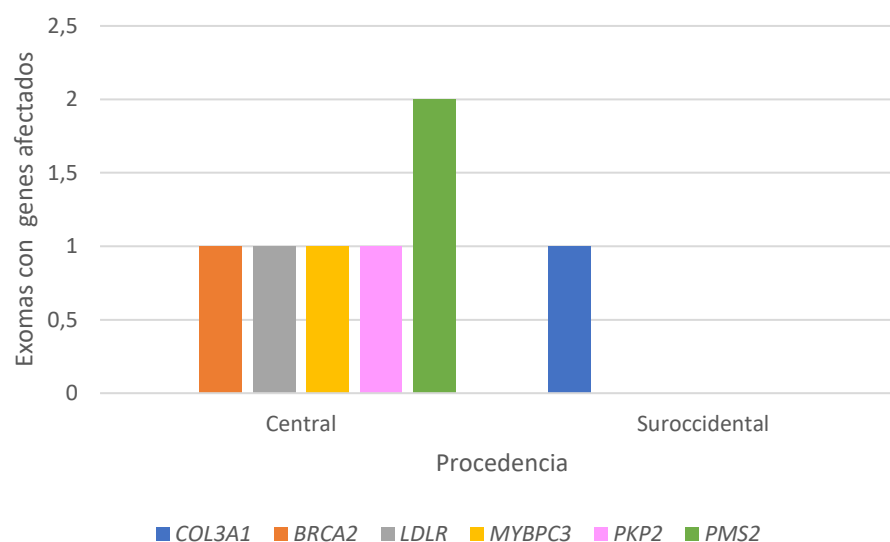
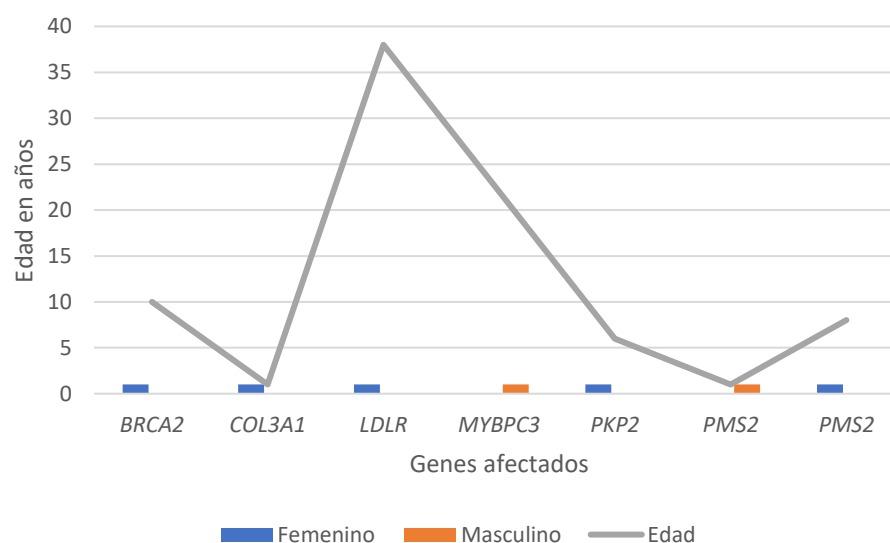


Figura 2. Prevalencia de genes afectados por sexo y edad



En la Tabla 6 se relacionan las prevalencias puntuales de los hallazgos secundarios para informar en la muestra de la población colombiana, teniendo en cuenta el total de genes, cada gen de forma individual, las variantes nuevas y por áreas geográficas.

Tabla 6. Relación de prevalencias

Prevalencia de hallazgos secundarios		Prevalencia	
Prevalencia general	Por exoma	4,4%	
	Por gen	10,2%	
Prevalencia por gen	Para los exomas	1,3% <i>PMS2</i> 0,6% <i>BRCA2, COL3A1, LDLR, MYBPC3, PKP2</i>	
	Para las variantes	16,7%	
Prevalencia por características demográficas	Procedencia	Andina central	85,7%
		Andina suroccidental	14,3%
	Sexo	Femenino	71,4%
		Masculino	28,6%
	Edad	≤14 años	71,4%
		>14 años	28,6%

7.4 ASOCIACIÓN DE HALLAZGOS SECUNDARIOS CON LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Al realizar el análisis bivariado de la variable hallazgos secundarios para informar junto con la variable sexo, se identificó asociación con el sexo femenino de 0,427 veces el valor observado en los hombres, resultado que no fue significativo estadísticamente al presentar un IC95% que pasa por el uno, y al arrojar un valor de $P=0,265$, el cual no fue estadísticamente significativo ($P>0,05$) (ver Tabla 7).

Al realizar el análisis bivariado de la variable hallazgos secundarios para informar junto con la variable de procedencia, la asociación de encontrar un hallazgo secundario en la región Andina fue 1,78 veces el observado en la región Afrocolombiana; no obstante, el valor no fue significativo al presentar un IC95% que pasa por el uno, y arrojar un valor de $P=0,506$, el cual tampoco fue estadísticamente significativo ($P>0,05$) (ver Tabla 7).

Al realizar el análisis bivariado de las variables hallazgos secundarios para informar junto con la edad, la asociación de presentar un hallazgo secundario en el grupo ≤14 años fue 0,375 veces comparada con el grupo >14 años, la cual no fue significativa al presentar un IC95% que pasa por el uno, y arrojar un valor de $P=0,211$, el cual no fue estadísticamente significativo ($P>0,05$) (ver Tabla 7).

Tabla 7. Asociación entre la identificación de hallazgos secundarios y las características sociodemográficas

Características		Hallazgos secundarios		OR	IC 95%	VALOR P*
		Si	No			
Sexo	Femenino	5	79	0,427	0,080 - 2,269	0,265
	Masculino	2	74			
Procedencia	Andina	6	118	1,78	0,207 - 15,284	0,505
	Afrocolombiana	1	35			
Edad (Años)	≤14 años	5	74	0,375	0,071 - 1,991	0,211
	>14	2	79			

*El valor de p se calculó con el estadístico exacto de Fisher.

Se corrió el modelo de regresión logística con las tres variables sociodemográficas: sexo, edad y procedencia; de las cuales, ninguna fue significativa en aumentar la probabilidad de presentar hallazgos secundarios para informar (ver Tabla 8).

Tabla 8. Modelo ajustado regresión logística

Modelo	B	E.T.	Wald	P	Exp(B)	IC 95%
Edad	1,106	0,866	1,632	0,201	3,024	0,554 - 16,512
Sexo	0,92	0,863	1,136	0,287	2,51	0,462 - 13,630
Procedencia	-1,711	1,116	0,405	0,524	0,491	0,055 - 4,382
Constante	-4,196	0,987	18,066	0,000	0,015	

7.5 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS REALIZADOS EN OTRAS POBLACIONES

En este estudio se identificaron seis variantes genómicas para informar como patogénicas y probablemente patogénicas, en seis de los 59 genes recomendados y en siete de los 160 exomas analizados, con una prevalencia del 10,2% y 4,4% respectivamente (ver Tabla 6). A diferencia de lo reportado por Dorschner *et al.* (83) quienes encontraron en 18 (1,8%) de 1.000 participantes adultos de ascendencia europea y africana (exomas), 18 variantes patogénicas y probablemente patogénicas en 11 genes, de un total de 114 genes entre los cuales 52 hacían parte de la versión 1.0 de la lista del ACMG, esta diferencia probablemente se debe a que

utilizaron un criterio más exigente de MAF al excluir las variantes con un resultado $>0,005$. Este estudio utilizó la versión 1.0 de las recomendaciones del ACMG y otros criterios de clasificación, debido a que la versión 2.0 de las recomendaciones y los criterios emitidos en la guía del ACMG y la AMP fueron publicados posteriormente.

En el estudio de Lawrence *et al.* (84) encontraron en 27 (4,9%) de 543 exomas de familias de ascendencia europea (blanca), africana americana (negra), asiática, multiétnica y desconocida; 14 variantes patogénicas en nueve genes. No utilizaron la MAF como un criterio de exclusión, utilizaron la versión 1.0 de las recomendaciones del ACMG y otros criterios de clasificación, debido a que la versión 2.0 de las recomendaciones y los criterios emitidos en la guía del ACMG y la AMP fueron publicados posteriormente. Como se puede ver, los resultados, frente a la prevalencia de variantes para informar fue similar al del presente estudio.

