

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE GRUPOS FAMILIARES CON
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y TRASTORNOS DE MOVIMIENTO CON
PATRONES DE HERENCIA MENDELIANOS**

JOHANNA ALEXANDRA TEJADA MORENO

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
CORPORACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN
2019**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE GRUPOS FAMILIARES CON
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y TRASTORNOS DE MOVIMIENTO CON
PATRONES DE HERENCIA MENDELIANOS**

JOHANNA ALEXANDRA TEJADA MORENO

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial
para optar al título de Doctor en Ciencias Básicas Biomédicas
Línea de Genética**

Tutor

GABRIEL BEDOYA BERRIO

Asesores

CARLOS ANDRES VILLEGAS LANAU

WINSTON ROJAS MONTOYA

ANA VICTORIA VALENCIA DUARTE

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
CORPORACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLÍN**

2019

CONTENIDO	
Lista de Tablas	5
Lista de Figuras	11
Lista de Anexos	13
AGRADECIMIENTOS	14
RESUMEN	16
ABSTRACT	17
1. INTRODUCCIÓN	18
2. MARCO CONCEPTUAL	20
2.1 Las enfermedades neurodegenerativas.....	20
2.2 Demencia y enfermedad de Alzheimer.....	22
2.3 Las ataxias.....	26
2.4 El temblor esencial.....	30
3. ANTECEDENTES	33
3.1 Las enfermedades neurodegenerativas.....	33
3.2 Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.....	35
3.3 Ataxias autosómicas recesivas.....	39
3.4 Temblor esencial.....	42
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	45
5. JUSTIFICACIÓN	47
6. HIPOTESIS	49
7. OBJETIVOS	50
7.1 Objetivo general.....	50
7.2 Objetivos específicos.....	50
8. METODOLOGÍA	51
8.1 Evaluación fenotípica de los pacientes.....	51
8.1.1 Población de estudio.....	51
8.1.2 Tamaño de la muestra.....	52
8.1.3 Obtención de las características clínicas.....	52
8.2 Evaluación genética de los pacientes.....	53
8.2.1 Obtención y procesamiento de las muestras biológicas.....	53
8.2.2 Análisis de genealogías.....	53

8.2.3	Análisis de los datos genéticos	54
9.	RESULTADOS	64
9.1	Caracterización clínica	64
9.1.1	Familias con Enfermedad de Alzheimer	64
9.1.2	Familias con Ataxia	77
9.1.3	Familias con Temblor esencial.....	94
9.2	Caracterización genética.....	104
9.2.1	Familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.....	104
9.2.2	Familias con Ataxia	147
9.2.3	Familias con Temblor esencial.....	190
10.	DISCUSIÓN	229
10.1	Familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.....	229
10.2	Familias con Ataxia	260
10.3	Familias con Temblor esencial.....	272
10	CONCLUSIONES	287
	Bibliografía	289
	Anexos.....	326

Lista de Tablas

<i>Tabla 1. Heredabilidad de enfermedades neurológicas.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 2. Tasa de diagnóstico para trastornos neurológicos utilizando análisis de exoma.</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 4. Dúos seleccionados para análisis de secuencia directa en las familias con Alzheimer.</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 5. Trio seleccionado para análisis de secuencia directa del gen FTL.</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 6. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 7. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 8. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 9. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF) Familiar.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 10. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Ataxia (F1AT).</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 11. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).</i>	<i>83</i>
<i>Tabla 12. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 13. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).</i>	<i>88</i>
<i>Tabla 14. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 15. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 16. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 17. Dúos seleccionados para análisis de secuencia directa en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 18. Condiciones óptimas para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 19. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 20. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 21. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar con el programa VEP versión 1.18.</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 22. Individuos secuenciados en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 23. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 24. Número de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 25. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 26. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 27. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 28. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).....</i>	<i>120</i>

<i>Tabla 29. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	121
<i>Tabla 30. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	122
<i>Tabla 31. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	122
<i>Tabla 32. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	123
<i>Tabla 33. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	124
<i>Tabla 34. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	125
<i>Tabla 35. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	125
<i>Tabla 36. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	126
<i>Tabla 37. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).</i>	127
<i>Tabla 38. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	127
<i>Tabla 39. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	128
<i>Tabla 40. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	128
<i>Tabla 41. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	130
<i>Tabla 42. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	132
<i>Tabla 43. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	133
<i>Tabla 44. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).</i>	134
<i>Tabla 45. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	135
<i>Tabla 46. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	136
<i>Tabla 47. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	138
<i>Tabla 48. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).</i>	141
<i>Tabla 49. Trio seleccionado para análisis de secuencia directa del gen FTL.</i>	151

<i>Tabla 50. Condiciones óptimas de amplificación de los exones del gen FTL</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 51. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen FTL en los miembros de la familia 1 con Ataxia</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 52. Individuos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Ataxia</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 53. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Ataxia</i>	<i>157</i>
<i>Tabla 54. Numero de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las Familias con Ataxia</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 55. Descripción de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT)</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 56. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT)</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 57. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT)</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 58. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT)</i>	<i>165</i>
<i>Tabla 59. Descripción de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT)</i>	<i>166</i>
<i>Tabla 60. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT)</i>	<i>166</i>
<i>Tabla 61. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT)</i>	<i>166</i>
<i>Tabla 62. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT)</i>	<i>167</i>
<i>Tabla 63. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT)</i>	<i>168</i>
<i>Tabla 64. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT)</i>	<i>168</i>
<i>Tabla 65. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT)</i>	<i>169</i>
<i>Tabla 66. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT)</i>	<i>169</i>
<i>Tabla 67. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT)</i>	<i>170</i>
<i>Tabla 68. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT)</i>	<i>171</i>
<i>Tabla 69. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT)</i>	<i>171</i>
<i>Tabla 70. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT)</i>	<i>171</i>
<i>Tabla 71. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT)</i>	<i>172</i>
<i>Tabla 72. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT)</i>	<i>173</i>
<i>Tabla 73. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT)</i>	<i>174</i>

<i>Tabla 74. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).</i>	174
<i>Tabla 75. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Ataxia (F1AT).</i>	176
<i>Tabla 76. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).</i>	177
<i>Tabla 77. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).</i>	178
<i>Tabla 78. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).</i>	179
<i>Tabla 79. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).</i>	180
<i>Tabla 80. Función de los genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Ataxia (F1AT).</i>	181
<i>Tabla 81. Función de los genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).</i>	182
<i>Tabla 82. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).</i>	182
<i>Tabla 83. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).</i>	184
<i>Tabla 84. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).</i>	185
<i>Tabla 85. Información de los Loci candidatos seleccionados para evaluar en las familias con temblor esencial.</i>	192
<i>Tabla 86. Condiciones óptimas de amplificación para cada uno de los marcadores STR evaluados en las familias con Temblor esencial.</i>	193
<i>Tabla 87. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Temblor esencial.</i>	193
<i>Tabla 88. Valores de Ligamiento (Lod Score) calculados con el programa MSIM considerando diferentes valores de recombinación y penetrancia en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	196
<i>Tabla 89. Numero de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor de ligamiento (Lod Score) calculado con el programa MSIM en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	197
<i>Tabla 90. Valores de ligamiento (Lod Score) calculados con el programa ISIM maximizando el valor de recombinación a diferentes valores de penetrancia en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	197
<i>Tabla 91. Número de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor ligamiento (Lod Score) calculado con el programa ISIM en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	198
<i>Tabla 92. Valores de Ligamiento (Lod Score) calculados con el programa MSIM considerando diferentes valores de recombinación y penetrancia en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	199
<i>Tabla 93. Numero de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor de ligamiento (Lod Score) calculado con el programa MSIM en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	199
<i>Tabla 94. Valores de ligamiento (Lod Score) calculados con el programa ISIM maximizando el valor de recombinación a diferentes valores de penetrancia en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	200
<i>Tabla 95. Número de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor ligamiento (Lod Score) calculado con el programa ISIM en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	200
<i>Tabla 96. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 50% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	202