En el estudio de Jurgens *et al.* (85), se incluyeron personas de ascendencia europea, africana y latina, identificándose dos variantes reportables en dos (0,86%) de 232 individuos (exoma completo) en dos genes. Utilizaron la versión 1.0 de las recomendaciones del ACMG, una $MAF \geq 0,01$ como excluyente y los criterios de clasificación utilizados en el estudio de Dorschner *et al.*; debido a que la versión 2.0 de las recomendaciones y los criterios emitidos en la guía del ACMG y la AMP fueron publicados posteriormente.

Dos estudios publicados en Corea del Sur, el primero de Jang *et al.* (86) encontraron que 13 (~7%) de 196 individuos (exoma completo) presentaron once variantes patogénicas y probablemente patogénicas en diez genes. Por otra parte, en el estudio de Kwak *et al.* (87) categorizaron en 32 (2,45%) de 1.303 participantes (exoma completo), 26 variantes clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas en 11 genes. Ambos estudios utilizaron la versión 1.0 de las recomendaciones del ACMG, una $MAF < 0,005$ y los criterios emitidos en la guía del ACMG y la AMP.

En el estudio de Tang *et al.* (88) detectaron en 24 (2,5%) de 954 pacientes del este asiático (genoma completo), 21 variantes patogénicas y probablemente patogénicas en doce genes, no especifican la edad de los pacientes. Utilizaron como parámetro de exclusión una $MAF > 0,05$ para clasificar las variantes como benignas, la versión 2.0 de las recomendaciones del ACMG y los criterios de clasificación de la guía del ACMG y la AMP.

En el estudio de Yamaguchi-Kabata *et al.* (89) identificaron en 431 (21%) de 2.049 individuos japoneses (genoma completo), 143 variantes patogénicas reportables en 47 genes de 57 genes recomendados. Utilizaron la versión 2.0 de las recomendaciones del ACMG (aunque no la totalidad de los 59 genes), una $MAF < 0,005$ y otros criterios de clasificación.

En el estudio de Jain *et al.* (90) identificaron en 6 (0,59%) de 1.005 individuos originarios de Qatar (88 genomas completos y 917 exomas completos), cuatro variantes genéticas patogénica y probablemente patogénicas en cuatro genes. Utilizaron la versión 2.0 de las recomendaciones del ACMG, una $MAF > 0,01$ como criterio de exclusión y los criterios de clasificación de la guía del ACMG y la AMP.

En el estudio de Chen *et al.* (91) encontraron en 12 (2,85%) de 421 individuos de origen chino (exoma completo) menores de 18 años, 11 variantes patogénicas y probablemente patogénicas en ocho genes. Utilizaron la versión 2.0 de las recomendaciones del ACMG, un criterio más exigente de la MAF al excluir las variantes con un resultado $> 0,005$ y los criterios de clasificación de la guía del ACMG y la AMP.

8. DISCUSIÓN

El ACMG recomendó hacer la búsqueda activa de variantes en 59 genes relacionados con 27 condiciones médicas (ver Tabla 1), cuando a un individuo le sea ordenada una prueba de exoma o genoma completo por algún otro motivo (7, 8). El propósito de este estudio fue identificar, por primera vez en nuestro medio y en una muestra de la población colombiana, la prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los genes recomendados por el ACMG en personas a quienes se les realizó una secuenciación del exoma clínico, junto con la valoración de si estos hallazgos pueden tener impacto médico en la salud de los portadores de esas variantes.

El algoritmo de análisis tuvo en cuenta la anotación de la base de datos de secuenciación del genoma (Refseq) y la anotación de la base de datos ClinVar de las variantes informadas como causantes de enfermedad (patogénicas y probablemente patogénicas), ambas bases de datos públicas son resultado del proyecto del genoma humano y de estudios posteriores.

En la selección de aquellas variantes que corresponden a un hallazgo secundario para informar, relacionado con una enfermedad y tomando en cuenta las bases de datos anteriores, se aplicaron criterios de escogencia de variantes candidatas como fueron el uso de la frecuencia alélica mínima $<1\%$ (o $MAF < 0,01$), la aplicación de los criterios recomendados por el ACMG y la AMP en los estándares y guías para la interpretación de variantes del 2015 y las recomendaciones del ACMG de las variantes para informar del 2017 (Anexo B).

Las diferencias encontradas en los distintos estudios pueden estar relacionadas con variaciones en la metodología utilizada por los grupos investigadores para realizar la selección de variantes, tales como el uso de diferente versión del listado de genes

del ACMG, aplicación de un criterio diferente de MAF, uso de criterios de clasificación diferentes a los recomendados en la guía del ACMG y la AMP, uso de genoma o exoma completo, y por la inclusión o no en los cálculos de aquellas variantes que son coincidentes con la indicación de la prueba. Así como también, deberse a diferencias en el contexto poblacional en cuanto a origen étnico y edad, a los avances en las técnicas de análisis de secuencia del genoma y por la mayor cantidad de variantes reportadas actualmente en las bases de datos públicas; lo que puede conllevar a diferencias en la cobertura, la calidad de la secuenciación del exoma e identificación de variantes probablemente patogénicas y patogénicas.

Con los datos de secuenciación del exoma en el presente estudio se detectaron variantes para informar en los genes *BRCA2*, *COL3A1*, *LDLR*, *MYBPC3*, *PKP2* y *PMS2*.

El gen de cáncer de mama hereditario tipo 2 (*BRCA2*; OMIM*600185) tiene como función activar la transcripción (24) y participar en el control de la proliferación y diferenciación celular (25). En uno de los pacientes se detectó la variante c.3860delA (NM_000059.3) en estado heterocigoto y de tipo *frameshift*, que produce la delección de la base adenina, lo que causa el corrimiento del marco de lectura y genera una proteína truncada y probablemente no funcional, con una cola aberrante de cinco residuos y un codón de parada prematuro (p.Asn1287Ilefs*6). Según la base de datos ClinVar la significancia clínica es patogénica, con una MAF de 0,0000156, relacionado con cáncer de seno y ovario hereditario (HBOC) OMIM#612555, de herencia autosómica dominante. Este gen es responsable (penetrancia) del 30 al 50% del HBOC (92), el 3,4% de portadores de variantes en este gen a la edad de 30 años desarrollaran cáncer de seno y entre el 1 y el 2% cáncer de ovario; a la edad de 70 años, entre el 45 y el 55% de los portadores desarrollarán cáncer de mama y el 20% cáncer de ovario (93). En Colombia se ha reportado una frecuencia del 17,6% de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (92). La detección de mutaciones tiene una implicación clínica importante en cuanto

a la evaluación del riesgo y la toma de decisiones en el manejo farmacológico y quirúrgico, por lo que recomiendan ampliar la cobertura de la realización de pruebas genéticas en pacientes con alto riesgo (94). Los familiares en primer grado y descendientes de quien presente esta mutación deben estudiarse para evaluar el riesgo.

El gen del colágeno tipo III alfa 1 (*COL3A1*; OMIM*120180), es un formador de fibrillas que comprende 3 cadenas alfa 1 que es el componente principal de la matriz extracelular en una variedad de órganos internos y de la piel (27). En uno de los pacientes se detectó la variante c.1330G>A (NM_000090.3) en estado heterocigoto y de tipo *missense*, que produce la sustitución del aminoácido glicina por arginina en la posición 444 de la proteína p.Gly444Arg. Según la base de datos ClinVar la significancia clínica es probablemente patogénica y está relacionado con el síndrome Ehlers-Danlos tipo IV - vascular (EDSv) OMIM#130050, de herencia autosómica dominante. Enfermedad, cuya frecuencia se estima en 1:50.000 a 1:200.000, el diagnóstico clínico se basa en la combinación de dos criterios mayores, los cuales son: historia familiar con una variante causal documentada en el gen *COL3A1* y la ruptura o disección arterial, la perforación espontánea del colon sigmoide, la ruptura uterina o complicaciones del embarazo y la formación de una fístula del seno carotídeo-cavernoso; condiciones que pueden llegar a ser letales (esperanza de vida <50 años) o comprometer la calidad de vida de los pacientes. A los 20 años, el 25% de las personas afectadas han presentado alguna complicación y a los 40 años, el 80%. En los casos en los que se cumpla con los criterios de diagnóstico, se les debe realizar pruebas genéticas para identificar las variaciones en *COL3A1* a fin de confirmar el diagnóstico, evaluando a otros familiares de primer grado de consanguinidad que puedan portar la misma mutación (95-98).

El gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*; OMIM*606945) codifica un receptor localizado en la membrana celular que se encarga de la homeostasis del colesterol (35). En uno de los pacientes se detectó la variante

c.502G>A (NM_000527.4) en estado heterocigoto y de tipo *missense*, que produce la sustitución del aminoácido ácido aspártico por asparagina en la posición 168 de la proteína p.Asp168Asn. Según la base de datos ClinVar la significancia clínica es probablemente patogénica, con una MAF de 0,00000813, relacionado con la hipercolesterolemia familiar (FH) OMIM#143890, de herencia autosómica dominante. La FH es una de las enfermedades hereditarias más comunes del mundo, se caracteriza por presentar niveles altos de colesterol total y LDL, además de arterioesclerosis prematura. Cerca del 50% de los hombres y el 30% de las mujeres pueden desarrollar una enfermedad coronaria antes de los 55 años si no son tratados, causando morbilidad y mortalidad significativas. Se han reportado frecuencias de 1:400 a 1:500 (99), de 1:200 a 1:500 en heterocigotos de América del Norte y Europa, y de 1:67 a 1:500 en heterocigotos de diferentes poblaciones y etnias. Para el diagnóstico se requiere la revisión del fenotipo (xantomas de tendón y arco corneal prematuro), de la historia familiar, un análisis bioquímico y la confirmación con pruebas genéticas. La penetrancia para variantes patogénicas heterocigotas del gen *LDLR* puede llegar a ser del 90%, siendo este el gen como causa principal de la FH; sin embargo, para esta condición hay más genes que pueden estar afectados, como el *APOB* y el *PCSK9* (100). De la misma manera, el hallazgo de una mutación en uno de estos genes confiere riesgo familiar en otras personas de la parentela que puedan portar la misma mutación identificada en el caso índice.

La proteína C de unión a la miosina cardíaca (*MYBPC3*; OMIM*600958), interviene en la modulación de la contracción del músculo cardíaco por fosforilación y degradación proteolítica y está unida a la cadena pesada de la miosina y a la titina en filamentos elásticos (43). En uno de los pacientes se detectó la variante c.655-1G>A (NM_000256.3) en estado heterocigoto y se trata de un cambio en el sitio de *splicing*, el cual afecta el lugar de reconocimiento de la maquinaria molecular encargada del corte y empalme del ARNm. Según la base de datos ClinVar la significancia clínica es patogénica y está relacionada con la cardiomiopatía

hipertrófica (HCM) OMIM#115197 y con la cardiomiopatía dilatada (DCM) OMIM# 615396, ambas de herencia autosómica dominante. La HCM y la DCM son dos de las tres cardiomiopatías principales que afectan al músculo cardíaco y se caracterizan por alteraciones en el tamaño de las cámaras cardíacas, en el grosor de la pared del ventrículo y por presentar contracción anormal en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular o congénita. La HCM es la enfermedad cardiovascular hereditaria más común, con una frecuencia de 1:500, la penetrancia es incompleta, depende de la edad (personas jóvenes) y el género (sexo femenino), en los portadores mayores de 40 años es del 96,7% y de más de 55 años la penetrancia alcanza el 100%. El 60% de los casos son portadores de mutaciones en 1 de 8 genes de la proteína del sarcómero, siendo los genes principalmente afectados *MYBPC3* y *MYH7*, con un 70 al 80% de variantes identificadas. Los pacientes tienen el riesgo de presentar complicaciones tales como, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en el 2014 recomendó en sus guías la realización de pruebas genéticas en aquellos individuos que cumplían con los criterios diagnósticos de HCM con el fin de hacer la detección genética en los familiares. En cuanto a la DCM, esta se caracteriza por la presencia de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con una frecuencia de presentación de 1:2.500 personas, con penetrancia incompleta (no se dispone de datos para el gen *MYBPC3* por el número limitado de casos informados) y el gen afectado más prevalente es el *TTN* seguido de *MYBPC3*, este último representa hasta el 4% de los casos de DCM (101-104).

La placofilina del tipo 2 (*PKP2*; OMIM*602861) es una proteína que contiene repeticiones de secuencia que se localiza en la placa desmosomal y en el núcleo celular. *PKP2* participa en la unión de cadherinas a filamentos intermedios en el citoesqueleto (51). En uno de los pacientes se detectó la variante c.837_838delCG (NM_004572.3) en estado heterocigoto y de tipo *frameshift*, que produce la delección de las bases citosina y guanina, lo que causa el corrimiento del marco de lectura, generando una proteína truncada y probablemente no funcional, con una cola

aberrante de 54 residuos y un codón de parada prematuro (p.Val280Hisfs*55). Según la base de datos ClinVar, la significancia clínica es probablemente patogénica, con una MAF de 0,00000407 y relacionada con la cardiomiopatía arritmogénica ventricular derecha (ARVC) OMIM#609040. La ARVC es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta, se ha reportado que los familiares en primer grado portadores tienen un riesgo entre el 34 y el 40% de desarrollar la enfermedad, relacionada con la edad, afecta los desmosomas y la unión celular. El 25% de las variantes que causan ARVC se identifican en este gen; sin embargo, se ha visto que hay interacciones importantes de otros genes en el desarrollo de esta enfermedad, como son *DSP*, *DSC2*, *DSG2*, *PKP4* y *JUP* (105). ARVC causa cerca del 20% de casos de muerte súbita en atletas menores de 35 años con una prevalencia relativamente baja de 1:1.000–1:5.000. Condición que se puede tratar con cambios en el estilo de vida, en cuanto a las dosis adecuadas de ejercicio; sin embargo, se necesitan de más estudios para un abordaje definitivo (106). Las pruebas genéticas son una buena herramienta para la confirmación del diagnóstico en aquellos casos sospechosos y facilita la detección en miembros de la familia. Se recomienda hacer un seguimiento a los adolescentes y adultos jóvenes identificados con variantes patogénicas cada dos a tres años y una evaluación a los miembros de la familia cada dos a cinco años dependiendo de su edad y si presentan mutación (105, 107).

El gen para el aumento de la segregación posmeiótica de *Sacharomyces cerevisiae* del tipo 2 (*PMS2*; OMIM*600259) hace parte de la familia de genes de reparación de los malos apareamientos del ADN (MMR) y de pequeñas inserciones y deleciones que pueden ocurrir durante la replicación de la molécula (52). En dos pacientes se detectó la variante c.2186_2187delTC (NM_001322014.1) en estado heterocigoto y de tipo *frameshift*, que produce la delección de las bases timina y citosina, lo que causa el corrimiento del marco de lectura y genera una proteína truncada y probablemente no funcional, con una cola aberrante de cinco residuos y un codón de parada prematuro (p.Leu729Glnfs*6). Según la base de datos ClinVar

la significancia clínica es patogénica, con una MAF de 0,00181, relacionado con el Síndrome Lynch (LS) OMIM#120435, de herencia autosómica dominante. Los pacientes con LS tienen un mayor riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer como: el colorrectal (CRC) (70–80%), de endometrio (50–60%), de estómago (13–19%), de ovario (9–14%), de intestino delgado, tracto biliar, cerebro y carcinoma de uréteres y pelvis renal. El cáncer se genera por variantes presentes en los genes de reparación de los malos apareamientos del ADN, con una frecuencia del 39 al 42% para el *MLH1*, del 33% en *MSH2*, del 18 al 19% en *MSH6* y del 8 al 9% en *PMS2*. El LS asociado al gen *PMS2* tiene una penetrancia baja, que se puede deber a la menor frecuencia observada al no ser estudiado tan rigurosamente como los otros genes MMR, y a que la edad de presentación es en pacientes mayores, con una edad media de diagnóstico del primer cáncer colorrectal de 48 años. Las mutaciones patogénicas en *PMS2* causan un riesgo de por vida (penetrancia), estimado de entre el 25% y el 32% de los cánceres asociados, con un mayor riesgo en los hombres (18,75%) en comparación con las mujeres (10,56%) (108-110).