<i>Tabla 97. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 60% en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	202
<i>Tabla 98. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 70% en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	203
<i>Tabla 99. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 80% en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	203
<i>Tabla 100. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 90% en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	204
<i>Tabla 101. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 99% en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	204
<i>Tabla 102. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 50% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	205
<i>Tabla 103. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 60% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	205
<i>Tabla 104. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 70% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	206
<i>Tabla 105. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 80% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	206
<i>Tabla 106. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 90% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	207
<i>Tabla 107. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 99% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	207
<i>Tabla 108. Individuos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Temblor Esencial.</i>	208
<i>Tabla 109. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Temblor esencial.</i>	209
<i>Tabla 110. Numero de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las familias con Temblor esencial.</i>	210
<i>Tabla 111. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	215
<i>Tabla 112. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	216
<i>Tabla 113. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	216
<i>Tabla 114. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	216
<i>Tabla 115. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	218
<i>Tabla 116. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	218
<i>Tabla 117. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	219
<i>Tabla 118. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	219
<i>Tabla 119. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).</i>	221
<i>Tabla 120. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	222

<i>Tabla 121. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).</i>	<i>223</i>
<i>Tabla 122. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).</i>	<i>225</i>

Lista de Figuras

<i>Figura 1. Pipeline diseñado para el análisis de las secuencias en las Familias con enfermedades neurodegenerativas.</i>	61
<i>Figura 2. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).</i>	104
<i>Figura 3. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).</i>	105
<i>Figura 4. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).</i>	106
<i>Figura 5. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del gen PSEN1 en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar con el programa Alivew v.1.18.</i>	109
<i>Figura 6. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF) con el programa novoSNP v.3.0.1. Individuo 260 (F2IV:1) Homocigoto T/T para el polimorfismo rs165932. Individuo 225 (F2IV:3) Heterocigoto G/</i>	109
<i>Figura 7. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF) con la herramienta VEP.</i>	114
<i>Figura 8. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF) con la herramienta VEP.</i>	114
<i>Figura 9. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF) con la herramienta VEP.</i>	115
<i>Figura 10. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF) con la herramienta VEP.</i>	116
<i>Figura 11. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, SORL1:C2710T:R904W, MAPT:G488C:R556P, CHAT:G575C:R257Q, ABCA7:G2629A:A877T, MTHFD1L:G1691A:R564H, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 1 con Alzheimer familiar (F1AF).</i>	143
<i>Figura 12. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, TREM2:G140A:R47H, CHAT:C373T:L125F, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 2 con Alzheimer familiar (F2AF).</i>	144
<i>Figura 13. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, TREM2:G140A:R47H, CHAT:C373T:L125F, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 3 con Alzheimer familiar (F3AF).</i>	146
<i>Figura 14. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Ataxia (F1AT).</i>	147
<i>Figura 15. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).</i>	148
<i>Figura 16. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).</i>	148
<i>Figura 17. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).</i>	149
<i>Figura 18. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).</i>	150
<i>Figura 19. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del promotor y el exón 1 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Alivew versión 1.18.</i>	152
<i>Figura 20. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 1 al exón 3 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Alivew versión 1.18.</i>	152
<i>Figura 21. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 3 y el exón 4 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Alivew versión 1.18.</i>	153
<i>Figura 22. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 1 al exón 3 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Alivew versión 1.18.</i>	153
<i>Figura 23. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) (F1AT) con el programa novoSNP versión 3.0.1.</i>	154

<i>Figura 24. Tríos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Ataxia.....</i>	<i>156</i>
<i>Figura 25. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con la herramienta VEP.....</i>	<i>159</i>
<i>Figura 26. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Ataxia (F2AT) con la herramienta VEP.....</i>	<i>159</i>
<i>Figura 27. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT) con la herramienta VEP.....</i>	<i>160</i>
<i>Figura 28. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 4 con Ataxia (F4AT) con la herramienta VEP.....</i>	<i>160</i>
<i>Figura 29. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 5 con Ataxia (F5AT) con la herramienta VEP.....</i>	<i>161</i>
<i>Figura 30. Genotipos la variante rs61731938 en el gen GRIP2 en la Familia 1 con Ataxia (F1AT).....</i>	<i>188</i>
<i>Figura 31. Genotipos la variante VPS13B:c.G11146A:p.A3716T en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).....</i>	<i>189</i>
<i>Figura 32. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).....</i>	<i>190</i>
<i>Figura 33. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).....</i>	<i>191</i>
<i>Figura 34. Genotipos del marcador D3S1267 del locus ETM1 en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) con el programa GeneMaker V3.0.0.....</i>	<i>194</i>
<i>Figura 35. Genotipos del marcador D5S625 del locus ETM4 en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) con el programa GeneMaker V3.0.0.....</i>	<i>195</i>
<i>Figura 36. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) con la herramienta VEP.....</i>	<i>210</i>
<i>Figura 37. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) con la herramienta VEP.....</i>	<i>211</i>
<i>Figura 38. Genotipos las variantes DRD3:G25A:G9S, VDR:G3A:M1I, TCAP:C316T:R106C en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).....</i>	<i>227</i>
<i>Figura 39. Genotipos las variantes DRD3:C25T:G9S, TREM2:C287A:T96K, SCN4:C2341T:V781I y LRRK2:C1653G:N551K en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).....</i>	<i>228</i>

Lista de Anexos

<i>Anexo 1 Herramientas bioinformáticas.</i>	60
<i>Anexo 2. Interpretación de los puntajes de calidad Phred.</i>	111
<i>Anexo 3. Variantes identificadas asociadas a Alzheimer.</i>	117
<i>Anexo 4. Variantes identificadas en genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer Familiar.</i>	117
<i>Anexo 5. Panel de genes enfermedad de Alzheimer.</i>	117
<i>Anexo 6. Interpretación de variantes ACMG-2015.</i>	129
<i>Anexo 7. Variantes identificadas asociadas a Ataxia.</i>	162
<i>Anexo 8. Panel genes Ataxia.</i>	162
<i>Anexo 9. Variantes identificadas con los criterios de priorización en las Familias con Ataxia.</i>	163
<i>Anexo 10. Amplificación de los marcadores STRs en las familias con Temblor esencial.</i>	192
<i>Anexo 11. Interpretación de los valores de ligamiento (Lod Score).</i>	196
<i>Anexo 12. Identificación de variantes asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson.</i>	212
<i>Anexo 13. Variantes identificadas en genes candidatos específicos de Temblor esencial.</i>	213
<i>Anexo 14. Panel genes temblor esencial y enfermedad de Parkinson.</i>	213

AGRADECIMIENTOS

- A El Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - COLCIENCIAS quien financió el proyecto de investigación titulado “Caracterización clínica y genética de grupos familiares con enfermedad de Alzheimer y trastornos de movimiento con patrones de herencia mendelianos” en la Convocatoria para proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud 657 de 2014, Código: 111265741597, contrato 656-2014 y por el crédito condonable otorgado en la convocatoria de Becas Doctorados Nacionales 727 de 2015 que financió parte de mis estudios doctorales.
- A la Corporación Académica de Ciencias Básicas Biomédicas y a la Universidad de Antioquia por su apoyo y acompañamiento durante el desarrollo del programa académico Doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas con Énfasis en Genética.
- A las familias que participaron en la investigación por su disposición, por permitirnos entrar a sus hogares y compartir sus experiencias con todos los que hicimos parte de la investigación.
- A mi tutor, el Profesor Gabriel Bedoya Berrio, por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación Genética Molecular (GENMOL), por su confianza, su buena actitud y sus sabios consejos. Al investigador principal del proyecto, el Doctor Carlos Andrés Lanau, por darme la oportunidad de trabajar en el proyecto de investigación, por su disponibilidad y disposición. Y a los demás miembros del comité tutorial, los profesores Winston Rojas Montoya y Ana Victoria Valencia por su acompañamiento en el proceso de formación.
- A mis compañeros y amigos del grupo de Investigación Genética Molecular (GENMOL) y a los integrantes del grupo Neurociencias de Antioquia que participaron en la investigación.
- Al Doctor King Jordan del Instituto de Tecnología de Georgia (Georgia Tech) por recibirme en su laboratorio de Bioinformática durante mi pasantía de investigación en Atlanta- Georgia – Estados Unidos y a todos los integrantes de su grupo de investigación.