El presente estudio pretende contribuir a la planeación de los servicios de salud, con énfasis en la elaboración de programas encaminados a la detección temprana, a través de la realización de pruebas genéticas para aquellas condiciones asociadas a una herencia autosómica dominante y recesiva, que permitan emitir un diagnóstico correcto y oportuno y así, poder implementar intervenciones y asesoría genética apropiada, tanto al individuo como también a su grupo familiar. Extendiendo el beneficio de la medicina genómica y contribuyendo al mejoramiento de la calidad de vida, aumento de la expectativa de vida y disminución de la morbilidad asociada.

Al estar las pruebas genéticas disponibles en el plan obligatorio de salud de Colombia (POS) y con la capacidad de secuenciación que ya existe en el país, es posible hacer la búsqueda activa de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los 59 genes recomendados por el ACMG, cuando a una persona le indiquen una prueba genética por algún otro motivo y con previo consentimiento

informado para hacerlo; teniendo en cuenta que no implica ningún incremento adicional en el costo que tiene que asumir el prestador o el asegurador de los servicios de salud.

No obstante los hallazgos identificados, se recomienda realizar otros estudios de tipo transversal analítico y, eventualmente con otros genes que ocasionan enfermedades de mayor prevalencia en la población colombiana (por ejemplo, la enfermedad de Morquio, anemia falciforme, talasemias o raquitismo, para las que se han detectado focos poblacionales que pudieran ser el resultado de un efecto fundador), y con un mayor tamaño de muestra que permita extrapolar los resultados a la población general; una vez, se cuente con una mayor información, se recomienda realizar una evaluación económica, la cual al tener en cuenta la razón de costo – efectividad incremental (ICER o RCEI) y la utilidad medida en años de vida ajustados por calidad (QALY o AVAC), permitirá medir el impacto en el sistema de salud, en cuanto a los costos en los que se incurrirá por cada unidad adicional de beneficio en salud. Es importante estandarizar la metodología, no solo para la clasificación de variantes, sino también para realizar la anotación con las diferentes bases de datos, además de usar pruebas confirmatorias para no incurrir en el llamado de falsos positivos; de tal forma que los estudios de investigación puedan ser comparables entre sí.

Se sugiere reportar las variantes patogénicas y probablemente patogénicas identificadas en los genes *ATP7B* (OMIM*606882) y *MUTYH* (OMIM*604033), no únicamente en estado homocigoto o heterocigoto compuesto, sino también aquellas identificadas en estado heterocigoto; toda vez que, en las mutaciones autosómicas recesivas, ambos padres suelen ser portadores sanos y la probabilidad de transmitir el trastorno a la descendencia es del 25% en cualquier embarazo de la pareja, independientemente del sexo del niño.

Las mutaciones en el gen *ATP7B* causan la enfermedad de Wilson (WD) OMIM # 277900, la cual es una enfermedad autosómica recesiva para la cual se ha informado una frecuencia estimada de mutaciones con significancia clínica en portadores heterocigotos en varias poblaciones: europea del 1%, rusa del 0,93% (111), francesa del 3,22 %, británica del 4% británica y coreana del 1,8% (112). En el presente estudio se identificó en un paciente la variante c.2906G>A (NM_000053.3) en estado heterocigoto y de tipo *missense*, que produce la sustitución del aminoácido arginina por glutamina en la posición 969 de la proteína p.Arg969Gln que, según la base de datos ClinVar tiene una significancia clínica de patogénica, con una MAF de 0,0000366.

Por otra parte, las mutaciones en el gen *MUTYH* causan el adenoma colorrectal múltiple (FAP) OMIM# 608456 y la poliposis adenomatosa colorrectal con pilomatricomas OMIM#132600, ambas enfermedades autosómicas recesivas, se ha reportado una frecuencia en portadores heterocigotos en varias poblaciones: japonesa del 4,3% (113), alemana del 4,3% con historia familiar de cáncer colorrectal, del 2,15 con cáncer colorrectal esporádico y de 1% sin antecedentes ni historia familiar (114), judía de origen norafricano del 18% con antecedentes e historia familiar de adenomas y/o cáncer colorrectal, y del 6,9% sin antecedentes de adenomas ni cáncer (115). En el presente estudio se identificó en un paciente la variante c.1227_1228dupGG (NM_001128425.1) en estado heterocigoto y de tipo *frameshift*, que produce la duplicación de la base guanina, lo que causa el corrimiento del marco de lectura, generando una proteína truncada y probablemente no funcional que posee una cola aberrante de 42 residuos y un codón de parada prematuro (p.Glu410Glyfs*43) que, según la base de datos ClinVar, la significancia clínica es patogénica, con una MAF de 0,00015.

La identificación de estas dos variantes patogénicas permite señalar que las personas que las traen en su genoma son portadores heterocigotos sanos para una mutación relativamente común en la población, sugiere que el análisis de hallazgos

secundarios en el exoma o genoma humanos, además de ofrecer información de hallazgos secundarios de interés para una persona que ha recibido una prueba de exoma, el estudio de exoma o genoma humanos puede ser la base para determinar las frecuencias poblacionales de mutaciones y variantes de importancia clínica, que permitan establecer las frecuencias esperadas de afectados en la población colombiana y, con esta información, tener un mejor conocimiento de la epidemiología genética de las enfermedades hereditarias comunes e infrecuentes en Colombia.

Las enfermedades o condiciones genéticas escogidas por el ACMG reúnen criterios de pertinencia por su gravedad, riesgo y disponibilidad de medidas preventivas y terapéuticas. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar es la enfermedad hereditaria autosómica dominante más común en los humanos, causando morbilidad y mortalidad significativas (infarto del miocardio y enfermedad coronaria), para la cual existe tratamiento para reducir el riesgo, por medio de cambios en el estilo de vida (dieta, control del peso) y manejo farmacológico (99). Otra condición es el cáncer de seno y ovario hereditario, con una frecuencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* reportada en Colombia del 17,6% (100), son mujeres adultas portadoras de una mutación en un gen que origina muerte precoz, la cual se puede evitar mediante manejo farmacológico y quirúrgico profiláctico.

La probabilidad de que en un exoma se identificara un hallazgo secundario a informar en el presente estudio fue del 4,4%, por lo cual el análisis adicional por encima de la indicación médica inicial contribuye de manera positiva en el mantenimiento del estado de salud del afectado y además de algunos familiares en riesgo. Por lo que la recomendación del ACMG parece ser adecuada y correcta, en concordancia con principios éticos como la no maleficencia y la beneficencia. De allí la importancia del respeto a la autonomía del paciente de decidir si se hace o no la búsqueda activa de mutaciones en otros genes, manifestando su aceptación por medio del consentimiento informado pretest, para que a través del profesional

tratante le sean informados los resultados. El 71,4% de los pacientes fueron menores de 14 años, por lo que se recomienda que la información de los hallazgos secundarios ocurra una vez se alcance la mayoría de edad y se cumpla la premisa de obtener un consentimiento informado seguido del asesoramiento genético en donde se comunique la información genómica obtenida, y de iniciar algún manejo preventivo o tratamiento; claro está, que ésta recomendación depende de la penetrancia y riesgo de la condición asociada con la mutación identificada.

El presente estudio tuvo las siguientes limitaciones: el análisis únicamente incluyó 160 exomas y que en el 85,7% procedieron de la región Andina Central (Cundinamarca, Boyacá, Caldas, Santander, Norte de Santander, Antioquia, Quindío, Tolima, Valle del Cauca, Huila, Meta, Caquetá y Casanare), por lo que no se puede hacer una inferencia a la población general. Por costos y a pesar de que la secuenciación de exoma ofrece niveles adecuados de cobertura y profundidad en los genes estudiados, no fue posible hacer la prueba confirmatoria mediante la secuenciación de Sanger para disminuir el riesgo de llamado de falsos positivos de variantes incorrectamente clasificadas. Además, no se tuvieron disponibles los datos del fenotipo, únicamente la causa de indicación de la prueba, por lo que se requiere correlacionar los resultados con el cuadro clínico del paciente y su historia familiar, para medir su utilidad clínica. El análisis bioinformático permite hacer un hallazgo molecular que por sí solo no es suficiente para determinar concluyentemente la significancia clínica de una variante. Este tipo de estudios no permiten emitir conclusiones de causalidad.

9. CONCLUSIONES

La prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) para la población colombiana fue de un 4,4%; ocupando el cuarto puesto de mayor a menor, entre los nueve estudios revisados, y similar al estudio de Lawrence *et al.* quienes encontraron una prevalencia del 4,9%.

Este es el primer estudio a nivel de una muestra de la población colombiana y de Latinoamérica que establece la prevalencia de hallazgos secundarios para informar en los 59 genes listados por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG).

Los hallazgos secundarios para informar no son tan infrecuentes en la población colombiana, teniendo en cuenta la muestra de 160 pacientes (exomas clínicos), la frecuencia alélica mínima fue de 0,0125 para la variante identificada en el gen *PMS2* y de 0,00625 para las variantes identificadas en cada uno de los genes *BRCA2*, *COL3A1*, *LDLR*, *MYBPC3* y *PKP2*.

Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas para informar fueron tres de tipo *frameshift* (50%), dos *missense* (33%) y una *splice* (17%), todas heterocigotas.

Se identificaron dos variantes patogénicas, una en el gen *ATP7B* y otra en *MUTYH*, las cuales no cumplen con las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) para ser informadas, pero que pueden llegar a tener un impacto importante en la descendencia, en caso de que ambos padres sean portadores.

El análisis de variantes heterocigotas en el exoma puede permitir conocer la frecuencia poblacional de variantes comunes y raras implicadas en el estado de portador y, a través de ellas, deducir la frecuencia poblacional de las enfermedades genéticas que causan estas variantes.

No se encontró asociación entre las variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia) con la presencia de hallazgos secundarios para informar.

Se resalta la importancia de hacer la búsqueda activa de hallazgos secundarios, teniendo en cuenta el impacto clínico en la salud de los portadores de las variantes identificadas y sus familiares de primer grado de consanguinidad; de tal forma, que se pueda reportar al profesional tratante quien a su vez podrá hacer el asesoramiento genético y el manejo oportuno y pertinente al paciente y su grupo familiar. Dando cumplimiento estricto a los principios éticos de respeto a la autonomía, la no maleficencia y beneficencia, de tal forma que se oriente hacia la mejor decisión posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Séptima ed. Canadá: Saunders Elsevier; 2007.
2. Yu J-H, Harrell TM, Jamal SM, Tabor HK, Bamshad MJ. Attitudes of Genetics Professionals Toward the Return of Incidental Results from Exome and Whole-Genome Sequencing. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;95(1):77-84.
3. Scheuner MT, Peredo J, Benkendorf J, Bowdish B, Feldman G, Fleisher L, et al. Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in. *Genetics in Medicine*. 2015;17(1).
4. Ross LF, Rothstein MA, Clayton EW. Mandatory Extended Searches in All Genome Sequencing: "Incidental Findings," Patient Autonomy, and Shared Decision Making. *JAMA*. 2013;310(4):367-8.
5. Green RC, Lupski JR, Biesecker LG. Reporting Genomic Sequencing Results to Ordering Clinicians: Incidental, but Not Exceptional. *JAMA*. 2013;310(4):365-6.
6. Tabor HK, Auer PL, Jamal SM, Chong JX, Yu J-H, Gordon AS, et al. Pathogenic Variants for Mendelian and Complex Traits in Exomes of 6,517 European and African Americans: Implications for the Return of Incidental Results. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;95(2):183-93.
7. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine*. 2013;15(7).
8. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017;19(2).
9. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in Medicine*. 2014;17(1).

10. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. CORRIGENDUM: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics In Medicine*. 2017;19(4):484.
11. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Genetics Home Reference, Help Me Understand Genetics. 2018 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>].
12. Vandekerckhove J, Weber K. The Complete Amino Acid Sequence of Actins from Bovine Aorta, Bovine Heart, Bovine Fast Skeletal Muscle, and Rabbit, Slow Skeletal Muscle: A Protein-Chemical Analysis of Muscle Actin Differentiation. *Differentiation*. 1979;14(1):123-33.
13. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nature Genetics*. 2007;39:1488.
14. Humphries SE, Whittall R, Minty A, Buckingham M, Williamson R. There are approximately 20 actin genes in the human genome. *Nucleic Acids Res*. 1981;9:4895-908.
15. Hamada H, Petrino MG, Kakunaga T. Molecular structure and evolutionary origin of human cardiac muscle actin gene. *Proc Nat Acad Sci*. 1982;79:5901-5.
16. Hanson C, Miller J. Non-traditional roles for the adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein. *Gene*. 2005;361:1-12.
17. Law SW, Lackner K, Hospattankar A, Anchors J, Sakaguchi A, Naylor S, et al. Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2. *Proc Nat Acad Sci*. 1985;82:8340-4.
18. Tanzi R, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer, J., Wasco W, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genet*. 1993;5:344-50.

19. Dijkstra M, Veld G, Van den Berg G, Muller M, Kuipers F, Vonk R. Adenosine triphosphate-dependent copper transport in isolated rat liver plasma membranes. *J Clin Invest.* 1995;95:412-6.
20. Harris E. Cellular copper transport and metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:291-310.
21. Eng C. To be or not to BMP. *Nature Genetics.* 2001;28:105.
22. Wang B, Hurov K, Hofmann K, Elledge S. NBA1, a new player in the Brca1 A complex, is required for DNA damage resistance and checkpoint control. *Genes Dev.* 2009;23:729-39.
23. Thompson ME, Jensen RA, Obermiller PS, Page DL, Holt JT. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genetics.* 1995;9:444.
24. Milner J, Ponder B, Hughes-Davies L, Seltsmann, M., Kouzarides T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature.* 1997;386:772-3.
25. Rajan JV, Wang M, Marquis ST, Chodosh LA. Brca2 is coordinately regulated with Brca1 during proliferation and differentiation in mammary epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1996;93(23):13078.
26. Campbell KP, Leung AT, Sharp AH. The biochemistry and molecular biology of the dihydropyridine-sensitive calcium channel. *Trends in Neurosciences.* 1988;11(10):425-30.
27. Liu X, Wu H, Byrne M, Krane S, Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1997;94(5):1852.
28. Heuser A, Plovie E, Ellinor P, Grossmann, K., Shin J, et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2006;79:1081-8.
29. Wang H, Li Z-Y, Liu Y, Persson J, Beyer I, Möller T, et al. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. *Nature Medicine.* 2010;17:96.

30. Kazerounian S, Uitto J, Aho S. Unique role for the periplakin tail in intermediate filament association: specific binding to keratin 8 and vimentin. *Experimental Dermatology*. 2002;11(5):428-38.
31. Zhang H, Hu W, Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *The Journal of Cell Biology*. 1995;129(4):1165.
32. Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, Quinn M, Hantzopoulos P, Desnick RJ. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(21):7364.
33. Gianulis EC, Trudeau MC. Rescue of aberrant gating by a genetically encoded PAS (Per-Arnt-Sim) domain in several long QT syndrome mutant human ether-á-go-go-related gene potassium channels. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(25):22160-9.
34. Chandy KG, Williams CB, Spencer RH, Aguilar BA, Ghanshani S, Tempel BL, et al. A family of three mouse potassium channel genes with intronless coding regions. *Science*. 1990;247(4945):973.
35. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979;76(7):3330-7.
36. Fisher DZ, Chaudhary N, Blobel G. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(17):6450.
37. Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, Kozlov S, Sullivan T, Kamm RD, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(3):370-8.
38. Canaff L, Vanbellinhen J-F, Kaji H, Goltzman D, Hendy GN. Impaired transforming growth factor- β (TGF- β) transcriptional activity and cell proliferation control of a menin in-frame deletion mutant associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(11):8584-97.

39. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*. 1994;263(5153):1625.
40. Fishel R, Ewel A, Lee S, Lescoe MK, Griffith J. Binding of mismatched microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. *Science*. 1994;266(5189):1403.
41. Gradia S, Subramanian D, Wilson T, Acharya S, Makhov A, Griffith J, et al. hMSH2-hMSH6 Forms a Hydrolysis-Independent Sliding Clamp on Mismatched DNA. *Molecular Cell*. 1999;3(2):255-61.
42. McGoldrick JP, Yeh YC, Solomon M, Essigmann JM, Lu AL. Characterization of a mammalian homolog of the *Escherichia coli* MutY mismatch repair protein. *Molecular and Cellular Biology*. 1995;15(2):989.
43. Previs MJ, Previs SB, Gulick J, Robbins J, Warshaw DM. Molecular Mechanics of Cardiac Myosin-Binding Protein C in Native Thick Filaments. *Science*. 2012;337(6099):1215.
44. Matsuoka R, Yoshida MC, Furutani Y, Imamura S-I, Kanda N, Yanagisawa M, et al. Human smooth muscle myosin heavy chain gene mapped to chromosomal region 16q12. *American Journal of Medical Genetics*. 1993;46(1):61-7.
45. van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, et al. A Family of microRNAs Encoded by Myosin Genes Governs Myosin Expression and Muscle Performance. *Developmental Cell*. 2009;17(5):662-73.
46. Macera MJ, Szabo P, Wadgaonkar R, Siddiqui MAQ, Verma RS. Localization of the gene coding for ventricular myosin regulatory light chain (MYL2) to human chromosome 12q23-q24.3. *Genomics*. 1992;13(3):829-31.
47. Fodor WL, Darras B, Seharaseyon J, Falkenthal S, Francke U, Vanin EF. Human ventricular/slow twitch myosin alkali light chain gene characterization, sequence, and chromosomal location. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(4):2143-9.
48. Curto M, McClatchey AI. Nf2/Merlin: a coordinator of receptor signalling and intercellular contact. *British Journal Of Cancer*. 2007;98:256.

49. Horwich AL, Fenton WA, Williams KR, Kalousek F, Kraus JP, Doolittle RF, et al. Structure and expression of a complementary DNA for the nuclear coded precursor of human mitochondrial ornithine transcarbamylase. *Science*. 1984;224(4653):1068.
50. Schmidt RJ, Beyer TP, Bensch WR, Qian Y-W, Lin A, Kowala M, et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;370(4):634-40.
51. Bonné S, van Hengel J, van Roy F. Assignment of the plakophilin-2 gene (PKP2) and a plakophilin-2 pseudogene (PKP2P1) to human chromosome bands 12p11 and 12p13, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*. 2000;88(3-4):286-7.
52. Shimodaira H, Yoshioka-Yamashita A, Kolodner RD, Wang JYJ. Interaction of mismatch repair protein PMS2 and the p53-related transcription factor p73 in apoptosis response to cisplatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(5):2420.
53. Sanz P. AMP-Activated Protein Kinase: Structure and Regulation. *Current Protein & Peptide Science*. 2008;9(5):478-92.
54. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite KA, Eng C. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(9):1058-71.
55. DeCaprio JA, Ludlow JW, Lynch D, Furukawa Y, Griffin J, Piwnica-Worms H, et al. The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element. *Cell*. 1989;58(6):1085-95.
56. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell*. 1990;60(4):557-63.

57. Eu JP, Sun J, Xu L, Stamler JS, Meissner G. The Skeletal Muscle Calcium Release Channel: Coupled O₂ Sensor and NO Signaling Functions. *Cell*. 2000;102(4):499-509.
58. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosembly N, et al. PKA Phosphorylation Dissociates FKBP12.6 from the Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor): Defective Regulation in Failing Hearts. *Cell*. 2000;101(4):365-76.
59. Gellens ME, George AL, Chen LQ, Chahine M, Horn R, Barchi RL, et al. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(2):554.
60. Hao H-X, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley J-P, Kunst H, et al. *SDH5*, a Gene Required for Flavination of Succinate Dehydrogenase, Is Mutated in Paraganglioma. *Science*. 2009;325(5944):1139.
61. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 α in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(15):2231-9.
62. Hirawake H, Taniwaki M, Tamura A, Kojima S, Kita K. Cytochrome b in human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of the components in liver mitochondria and chromosome assignment of the genes for the large (SDHC) and small (SDHD) subunits to 1q21 and 11q23. *Cytogenetic and Genome Research*. 1997;79(1-2):132-8.
63. Zhang Y, Feng X-H, Wu R-Y, Derynck R. Receptor-associated Mad homologues synergize as effectors of the TGF- β response. *Nature*. 1996;383:168.
64. Zhou S, Buckhaults P, Zawel L, Bunz F, Riggins G, Dai JL, et al. Targeted deletion of Smad4 shows it is required for transforming growth factor beta and activin signaling in colorectal cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(5):2412-6.

65. Xu X, Jin D, Durgan J, Hall A. LKB1 Controls Human Bronchial Epithelial Morphogenesis through p114RhoGEF-Dependent RhoA Activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(14):2671.
66. Ebner R, Chen RH, Shum L, Lawler S, Zioncheck TF, Lee A, et al. Cloning of a type I TGF-beta receptor and its effect on TGF-beta binding to the type II receptor. *Science*. 1993;260(5112):1344.
67. Lin HY, Wang Xf Fau - Ng-Eaton E, Ng-Eaton E Fau - Weinberg RA, Weinberg Ra Fau - Lodish HF, Lodish HF. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell*. 1992;68:775-85.
68. Bengtsson L, Otto H. LUMA interacts with emerin and influences its distribution at the inner nuclear membrane. *Journal of Cell Science*. 2008;121(4):536.
69. Bhavsar PK, Brand NJ, Yacoub MH, Barton PJR. Isolation and Characterization of the Human Cardiac Troponin I Gene (TNNI3). *Genomics*. 1996;35(1):11-23.
70. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maéda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. *Nature*. 2003;424:35.
71. Toledo F, Wahl GM. Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6:909.
72. Denz CR, Narshi A, Zajdel RW, Dube DK. Expression of a novel cardiac-specific tropomyosin isoform in humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;320(4):1291-7.
73. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan K-L. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nature Cell Biology*. 2002;4:648.
74. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Human Mutation*. 2010;31(5):521-37.

75. Wagner K-D, Wagner N, Schley G, Theres H, Scholz H. The Wilms' tumor suppressor Wt1 encodes a transcriptional activator of the class IV POU-domain factor Pou4f2 (Brn-3b). *Gene*. 2003;305(2):217-23.
76. Maglott DR, Pruitt KD, Tatusova T. NCBI Reference Sequence (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Research*. 2005;33(suppl_1):D501-D4.
77. Sethi A, Gu B, Chao C, Maglott DR, Hoffman D, Brown G, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Research*. 2015;44(D1):D862-D8.
78. Desmet F-O, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Research*. 2009;37(9):e67-e.
79. Kim SY, Lohmueller KE, Albrechtsen A, Li Y, Korneliussen T, Tian G, et al. Estimation of allele frequency and association mapping using next-generation sequencing data. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(1):231.
80. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 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*. 2015;17:405-23.
81. Paredes M, Galindo A, Bernal M, Avila S, Andrade D, Vergara C, et al. Analysis of the CODIS autosomal STR loci in four main Colombian regions. *Forensic Science International*. 2003;137(1):67-73.
82. Jaramillo-Correa JP, Keyeux G, Ruiz-Garcia M, Rodas C, Bernal J. Population Genetic Analysis of the Genes APOE, APOB (3'VNTR) and ACE in Some Black and Amerindian Communities from Colombia. *Human Heredity*. 2001;52(1):14-33.
83. Dorschner Michael O, Amendola Laura M, Turner Emily H, Robertson Peggy D, Shirts Brian H, Gallego Carlos J, et al. Actionable, Pathogenic Incidental Findings in 1,000 Participants' Exomes. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;93(4):631-40.