- A mi familia por su apoyo incondicional en todas y cada una de las decisiones que he tomado en la vida, confiando siempre en mi criterio, por su acompañamiento en la distancia en este proceso de formación y por el inmenso cariño que me han manifestado siempre. Y a mi novio John Uribe por su cariño, apoyo e inmensa paciencia.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida de funciones cognitivas. Específicamente, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD), presenta un patrón de herencia autosómico dominante, para la cual, mutaciones causales altamente penetrantes han sido identificadas en los genes APP (21q21.3), PSEN1 (14q24.2) y PSEN2 (1q42.13). Dentro del grupo de trastornos de movimiento, se encuentran diferentes síndromes atáxicos y el temblor esencial. Las ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA) son un grupo de desórdenes neurológicos raros que se caracterizan por la falta de coordinación motora, exhiben una alta heterogeneidad clínica y genética y variantes tanto causales como de susceptibilidad han sido reportadas en más de 60 genes en diferentes poblaciones. Por último, el temblor esencial se caracteriza por la presencia de un movimiento rítmico que hace oscilar uno o varios segmentos corporales, el patrón de herencia se ajusta al autosómico dominante con penetrancia incompleta, para el cual, tres loci han sido asociados, ETM1 (3q13), ETM2 (2p25-p22) y ETM3 (6p23). El objetivo de esta investigación fue definir las características clínicas de diferentes enfermedades neurodegenerativas con patrones de herencia mendelianos e identificar variantes genéticas que pueden explicar la fisiopatología de estas enfermedades en un grupo de familias multigeneracionales de origen antioqueño mediante análisis de ligamiento, análisis de secuencia en genes candidatos y análisis de exoma (WES). En las familias con enfermedad de Alzheimer Familiar se identificaron variantes raras posiblemente patogénicas en genes previamente asociados a AD como SORL1, MAPT, ABCA7, APOE, TREM2, CHAT, LRP1 y APOE, segregando en una misma familia, lo que sugiere una posible herencia poligénica, en la cual, múltiples factores genéticos pueden estar contribuyendo a la susceptibilidad para AD. En una de las cinco familias con Ataxia evaluadas se logró obtener un diagnóstico molecular gracias a la identificación de la variante rs142476821:c.G11146A:p.A3716T en el gen VPS13B asociada con el síndrome de Cohen. En las familias con Temblor esencial se encontraron resultados que sugieren posible ligamiento al locus ETM1 (3q13), en esta región se identificó la variante rs6280:c.G25A:p.G9S en el análisis de exoma, asociada previamente a riesgo para ET. También se encontraron segregando variantes raras posiblemente patogénicas en genes reportados previamente como asociados a ET como VDR, TCAP, TREM2, SNC4, y LRRK2. El análisis de exoma es una herramienta eficaz para la identificación de variantes genéticas en familias con patrones de herencia mendeliana, sin embargo, esta aproximación solo evalúa el 2% del genoma, por lo tanto, el 98% del genoma que corresponde a las regiones no codificantes permanece inexplorado. Es posible que variantes genéticas ubicadas en estas regiones, así como diferentes mecanismos epigenéticos contribuyan en la fisiopatología de las enfermedades que involucran el sistema nervioso.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is characterized by the loss of cognitive functions. Specifically, early-onset Alzheimer's disease (EOAD), presents an autosomal dominant inheritance pattern, for which, highly penetrating causal mutations have been identified in the APP (21q21.3), PSEN1 (14q24.2) and PSEN2 genes (1q42.13). The movement disorders include different ataxic syndromes and essential tremor. Autosomal recessive cerebellar ataxias (ARCA) are a group of rare neurological disorders characterized by lack of motor coordination, exhibit high clinical and genetic heterogeneity and both causal and susceptibility variants have been reported in more than 60 genes in different populations. Finally, the essential tremor is characterized by the presence of a rhythmic movement that oscillates one or several body segments, the inheritance pattern fits the autosomal dominant with incomplete penetrance, for which, three loci have been associated, ETM1 (3q13), ETM2 (2p25-p22) and ETM3 (6p23). The objective of this research was to define the clinical characteristics of different neurodegenerative diseases with Mendelian inheritance patterns and identify genetic variants that can explain the pathophysiology of these diseases in a group of multigenerational families of Antioquia origin through linkage analysis, sequence analysis in candidate genes and exome analysis (WES). In families with Familial Alzheimer's disease, possibly pathogenic rare variants were identified in genes previously associated with AD such as SORL1, MAPT, ABCA7, APOE, TREM2, CHAT, LRP1 and APOE, segregating in the same family, suggesting a possible polygenic inheritance, in which, multiple genetic factors may be contributing to AD susceptibility. In one of the five families with Ataxia evaluated, a molecular diagnosis was obtained thanks to the identification of the variant rs142476821:c.G11146A:p.A3716T in the VPS13B gene, associated with Cohen syndrome. In families with essential tremor, we found possible linkage to ETM1 locus (3q13), in this region, the rs6280:c.G25A:p.G9S variant was identified in the exome analysis, previously associated with risk for ET. We also found possibly pathogenic rare variants in genes previously reported as associated with ET such as VDR, TCAP, TREM2, SNC4, and LRRK2. Exome analysis is an effective tool for the identification of genetic variants in families with Mendelian inheritance patterns, however, this approach only evaluates 2% of the genome, therefore, 98% of the genome corresponding to non-coding regions remain unexplored. It is possible that genetic variants located in these regions, as well as, different epigenetic mechanisms, contribute to the pathophysiology of diseases that involve the nervous system.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la principal causa de demencia en el mundo (1). Es una enfermedad neurológica progresiva e irreversible que se caracteriza principalmente por un deterioro de la memoria y una disfunción ejecutiva que a largo plazo interfiere con las actividades de la vida diaria del paciente (2). La enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano o precoz (EOAD), también denominada familiar tiene una edad de inicio anterior a los 65 años y presenta generalmente un patrón de herencia autosómico dominante (3). En esta patología se han identificado mutaciones causales altamente penetrantes en tres genes específicos, APP localizado en el cromosoma 21 (4), PSEN1 en el cromosoma 14 (5) y PSEN2 en el cromosoma 1 (6). Mutaciones en estos genes son causales de la enfermedad en solo cerca del 13% de los pacientes con Alzheimer de inicio temprano (7), esto sugiere que deben existir otros factores genéticos involucrados que expliquen la presencia de esta patología en el otro porcentaje de pacientes. Los grupos familiares que se evaluaron en este estudio fueron inicialmente tamizados para la mutación E280A, la cual, es la de mayor prevalencia en la población antioqueña, por lo cual, deben ser considerados otros factores genéticos como causales de la patología en estas familias de origen Antioqueño.

Dentro del grupo de los trastornos de movimiento, se encuentran diferentes enfermedades como las ataxias y el temblor esencial. Las ataxias cerebelosas autosómicas recesivas, (ARCA) son un grupo de desórdenes neurológicos raros que involucran tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico y en algunos casos otros sistemas y órganos. Se caracterizan por un desarrollo anormal o degeneración del cerebelo y la espina cordal. Exhiben una herencia autosómica recesiva y una alta heterogeneidad clínica y genética, tanto de locus como alélica (8). Más de 100 loci diferentes han sido asociados con diversos síndromes atáxicos y variantes tanto causales como de susceptibilidad han sido reportadas en genes específicos en diferentes poblaciones (9-11). El temblor esencial es uno de los

trastornos de movimiento más comunes en la edad adulta (12). La principal característica del ET es el temblor cinético, un temblor que ocurre durante la ejecución de movimientos voluntarios como escribir o comer, involucrando generalmente las extremidades superiores, aunque puede eventualmente extenderse a otras regiones del cuerpo (13). El patrón de herencia en la mayoría de las familias no es claro, sin embargo, se han reportado familias cuyo patrón de herencia se ajusta al autosómica dominante con penetrancia incompleta y familias con patrones de herencia complejos (14-17). Tres loci han sido asociados consistentemente al temblor esencial, ETM1 en la región 3q13 (18), ETM2 2p25-p22 (19) y ETM3 en la región 6p23 (20). Recientemente, un nuevo loci asociado a ET (ETM4) fue mapeado en la región 5q35 (21), sin embargo, ningún gen con mutaciones causales ha sido consistentemente asociado y la variante responsable permanece aún desconocida (22).

El objetivo de esta investigación es definir las diferentes características clínicas y fisiopatológicas de diferentes enfermedades neurodegenerativas con patrones de herencia mendelianos, entre ellas, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (autosómica dominante), las ataxias espinocerebelosas (autosómicas recesivas) y el temblor esencial (autosómica dominante). Este estudio también busca identificar loci o genes involucrados en desarrollo de estas patologías e identificar variantes en algunos de estos genes que puedan explicar la fisiopatología de la enfermedad en el grupo de familias analizadas. Finalmente relacionar estos cambios con el cuadro clínico de los pacientes con el fin de proporcionar información que permita a los neurólogos orientar un diagnóstico y un tratamiento preciso teniendo en cuenta tanto factores clínicos como genéticos.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1 Las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas (NDD) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la pérdida progresiva de células en el sistema nervioso central (CNS), junto con la pérdida de la función cerebral específica vinculada a la distribución espacial de la muerte celular y los circuitos neuronales impactados por la degeneración (23). Presentan un amplio espectro de presentaciones clínicas que difieren en su fisiopatología, algunas causan problemas de memoria y/o cognitivos y otras afectan la capacidad de una persona para moverse, hablar y respirar (24, 25). Existe vasta evidencia de que este grupo de enfermedades presentan una clara etiología genética. Esta evidencia proviene principalmente de estudios de concordancia en gemelos, análisis de ligamiento en familias multigeneracionales, estudios de asociación en casos y controles y recientemente de estudios de secuenciación del exoma o de todo el genoma, entre otras aproximaciones utilizadas para intentar dilucidar el componente genético involucrado en estas patologías. Una medida importante para determinar el componente genético de un fenotipo es la medida de la heredabilidad. La heredabilidad se refiere al porcentaje de variación fenotípica que puede ser atribuible a factores genéticos, en oposición a los ambientales o causas desconocidas (26). En la tabla 1 se presentan los porcentajes de heredabilidad que se han calculado para diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 1. Heredabilidad de enfermedades neurológicas.

Enfermedad	Heredabilidad	Referencia
Enfermedad de Alzheimer (AD)	58%	<i>Gatz et al. (2006)</i>
Esclerosis Lateral Amiotrópica (ALS)	21%	<i>Keller et al. (2014)</i>
Desorden de hiperactividad y déficit de atención (ADHD)	68%	<i>Mathews and Grados (2011)</i>
Trastorno del Espectro Autista (ASD)	53%	<i>Gaugler et al. (2014)</i>
Dolor crónico	16-30%	<i>Hocking et al. (2012)</i>

Epilepsia	26%	<i>Speed et al. (2014)</i>
Hemorragias intracerebrales	15-29%	<i>Devan et al. (2013)</i>
Aneurismas intracraneales	2.1	<i>Kurki et al. (2014)</i>
Función de memoria en personas mayores (con o sin demencia de Alzheimer)	32-72%	<i>Wilson et al. (2011)</i>
Migraña	53%	<i>Cox et al. (2012)</i>
Esclerosis múltiple	64%	<i>Westerlind et al. (2014)</i>
Desorden Obsesivo Compulsivo	56%	<i>Mathews and Grados (2011)</i>
Enfermedad de Parkinson	34%	<i>Wirdefeldt et al. (2011)</i>
Síndrome de piernas inquietas	69%	<i>Xiong et al. (2007)</i>
Síndrome de Tourette	32%	<i>Mathews and Grados (2011)</i>

Tomado de Foguel B. L. (2018) (26).

A través de estas aproximaciones, en algunos casos particulares se ha logrado la identificación de variantes raras en genes específicos que segregan en familias multigeneracionales siguiendo patrones de herencia mendelianos. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos la etiología no puede explicarse por la simple herencia mendeliana de una mutación genética en un único gen implicado en una vía biológica específica. Estas formas esporádicas, en las cuales, no se observa un patrón de herencia claro, presentan una etiología compleja, con una susceptibilidad influenciada tanto por el estilo de vida como por factores ambientales, además de la presencia de variantes de susceptibilidad aún no caracterizadas en numerosos genes que pueden involucrar diferentes vías biológicas. Los factores no genéticos también juegan un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades. Los principales factores no genéticos que pueden influir en el desarrollo y progresión de estas enfermedades son: el alcoholismo, el desarrollo de tumores, la presencia de ataques cerebrovasculares (ACV) y la exposición toxinas, químicos o virus. En algunas otras ocasiones, a pesar de los esfuerzos, las causas permanecen aún desconocidas, por lo cual, se requiere explorar nuevas estrategias que permitan una visión más amplia para el estudio del componente genético en estas enfermedades (27, 28).

2.2 Demencia y enfermedad de Alzheimer

El término “demencia” se utiliza para definir un grupo heterogéneo de patologías cerebrales progresivas y degenerativas, caracterizadas clínicamente por el deterioro de la memoria, el aprendizaje, la orientación, el lenguaje, la comprensión y el juicio (29). De todos los pacientes con demencia, del 60 al 80 por ciento de los casos son diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer (AD), la cual, afectó a casi 50 millones de personas en todo el mundo en el año 2018 y se estima que esta cifra se triplicará a 152 millones para el año 2050. Se calcula que 5.8 millones de personas en los Estados Unidos viven actualmente con AD. Poco se conoce sobre estas tendencias en países de ingresos bajos y medios como Colombia Según datos de la Organización Mundial de la Salud en Colombia la AD afecta a 221 mil personas y se estima que para 2050 habrán 260 mil personas afectadas con esta enfermedad (30).

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva e irreversible, caracterizada por la presencia de un grupo de disfunciones cognitivas y síntomas no cognitivos específicos que incluyen: pérdida de memoria que interfiere con las actividades de la vida diaria, dificultades en la planificación o resolución de problemas, dificultad para completar tareas cotidianas en el hogar, en el trabajo o en el tiempo libre, confusión en tiempo y/o en espacio, problemas para comprender imágenes visuales y relaciones espaciales, problemas del lenguaje que derivan en dificultad para hablar o escribir, constantes olvidos que los lleva a extraviar frecuentemente objetos personales, juicio disminuido o deficiente, falta de interés que lleva al abandono del trabajo o las actividades sociales y en algunos casos cambios en la personalidad y en el estado de ánimo (1).

En general, la AD se clasifica considerando la edad de inicio y el patrón de herencia en dos grupos: AD de inicio temprano o EOAD que da inicio antes de los 65 años de edad y se caracteriza por exhibir un patrón de herencia autosómico dominante y AD de inicio tardío o LOAD que inicia después de los 65 años de edad y presenta un

patrón de herencia complejo. Se estima, a partir de estudios tanto en gemelos como en familias, que los factores genéticos desempeñan un papel importante en más del 80% de los casos con AD (31). Se calcula que la heredabilidad de la LOAD se encuentra entre el 70 y el 80 por ciento y la de la EOAD entre el 92 al 100 por ciento (31, 32). Solo en unas pocas familias, cerca del 5%, se ha observado un patrón de herencia autosómico dominante, en el 95% restante, el patrón de herencia es complejo y el fenotipo es producto de una combinación de factores genéticos y ambientales (3, 27).

La AD es una enfermedad cerebral lentamente progresiva que comienza muchos años antes de que aparezcan los síntomas. Las principales manifestaciones neuropatológicas de la AD son la acumulación extracelular de los productos de procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP), principalmente el péptido beta amiloide ($p\beta A$) que tienden a agregarse formando láminas plegadas en conformación beta, denominadas, "placas amiloidogénicas" y agregados fibrilares extracelulares de la proteína asociada a microtúbulos, Tau, hiperfosforilada, denominados "ovillos neurofibrilares" (33, 34). Las placas amiloidogénicas y los ovillos neurofibrilares están presentes principalmente en la corteza entorrinal, el hipocampo, el cerebro anterior basal y la amígdala; las principales regiones cerebrales involucradas en el aprendizaje, la memoria y las conductas emocionales. El número reducido de sinapsis y de neuritas asociadas a placas que se encuentran alteradas en estas regiones específicas del cerebro en pacientes con AD, sugieren que el $p\beta A$ afecta tanto los procesos sinápticos como los procesos neuronales. Las neuronas más afectadas generalmente, son las que usan glutamato o acetilcolina como neurotransmisores, pero las neuronas que producen serotonina y norepinefrina también se pueden encontrar afectadas (35).