84. Lawrence L, Sincan M, Markello T, Adams DR, Gill F, Godfrey R, et al. The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genetics In Medicine*. 2014;16:741.
85. Jurgens J, Ling H, Hetrick K, Pugh E, Schiettecatte F, Doheny K, et al. Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics. *Genetics in Medicine*. 2015;17(10):782-8.
86. Jang M-a, Lee S-h, Kim N, Ki C-s. Frequency and spectrum of actionable pathogenic secondary findings in 196 Korean exomes. *Genetics in Medicine*. 2015;17(12):1007-11.
87. Kwak SH, Chae J, Choi S, Kim MJ, Choi M, Chae J-H, et al. Findings of a 1303 Korean whole-exome sequencing study. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49:e356.
88. Tang CS-m, Dattani S, So M-t, Cherny SS, Tam PKH, Sham PC, et al. Actionable secondary findings from whole-genome sequencing of 954 East Asians. *Human Genetics*. 2018;137(1):31-7.
89. Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, Suzuki Y, Kawame H, Fuse N, et al. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *Journal of Human Genetics*. 2018;63(2):213-30.
90. Jain A, Gandhi S, Koshy R, Scaria V. Incidental and clinically actionable genetic variants in 1005 whole exomes and genomes from Qatar. *Molecular Genetics and Genomics*. 2018;293(4):919-29.
91. Chen W, Li W, Ma Y, Zhang Y, Han B, Liu X, et al. Secondary findings in 421 whole exome-sequenced Chinese children. *Human Genomics*. 2018;12(1):42.
92. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Familial Cancer*. 2018;17(1):23--30.
93. Werner-Lin A, Hoskins LM, Doyle MH, Greene MH. 'Cancer doesn't have an age': Genetic testing and cancer risk management in BRCA1/2 mutation-positive

women aged 18–24. *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness & Medicine*. 2012;16(6):636--54.

94. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*. 2018;39(5):593-620.

95. Fujita D. Utilizing Next-Generation Sequencing for the Diagnosis and Clinical Management of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. 2018 2018-01-01.

96. Chiarelli N, Carini G, Zoppi N, Ritelli M, Colombi M. Transcriptome analysis of skin fibroblasts with dominant negative COL3A1 mutations provides molecular insights into the etiopathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *PLOS ONE*. 2018;13(1).

97. Rakhmanov Y, Maltese Paolo E, Bruson A, Castori M, Beccari T, Dundar M, et al. Genetic testing for vascular Ehlers-Danlos syndrome and other variants with fragility of the middle arteries. *The EuroBiotech Journal*, Vol 2, Iss s1, Pp 42-44 (2018). 2018;2(s1):42--4.

98. Cikrit DF, Glover JR, Dalsing MC, Silver D. The Ehlers-Danlos specter revisited. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;36(3):213-7.

99. Lopez G, Bernal LM, Gelvez N, Gomez LF, Nova A, Sanchez AI, et al. Mutational analysis of the LDLR gene in a cohort of Colombian families with familial hypercholesterolemia. *ATHEROSCLEROSIS*. 2018;277:434--9.

100. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2015;17(4).

101. Sabater-Molina M, Perez-Sanchez I, Hernandez del Rincon JP, Gimeno JR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clinical Genetics*. 2018;93(1):3--14.

102. Szabadosova V, Boronova I, Ferenc P, Tothova I, Bernasovska J, Zigova M, et al. Analysis of selected genes associated with cardiomyopathy by next-generation sequencing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018;32(2).

103. Lorca R, Gómez J, Martín M, Cabanillas R, Calvo J, León V, et al. Artículo original: Entendimiento de la miocardiopatía hipertrófica mediante el estudio de una variante patogénica fundadora. *Revista Española de Cardiología*. 2019;72(2):138--44.
104. Reinstein E, Tzur S, Bormans C, Behar DM. Exome sequencing identified mutations in CASK and MYBPC3 as the cause of a complex dilated cardiomyopathy phenotype. *Genetics Research*. 2016;98:1--4.
105. Xu T, Yang Z, Vatta M, Rampazzo A, Beffagna G, Pillichou K, et al. Clinical Research: Compound and Digenic Heterozygosity Contributes to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(6):587--97.
106. Haggerty CM, Murray B, Tichnell C, Judge DP, Tandri H, Schwartz M, et al. Managing Secondary Genomic Findings Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Case Studies and Proposal for Clinical Surveillance. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(7).
107. Roberts JD, Herkert JC, Rutberg J, Nikkel SM, Wiesfeld ACP, Dooijes D, et al. Detection of genomic deletions of PKP2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clinical Genetics*. 2013;83(5):452-6.
108. Blount J, Prakash A. The changing landscape of Lynch syndrome due to PMS2 mutations. *Clinical Genetics*. 2018;94(1):61--9.
109. Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer*. 2017;17:1-26.
110. ten Broeke SW, van Bavel TC, Jansen AML, Gómez-García E, Hes FJ, van Hest LP, et al. Original Research: Molecular Background of Colorectal Tumors From Patients With Lynch Syndrome Associated With Germline Variants in PMS2. *Gastroenterology*. 2018;155(3):844--51.
111. Kudryavtsev AA, Gornostaeva EV, Voevoda MI, Maximov VN, Kovalenko SP. The frequency of mutations in the ATP7B gene in Russia. *Meta Gene*. 2017;13:173-6.

112. Corinne C, Jean-Louis L, Justine P, Hélène M, France W, Aurélia P. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence. *BMC Medical Genetics*, Vol 19, Iss 1, Pp 1-6 (2018). 2018;19(1):1--6.
113. Taki K, Sato Y, Nomura S, Ashihara Y, Kita M, Tajima I, et al. Mutation analysis of MUTYH in Japanese colorectal adenomatous polyposis patients. *Familial Cancer*. 2016;15(2):261--5.
114. Grünhage F, Jungck M, Lamberti C, Schulte-Witte H, Plassmann D, Becker U, et al. Contribution of common monoallelic MUTYH gene variants in German patients with familial colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*. 2008;4(2):55-61.
115. Rosner G, Bercovich D, Daniel YE, Strul H, Fliss-Isakov N, Ben-Yehoiada M, et al. Increased risk for colorectal adenomas and cancer in mono-allelic MUTYH mutation carriers: results from a cohort of North-African Jews. *Familial Cancer*. 2015;14(3):427-36.

ANEXOS

Anexo A. Autorización del Director científico del laboratorio

Marzo 07 de 2018

Doctor
CARLOS MARTÍN RESTREPO FERNÁNDEZ
Director Científico de Genética Molecular de Colombia S.A.S.
Bogotá, D.C.

Asunto: Solicitud autorización para utilizar bases de datos y revisar expedientes

Cordial saludo, con la presente me permito solicitar al Director Científico de Genética Molecular de Colombia S.A.S., autorización para revisar los expedientes y utilizar la base de datos de los exomas clínicos generados por ese laboratorio desde el 2015 al 2018; información que será utilizada con fines académicos como requisito para optar al título de magister en epidemiología convenio Universidad CES y Universidad del Rosario, hasta que se termine el trabajo de grado y se publique el artículo.

Agradeciendo la atención prestada.