La hipótesis más aceptada para explicar los fenómenos subyacentes a la enfermedad de Alzheimer es la "hipótesis de la cascada amiloidogénica" propuesta a principios de la década de 1990 (36). Esta hipótesis establece que el desequilibrio

en la producción y/o eliminación del péptido beta amiloide ($p\beta A$) en el cerebro, promueve la agregación y acumulación gradual del péptido en diferentes regiones del cerebro, iniciando así, una cascada neurodegenerativa que desencadena procesos de inflamación, estrés oxidativo, lesión neuronal y pérdida de sinapsis que finalmente lleva a la muerte neuronal. Bajo esta hipótesis, la AD se define como una amiloidosis cerebral (31, 37, 38). Sin embargo, se han postulado otras hipótesis para intentar explicar la complejidad observada en AD, que se fundamentan en la importancia de procesos relacionados con la disfunción de las neuronas colinérgicas, la hiperfosforilación de la proteína Tau, la disfunción mitocondrial, la homeostasis energética, las lesiones vasculares, la regulación del calcio, el déficit en el transporte axonal, la alteración en el ciclo celular, el metabolismo del colesterol, la neuroinflamación, el estrés del retículo endoplásmico, la autofagia celular, la regulación mediada por micro ARN, los factores epigénéticos y el efecto de infecciones causadas bacterias, entre otras (39-43).

Al igual que otras enfermedades crónicas comunes, la AD se desarrolla como resultado de múltiples factores en lugar de ser el producto de una sola causa. La patogénesis de la AD es un proceso complejo que involucra tanto factores genéticos como ambientales. El principal factor de riesgo es la edad avanzada, ya que el porcentaje de personas con AD aumenta dramáticamente con la edad (3% en personas de 65 a 74 años, 17% en personas de 75 a 84 años y 32% en personas de 85 años o más), sin embargo, es importante tener en cuenta que la edad avanzada por sí sola no es suficiente para causar AD (44). Tener un historial familiar de AD también es un factor de riesgo, ya que las personas que tienen un pariente en primer grado con AD tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad que aquellas que no tienen ningún familiar afectado (45). Ser portadores de variantes causales raras y altamente penetrantes en los genes APP, PSEN1 o PSEN2 en EOAD y/o variantes de riesgo comunes como APOE4 u otros genes de susceptibilidad en LOAD son los principales factores genéticos asociados con riesgo a desarrollar AD. Por otro lado, también se han reportado algunos factores ambientales asociados a

protección o disminución en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Estos son el mantenimiento de una actividad física regular, una dieta saludable, el aprendizaje permanente, el entrenamiento cognitivo y el manejo de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes, (1).

2.3 Las ataxias

El término "Ataxia" proviene del griego *ataxis*, que significa sin orden o incoordinación, por lo cual, con relación al cuerpo humano, el concepto de ataxia hace referencia a una alteración en la coordinación motora (46, 47). Las ataxias son un grupo heterogéneo de desórdenes neurológicos raros, en los cuales, el desarrollo anormal o degeneración del cerebelo y/o la espina cordal se asocian con una variable combinación de signos que involucran tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico y en algunos casos otros sistemas y órganos. El mal funcionamiento de cualquier parte de este intrincado circuito puede conducir a la falta de coordinación motora, o ataxia, que se manifiesta en alteración en la marcha, dificultad para coordinar el movimiento de las extremidades o los ojos, o una combinación de estos. Las entradas aferentes en los circuitos motores también son críticas en la producción de movimientos coordinados, y las interrupciones en las vías sensoriales también pueden producir una falta de coordinación conocida como ataxia sensorial (48).

En función de su origen, las ataxias se pueden clasificar en: adquiridas, hereditarias o esporádicas. Dentro de las ataxias adquiridas se incluyen aquellas que han sido determinadas por factores que pueden alterar anatómicamente o funcionalmente estructuras nerviosas, como un traumatismo craneoencefálico, un accidente cerebrovascular, un tumor, una infección viral, la exposición a ciertas drogas o toxinas (alcohol, metales pesados), un paro cardiorrespiratorio, el hipotiroidismo o un déficit de ciertas vitaminas como la vitamina E o la vitamina B12, principalmente. Por otro lado, las ataxias hereditarias exhiben una alta agregación familiar y en la mayoría de los casos, un claro patrón de herencia (48, 49). Según el patrón de herencia, las ataxias hereditarias se clasifican en ataxias autosómicas dominantes, ataxias autosómicas recesivas y ataxias ligadas al cromosoma X y ataxias mitocondriales (50, 51). Por último, las ataxias esporádicas carecen de un defecto genético definido o etiología adquirida, no se ajustan a un patrón de herencia

determinado y pueden ser producto de la combinación de factores genéticos y ambientales (48, 49).

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA), o espinocerebelosas, (SCAs) son grupo de trastornos degenerativos caracterizados por la disfunción del cerebelo y el tronco encefálico, así como de su vías y conexiones asociadas que se caracterizan por exhibir un modo de herencia autosómico dominante. Otros síntomas y signos que son variables y específicos de la enfermedad incluyen características extrapiramidales como acatisia, distonía, parkinsonismo, temblor; signos denominados de tractos largos como espasticidad, hiperreflexia y reflejos anormales; neuropatía periférica, deterioro cognitivo y convulsiones. Inicialmente se clasificaban de acuerdo con criterios específicamente clínicos, hoy se clasifican como ataxias espinocerebelosas de diferentes tipos (SCA1 a SCA48) de acuerdo con el locus o gen asociado con el síndrome. Distintos genes han sido reportados como causales en los diferentes tipos de ADCA, todos ellos comparten mecanismos patológicos que permite agruparlas en: ataxias de poliglutamina, en la cuales, repeticiones del codón CAG que codifica para el aminoácido glutamina son responsables de la enfermedad (SCA1-3, SCA6/7/12/17), ataxias asociadas a disfunción de canales de iones (SCA5/6/13/15/16/19/22/27), ataxias desencadenadas por mutaciones en moléculas de transducción de señales (SCA11/12//12/14/23) y ataxias asociadas a repeticiones no codificantes (SCA8/10/31/36) (52-55). En general presentan una prevalencia de aproximadamente tres a cinco casos por cada 100000 habitantes, existiendo una alta variación entre las diferentes poblaciones continentales (54, 56, 57).

Las ataxias autosómicas recesivas, (ARCA), o cerebelosas comprenden más de la mitad de las formas hereditarias conocidas de ataxia y representan un grupo extenso de trastornos clínicamente heterogéneos que pueden ocurrir a cualquier edad, sin embargo, su inicio suele ser anterior a la edad adulta. Se caracterizan por presentar además de la ataxia, polineuropatía y otros síntomas clínicos que involucran otros sistemas y órganos fuera del sistema nervioso y por exhibir una herencia autosómica

recesiva. Los signos cerebelosos más representativos asociados a este grupo de patologías son: los trastornos oculomotores (nistagmo, desviación de la mirada, déficits de fijación, de sacadas y de reflejos de seguimiento); las deficiencias del habla (disartria y mutismo), las alteraciones de los movimientos de las extremidades (dismetría, temblor cinético y de acción, alteración del tono muscular, disdiadococinesia, asinergia y disritmoquinesis); las deficiencias de la postura y de la marcha (perdida de equilibrio y dificultad para caminar), las deficiencias cognitivas operaciones (deterioro en las funciones ejecutivas y visoespaciales); y los signos autonómicos (dilatación de pupila, enrojecimiento de la cara, hiperventilación o bradicardia); además de los síntomas neuropsiquiátricos como distracción, perseverancia, déficit de la atención, impulsividad, anhedonia y pasividad (8, 47, 49, 58).