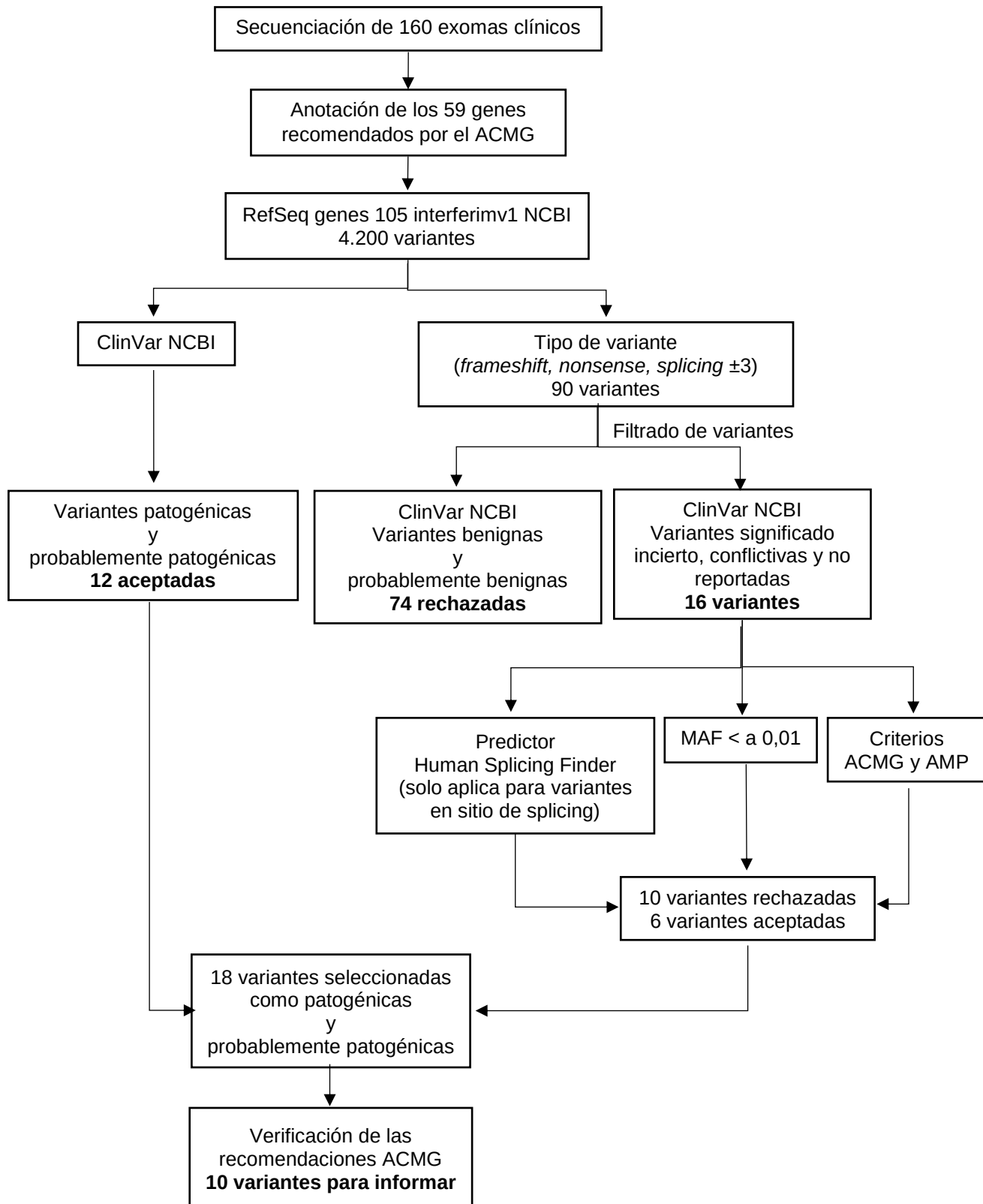


LILIANA ELIZABETH RODRIGUEZ SALGADO
CC No. 52327992 de Bogotá
Estudiante Maestría en Epidemiología
Universidad del Rosario



CARLOS MARTÍN RESTREPO FERNÁNDEZ
Director Científico Genética Humana
Vo. Bo. Autorización

Anexo B. Algoritmo de selección de variantes



Anexo C. Variantes seleccionadas

Gen	Variante	RS ID	Ref/Alt	ClinVar	RefSeq	MAF (gnomAD)	Criterios ACMG y AMP	Cigoidad ^a	Variante para informar	Observación
APC	5:112174471-Del NM_000038.5:c.3180_3184delAAAAC NP_000029.2 (p.Gln1062Terfs)	rs1162672416	AAAAC/-	Patogénica	variante frameshift	0,00000408	PVS1 - PM1 - PP5 Patogénica	He	Sí	Coincide con indicación de la prueba
APOB	2:21266768-Del NM_000384.2:c.44_50delCTGCGCT NP_000375.2 (p.Pro15Argfs*76)	rs1235521190	AGCGCAG/-	-	variante frameshift	No reporta	PVS1 - PM2 Probablemente patogénica	He	No	
APOB	2:21266779-Del NM_000384.2:c.35_39delTGGCG NP_000375.2 (p.Leu12Profs*44)	?	CGCCA/-	-	variante frameshift	No reporta	PVS1 - PM2 Probablemente patogénica	He	No	
ATP7B	13:52520574-SNV NM_000053.3:c.2906G>A NP_000044.2 (p.Arg969Gln)	rs121907996	C/T	Patogénica	variante missense	0,0000366	PM2 - PP2 - PP3 - PP5 Patogénica	He	No	
BRCA2	13:32912346-Del NM_000059.3:c.3860delA NP_000050.2 (p.Asn1287Ilefs*6)	rs80359406	A/-	Patogénica	variante frameshift	0,0000156	PVS1 - PM1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	
BRCA2	13:32953588-Ins NM_000059.3:c.8890dupA NP_000050.2 (p.Arg2964Lysfs*54)	rs397508017	-/A	Patogénica	variante frameshift	No reporta	PVS1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	Coincide con indicación de la prueba
CACNA1S	1:201019516-SNV NM_000069:c.4241+1G>A	?	C/T	-	variante splice donador	No reporta	PVS1 - PM2 Probablemente Patogénica	He	No	
COL3A1	2:189859303-SNV NM_000090.3:c.1330G>A NP_000081.1 (p.Gly444Arg)	rs587779489	G/A	Probablemente patogénica	variante missense	No reporta	PS1 - PM1 - PM2 - PP2 - PP3 - PP5 Patogénica	He	Sí	
LDLR	19:11200235-SNV NM_000527.4:c.11G>A NP_000518.1 (p.Trp4Ter)	rs201016593	G/A	Patogénica	variante nonsense	No reporta	PVS1 - PM1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	Coincide con indicación de la prueba
LDLR	19:11216084-SNV NM_000527.4:c.502G>A NP_000518.1 (p.Asp168Asn)	rs200727689	G/A	Probablemente patogénica	variante missense	0,00000813	PM1 - PM3 - PM5 - PP3 - PP5 Patogénica	He	Sí	

Gen	Variante	RS ID	Ref/Alt	ClinVar	RefSeq	MAF (gnomAD)	Criterios ACMG y AMP	Cigoidad ^a	Variante para informar	Observación
<i>MLH1</i>	3:37056036-SNV NM_000249.3:c.790+1G>A	rs267607789	G/A	Patogénica	variante <i>splice</i> donador	No reporta	PVS1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	Coincide con indicación de la prueba
<i>MUTYH</i>	1:45797190-Ins NM_001128425.1:c.1227_1228dupGG NP_001121897.1 (p.Glu410Glyfs*43)	rs587780078	-/CC	Patogénica	variante <i>frameshift</i>	0,00015	PVS1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	No	
<i>MYBPC3</i>	11:47370093-SNV NM_000256.3:c.655-1G>A	rs397516067	C/T	Patogénica	variante <i>splice</i> acceptor	No reporta	PVS1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	
<i>PCSK9</i>	1:55523002-SNV NM_174936.3:c.997-2A>T	rs1401563215	A/T	-	variante <i>splice</i> acceptor	0,00000407	PVS1 - PM2 Probablemente Patogénica	He	No	
<i>PKP2</i>	12:33030976-Del NM_004572.3:c.837_838delCG NP_004563.2 (p.Val280Hisfs*55)	rs772220644	CG/-	Probablemente patogénica	variante <i>frameshift</i>	0,00000407	PVS1 - PM2 - PP5 Patogénica	He	Sí	
<i>PMS2</i>	7:6018315-Del NM_001322014.1:c.2186_2187delTC NP_001308943.1 (p.Leu729Glnfs*6)	rs587779335	GA/-	Patogénica	variante <i>frameshift</i>	0,00181	PVS1 - PM1 - PM2 Patogénica	He	Sí	
<i>RYR2</i>	1:237829874-Del NM_001035.2:c.8499delA NP_001026.2 (p.Ser2834Leufs*10)	?	A/-	-	variante <i>frameshift</i>	No reporta	PVS1 - PM2 - BP4 Probablemente patogénica	He	No	
<i>TMEM43</i>	3:14174097-SNV NM_024334.2:c.442+2T>C	?	T/C	-	variante <i>splice</i> donador	No reporta	PVS1 - PM2 Probablemente Patogénica	He	No	