Aunque se han utilizado diferentes criterios para la clasificación de las ARCA, este tema es aún controversial. Con base en criterios clínico-genéticos, se pueden distinguir cinco grupos principales: ataxias congénitas relacionadas con desordenes durante el desarrollo, ataxias asociadas con desordenes metabólicos, ataxias relacionadas con defectos en el sistema de reparación del ADN, ataxias degenerativas y ataxias asociadas con otras características. Estas enfermedades se deben a mutaciones en genes específicos, algunos de los cuales ya han sido identificados. Por ejemplo, el gen FXN que codifica para la proteína frataxina en la ataxia de Friedrich, el gen TTPA que codifica para la proteína de transferencia de α -tocoferol en la ataxia con déficit de vitamina E (AVED), el gen APTX que codifica para la proteína aprataxina en la ataxia con apraxia oculomotora (AOA1) y el gen SETX que codifica para la proteína senataxina en la ataxia con apraxia oculomotora (AOA2) (8, 58).

La más común en la población europea es la ataxia de Friedrich, para la cual, se ha estimado una prevalencia de 2–4/100,000, la segunda más frecuente es la ataxia-telangiectasia (AT) con una prevalencia de 1–2.5/100,000. Otras formas de ARCA como la ataxia por deficiencia de vitamina E (AVED), abetalipoproteinemia (ABL), la ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay (ARSASC), la ataxia espinocerebelosa infantil (IOSCA), la ataxia con apraxia oculomotora (AOA) y la enfermedad de Refsum (RD), son menos comunes y presentan una distribución regional característica (59).

2.4 El temblor esencial

El temblor El temblor se caracteriza por ser un movimiento rítmico y oscilatorio de una parte del cuerpo, con una frecuencia relativamente constante y amplitud variable, debido a una falta de coordinación entre la musculatura agonista y la antagonista (60). Específicamente, el temblor esencial (ET) hace referencia a un tipo de temblor que se origina sin causa evidente, sin embargo, se entiende como aquel que aparece en acción tanto en postura como en intención, habiéndose descartado alguna causa farmacológica o enfermedad médica general. Puede afectar a uno o varios de los siguientes segmentos corporales: extremidades superiores, cabeza, mandíbula, laringe, tronco, cara y extremidades inferiores (61-63). Este concepto se considera poco específico, ya que pueden incluir una gran gama de temblores en particular el temblor fisiológico y temblor fisiológico exagerado, por lo cual, se requieren criterios más específicos que permitan llevar a cabo un diagnóstico diferencial. Para realizar el diagnóstico del temblor es necesaria una minuciosa exploración neurológica que permita caracterizar el tipo de movimiento en función de su frecuencia, distribución, amplitud, patrón de aparición y asociación a otras alteraciones de la exploración neurológica (64).

Actualmente se utilizan los criterios del Consenso para el Temblor Esencial de la Sociedad de Desordenes de Movimiento, que incluyen los criterios de inclusión como de exclusión para el temblor esencial clásico (65-67). En el ET, el temblor es el elemento central del cuadro clínico, específicamente, el temblor cinético de 4–12 Hz, el cual, ocurre durante la ejecución de movimientos voluntarios como escribir o comer y puede comprometer cualquier segmento corporal con una frecuencia variable (68). Este compromiso involucra en orden decreciente de frecuencia las extremidades superiores, la región cefálica, mandibular, y laríngea, las extremidades inferiores, el tronco y la cara. Es importante tener en cuenta que el ET no es una enfermedad en la que se presenta única o exclusivamente temblor. Los síntomas acompañantes más frecuentes son el desequilibrio y la inestabilidad de la marcha, sin embargo, en

algunas ocasiones también pueden encontrarse otras manifestaciones como la hipotonía e incluso una ligera disimetría corporal. El temblor, generalmente se presenta con una intensidad leve y se exagera durante la marcha en tándem y/o a ciegas, puede llegar a ser un síntoma discapacitante y por ende es el principal motivo de consulta del paciente (13). Evidentemente que su presencia muy severa debe hacer plantear un diagnóstico diferencial más amplio, en particular con lesiones cerebelosas propiamente. A estos signos cerebelosos menores se pueden agregar signos de deterioro cognitivo desde el deterioro cognitivo leve (MCI) hasta la demencia (69-74). En algunos pacientes, también se ha evidenciado la presencia de características no motoras (75, 76), entre ellas, cambios sensoriales que incluyen disminución de la audición (77, 78) así como un leve déficit olfativo (79). Entre las manifestaciones psiquiátricas más comunes se encuentran la ansiedad y la depresión. y cambios de personalidad (76, 80).

Existe cierta relación entre ET y la enfermedad de Parkinson, sin embargo, los cuadros clásicos de ET no presentan mayor complejidad para diferenciarlos de enfermedad de Parkinson. Es frecuente en el seguimiento de pacientes portadores de ET que, al cabo de varios años, incluso décadas, comiencen a presentar signos parkinsonianos cada vez más evidentes. Es posible que un paciente adulto mayor presente ambos cuadros por una razón meramente estadística, dado que la enfermedad de Parkinson afecta al menos al 1% de la población sobre 60 años. Sin embargo, la prevalencia de pacientes portadores de ET que luego desarrollan Parkinson es aún mayor (81) .

Aunque no existe un marcador anatomopatológico específico de ET, la mayoría de los estudios son coincidentes en términos de demostrar una pérdida de células Purkinje en el cerebelo. El grado de pérdida de neuronas a este nivel tendría una correlación clínica con el riesgo de deterioro cognitivo posterior. Existen casos de ET clínico cuyo posterior análisis patológico ha demostrado la presencia de cuerpos de Lewy en los cerebros de estos pacientes. Es difícil determinar el rol etiológico y

relación con la variante clínica de ET que este hallazgo pudiese tener, aunque la distribución de cuerpos de Lewy en ET (principalmente en Locus Coeruleus) es diferente a la observada en sujetos normales asintomáticos. Esta variante patológica de ET se denomina la variante con cuerpos de Lewy, para diferenciarla de aquella en donde los hallazgos están más limitados a pérdida de neuronas cerebelosas. Esta variante patológica de ET es un elemento más que apoya la asociación entre ET y enfermedad de Parkinson (82).

El temblor esencial (ET) es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes en adultos. Puede ocurrir a cualquier edad, incluso se han reportado casos pediátricos (83), sin embargo, la mayoría de los casos se presentan en la edad adulta (84-88). Los resultados de un metaanálisis realizado recientemente, el cual, incluye datos de 28 estudios en 19 países, indican que la prevalencia combinada de ET en todas las edades es de 0,9% (87) y tiende a aumentar con la edad (89). En este estudio se encontró que la prevalencia entre las personas mayores de 65 años fue del 4,6%, y en algunos casos, la prevalencia entre las personas mayores de 95 años alcanza valores superiores al 20% (87). La tasa de incidencia de ET se ha estimado en 619 por 100,000 personas-año entre individuos de 65 años o más, y también se ha reportado que aumenta con la edad (90, 91). En general, los principales factores de riesgo que se asocian a ET incluyen la edad avanzada y la presencia de una historia familiar de ET (92).

3. ANTECEDENTES

3.1 Las enfermedades neurodegenerativas

Aunque la investigación en el área de genética en las enfermedades neurodegenerativas ha avanzado, su aplicación en la neurología clínica es todavía limitada. En la búsqueda de nuevos genes asociados con estas enfermedades, los métodos clásicos basados en ligamiento y asociación de genes candidatos, han sido reemplazados por métodos de secuenciación de todo el genoma o secuenciación del exoma, en las formas mendelianas de la enfermedad y por métodos de asociación de todo el genoma en las formas complejas. La secuenciación de todo el exoma se utiliza con mayor frecuencia en el estudio de enfermedades mendelianas monogénicas, aunque también ha mostrado utilidad en el estudio de enfermedades complejas, debido al bajo costo en relación con la secuenciación de todo el genoma por los métodos convencionales como la secuenciación Sanger, dado que el exoma o región codificante representa alrededor del 1 al 2 por ciento de todo el genoma lo cual incluye aproximadamente 20.000 genes y teniendo en cuenta que la mayoría de las variaciones de secuencia que conducen a un efecto fenotípico severo se encuentran en la parte codificante del genoma (93).

El impacto de esta metodología en el descubrimiento de nuevos genes y mutaciones asociadas a diferentes patologías se ve reflejado en los 1.847 artículos publicados desde el 2009 al 2019 en la base de datos PubMed del NCBI (National Center for Biotechnology Information) www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed utilizando los términos de búsqueda “*exome sequencing gene identification*”. Estos estudios han demostrado ser útiles en investigaciones en todo el mundo, con una tasa de éxito en el diagnóstico de desórdenes neurológicos del 25% en promedio. Tabla 2.

Tabla 2. Tasa de diagnóstico para desordenes neurológicos utilizando analisis de exoma.

T. neurológico	#Total P/F	R +	T. diagnostico	Referencia
Síntoma referido para pruebas genéticas				
Ataxia	86	11	13%	Lee et al. (2014)
	59	26	44%	Farwell et al. (2015)
Trastorno del espectro autista	49	10	20%	Farwell et al. (2015)
	487	97	20%	Retterer et al. (2016)
Anomalías congénitas múltiples	141	51	36%	Farwell et al. (2015)
	729	262	36%	Retterer et al. (2016)
	28	15	54%	Iglesias et al. (2014)
Retraso en el desarrollo	298	83	28%	Lee et al. (2014)
Retraso en el desarrollo (n)	109	45	41%	Lee et al. (2014)
Epilepsia	830	232	28%	Retterer et al. (2016)
Discapacidad intelectual retraso en el desarrollo	1576	473	30%	Retterer et al. (2016)
	322	105	33%	Farwell et al. (2015)
	29	10	34%	Iglesias et al. (2014)
Discapacidad intelectual retraso en el desarrollo (c)	39	13	33%	Makrythanasis et al. (2014)
Distrofia muscular y trastornos relacionados	74	22	30%	Lee et al. (2014)
Trastornos del neurodesarrollo (a)	1673	425	25%	Yang et al. (2014)
	200	51	26%	Yang et al. (2013)
Trastornos del neurodesarrollo (a) (n)	78	32	41%	Srivastava et al. (2014)
Diagnóstico clínico específico				
Ataxia	76	16	21%	Fogel et al. (2014)
	22	9	41%	Pyle et al. (2015)
Ataxia (n)	28	13	46%	Sawyer et al. (2014)
Ataxia (ac)	23	9	39%	Ohba et al. (2013)
Epilepsia (n)	9	7	78%	Dyment et al. (2015)
Discapacidad intelectual retraso en el desarrollo	100	16	16%	de Ligt et al. (2012)
Síndrome de Joubert (tf)	5	5	100%	Tsurusaki et al. (2013)
Leucodistrofia	71	25	35%	Vanderver et al. (2016)
Miopatías (congénitas)	6	6	100%	Bohm et al. (2013)
Polineuropatías periféricas (heredadas)	27	8	30%	Schabhuttl et al. (2014)
	15	5	33%	Klein et al. (2014)

Tomado de Foguel B. L. (2018) (26). **T. neurológico:** Trastorno neurológico. **#Total Pa./Fam.:** Número total de pacientes o familias evaluadas. **R+:** Resultado genético positivo. **(n):** Infantil. **(c):** Consanguinidad. **(a):** Incluye discapacidad intelectual, retraso del desarrollo y / o trastorno del espectro autista con o sin otras comorbilidades. **(ac):** atrofia cerebelosa. **(ta):** Trastornos afines.

3.2 Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano

Las familias con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano exhiben un patrón de herencia autosómico dominante. Los estudios de ligamiento en estas familias proveen las primeras ideas sobre la genética molecular de la enfermedad. Cerca de 400 mutaciones altamente penetrantes han sido identificadas en tres genes: APP localizado en el cromosoma 21 (4), PSEN1 en el cromosoma 14 (5) y PSEN2 en el cromosoma 1 (6) en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (94).

En el gen APP, se han encontrado alrededor de 50 mutaciones diferentes, incluyendo variantes en el número de copias (CNVs) (94, 95). La mayoría de las mutaciones en APP son mutaciones heterocigotas con cambio de sentido dentro o cerca de del exón 16 y 17 de dicho gen que codifica para la proteína precursora del péptido β amiloide (96), aunque duplicaciones de genes completos (97-100), pequeñas deleciones recesivas raras (101) y mutaciones recesivas con cambio de sentido (102, 103), también han sido reportadas. Estas mutaciones resultan en una producción alterada del péptido β amiloide, cambio en la proporción de $\beta_{42}:\beta_{40}$ e incremento de la formación de placas fibrilares.

Hasta la fecha 293 mutaciones han sido reportadas en PSEN1 y 48 en PSEN2 (3) asociadas a AD (94). Las presenilinas actúan como aspartil proteasas que dirigen el clivaje de la proteína APP por la enzima γ -secretasa para la formación del péptido β amiloide (3). Mutaciones en PSEN1 y PSEN2 también se relacionan directamente con la producción del péptido β amiloide y defectos en el clivaje de APP mediado por la enzima γ -secretasa que resultan en un incremento de la proporción $\beta_{42}:\beta_{40}$ (104-107). Mutaciones en estos genes son causales de la enfermedad en solo cerca del 13% de los pacientes con Alzheimer de inicio temprano (7).

Las técnicas de secuenciamiento de nueva generación, han ampliado las posibilidades para identificar las variantes causales o de riesgo que permanecen

difíciles de alcanzar. Estas aproximaciones pueden ser aplicadas tanto en pequeñas familias como en pacientes no relacionados donde no se han identificado genes asociados (93). La secuenciación y la comparación de todo el genoma o de todo el exoma de solo una pequeña proporción de individuos no relacionados es suficiente para descubrir nuevas mutaciones causales en desordenes mendelianos. La primera mutación con cambio de sentido que fue identificada con esta aproximación se encontró en el gen NOTCH3 (108). Este gen, había sido previamente ligado a arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) y por lo tanto no había sido tamizada a priori en esta familia. En el segundo estudio de secuenciación del genoma, realizado en pacientes con Alzheimer de inicio temprano, se logró la identificación de mutaciones sin sentido y mutaciones con cambio de sentido en el gen SORL1 (109), el cual, codifica para la proteína de clasificación neuronal que se une a APP y la dirige hacia las vías de reciclaje endosomal. Mutaciones en este gen también han sido implicadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (110).

Mediante secuenciación de todo el genoma, se identificó una mutación con efecto protector en el gen que codifica para la proteína APP (Ala676Thr). Esta mutación se encuentra cerca del sitio de clivaje de BACE1, lo cual, reduce la formación de péptidos amiloidogénicos. Adicionalmente, se ha evidenciado un mejor rendimiento cognitivo en individuos libres de la enfermedad de Alzheimer en comparación con aquellos individuos que no portan la mutación (111). Estos hallazgos soportan la idea de que la reducción en el clivaje de BACE1 protege contra la enfermedad y puede ser considerado como un potencial terapéutico para reducir la carga amiloide y sus efectos tóxicos.

Los avances tecnológicos, tales como, los estudios de asociación de todo el genoma, los cuales, son capaces de identificar millones de variaciones genéticas simultáneamente, han sido útiles para la identificación de más de 10 genes de riesgo para las formas de inicio tardío. Estos genes han dirigido la atención hacia nuevas

vías relacionadas con la enfermedad, tales como, el metabolismo lipídico, el sistema inmune y los mecanismos de funcionamiento sináptico (112-116). Antes de los estudios de asociación de todo el genoma, poco progreso se había alcanzado en la identificación de las causas genéticas de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. El alelo APOE $\epsilon 4$, localizado en la región 19q13.2, había sido el único factor de riesgo bien establecido tanto para las formas de inicio temprano y tardío. Variantes comunes en APP, PSEN1 y PSEN2, no son factores de riesgo para las formas complejas de la enfermedad de Alzheimer (112-114).

Los individuos con un alelo APOE $\epsilon 4$, tienen alrededor de 3 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad y aquellos individuos que presentan dos alelos APOE $\epsilon 4$, tienen alrededor de 15 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, comparado con los individuos que tienen el genotipo más común APOE $\epsilon 3\epsilon 3$ (117). Aunque APOE usualmente se considera un factor de riesgo genético (los cuales tienden a tener un efecto pequeño en el desarrollo de la enfermedad), el alto riesgo estimado en los portadores del alelo APOE $\epsilon 4$, parece similar a aquellos asociados con genes dominantes. Sin embargo, no todos los portadores del gen APOE $\epsilon 4$ desarrollan la enfermedad, es decir, el alelo $\epsilon 4$ no es completamente penetrante y los portadores heterocigotos tiene menos de la mitad de riesgo en relación con los portadores heterocigotos. APOE no es un prerequisite ni es suficiente para causar la enfermedad de Alzheimer. Por lo anterior, APOE es considerado como un gen moderadamente penetrante con herencia semidominante (118).

Grandes esfuerzos colaborativos han cambiado el rumbo de la investigación en las formas genéticamente complejas de la enfermedad de Alzheimer. Al menos nueve loci de riesgo nuevos han sido identificados gracias a estos esfuerzos. El gen CLU encabeza esta lista, su asociación ha sido identificada en distintas investigaciones simultáneamente (112, 114). Asociaciones y replicaciones adicionales, se han encontrado en polimorfismos de un solo nucleótido dentro o cercanos a los genes CR1, PICALM y (119) BIN1, y posteriormente en MS4A, CD2AP, CD33, EPHA1 y

ABCA7 (113, 115, 116). Estos genes han sido implicados en vías relacionadas con el procesamiento de lípidos, sistema inmune, inflamación y endocitosis (119-122). Esta lista de variantes comunes con pequeño efecto probablemente va a ser ampliada por el Proyecto de Internacional en Genómica de Alzheimer, el cual, busca la identificación de factores de riesgo que afectan la edad de inicio y la exploración del posible efecto de interacciones entre diferentes genes en las vías fisiológicas de la enfermedad, entre otros enfoques.

Las técnicas de secuenciación de nueva generación tienen la capacidad de identificar tanto variantes comunes con efecto moderado como variantes raras con gran efecto en la enfermedad, así como variaciones en el número de copias. Todas ellas implicadas en las formas complejas de la enfermedad de Alzheimer. A través de estas técnicas, se logró la identificación de variantes raras en el gen NCSTN asociadas con Alzheimer de inicio tardío. Este gen codifica para la proteína nicastrina, la cual, forma complejos con las presenilinas y regula el clivaje de APP por la vía γ -secretasa (123). Estudios de secuenciación en pacientes no relacionados van a contribuir en la identificación tanto de variantes causales como variantes de riesgo en la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, estudios funcionales son necesarios para determinar el efecto patogénico de estas variantes y finalmente, lograr correlacionar el genotipo con el fenotipo.

3.3 Ataxias autosómicas recesivas

En la actualidad, las ataxias autosómicas recesivas (ARCA) representan un poco más del 50% de todas las ataxias genéticas. Los avances en la identificación de variantes genéticas asociadas a estas patologías son bastante amplios, por lo cual, se recomiendan métodos genómicos de rutina para su diagnóstico (124, 125), sin embargo, cerca de la mitad de los genes causales permanecen aún desconocidos, por lo cual, es necesario continuar desarrollando investigaciones que permitan la identificación de variantes nuevas y ampliar la comprensión básica de la patogénesis molecular de este grupo de enfermedades (49). Según criterios clínico-genéticos, las ARCA se pueden clasificar en: ataxias congénitas relacionadas con desordenes durante el desarrollo, ataxias asociadas con desordenes metabólicos, ataxias relacionadas con defectos en el sistema de reparación del ADN, ataxias degenerativas y ataxias asociadas con otras características (58).

Dentro del grupo de las ataxias congénitas se encuentran, el síndrome de Joubert (JBTS) y la ataxia cerebelosa de Cayman. El síndrome de Joubert (JBTS) se caracteriza por ausencias del vermis cerebelar y presencia del signo de diente molar. A este síndrome se han asociado cinco loci mapeados en las regiones (JBTS1) (9), 11p11.2-q12.3 (JBTS2) (126), 6q23 (JBTS3) (127), 2q13 (JBTS4) (42, 128), y 12q21 (JBTS5) (129). La ataxia cerebelosa de Cayman fue identificada en una población aislada de la Isla Gran Caimán. Los individuos con esta patología presentan hipotonía desde el nacimiento, retraso psico-motor y una disfunción cerebelosa no progresiva, que incluye ataxia en las extremidades y el tronco, disartria, Nistagmus, y temblor intencional. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen ATCAY (130, 131), que codifica para la proteína cayaxina, la cual, tiene un dominio CRALTRIO encontrado también en la proteína de transferencia de α -tocoferol que causa la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED).

Las ataxias metabólicas incluyen: ataxias progresivas, desordenes asociados con ataxias intermitentes (síndromes con hiperamonemias, aminoacidurias y desordenes del metabolismo del piruvato y lactato) y desordenes metabólicos en los cuales la ataxia se presenta como una característica menor (leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia y desordenes de almacenamiento de esfingomielina). En este grupo se encuentran, la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED) causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína de transferencia de α -tocopherol, α -TTP (132), la abetalipoproteinemia (ABL) causada por anomalías en la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, MPT (133), la xanthomatosis cerebrotendinosa (CTX) causada por mutaciones en el gen que codifica para la 27-hidroxilasa, CYP27 (134) y la enfermedad de Refsum (RD) causada en la mayoría de los casos por mutaciones en el gen PHYH que codifica para la enzima finatoil-CoA-hidroxilasa (135) y en otros casos por mutaciones en el gen PEX7 que codifica para la proteína peroxina7 (136).

Las ataxias relacionadas con defectos en el sistema de reparación del ADN involucran defectos en genes que codifican para proteínas que participan o interactúan con las diferentes maquinarias encargadas de la reparación del DNA. Dentro de este grupo se encuentran la Ataxia-telangiectasia (AT), para la cual, se han descrito más de 200 mutaciones en el gen ATM que codifica para una proteína miembro de las treonin/serin kinasas tipo 3 kinasa inositol (PI-3K) que interviene en los mecanismos de control del ciclo celular y reparación de DNA (11), las ataxias con apraxia oculomotora 1 (AOA1) y 2 (AOA2) , para las cuales, se han reportado mutaciones en los genes APTX y SETX, que codifican para las proteínas aprataxina y senataxina respectivamente, estas proteínas contienen dominios que les permiten interactuar con proteínas involucradas en las vías de reparación de ADN (137, 138) y la Xeroderma pigmentosa (XP), para la cual, se han reportado ocho genes asociados, siete de ellos (XPA-XPG), intervienen en el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (NER) y uno (XPV) en la replicación del DNA afectado por daño UV (139, 140).

Dentro de las ataxias degenerativas y progresivas se encuentra la más común de las ARCA, la ataxia de Friedreich. La principal causa de este síndrome es la expansión del triplete GAA en el primer intrón del gen FRDA mapeado en la región 9q13. Este gen, codifica para una proteína denominada frataxina localizada en la membrana interna mitocondrial, para la cual se han propuesto numerosas funciones dentro de la mitocondria (141). Un segundo locus (FRDA2), ha sido asociado a este fenotipo localizado en la región 9p23-9p11 (142). Otros síndromes causados por mutaciones en genes que codifican para proteínas mitocondriales son: la anemia sideroblástica con ataxia ligada al X, causada por mutaciones en el gen ABC7, la ataxia espinocerebelosa infantil (IOSCA), causada por mutaciones en el gen C10orf2 y la ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay (ARSASC) causada por mutaciones en el gen SACS, entre otras.

Los síndromes atáxicos son producto de mutaciones genéticas que presentan una inmensa heterogeneidad. El proceso diagnóstico es a menudo un proceso largo y complejo para estos pacientes, la mayoría de ellos son sometidos a múltiples tratamientos invasivos y costosos con el fin de obtener un diagnóstico adecuado. La mayoría nunca logran obtener un diagnóstico molecular concluyente, debido a varias razones: la primera es que no se han diseñado pruebas genéticas para la evaluación de los genes que ya han sido reportados, la segunda, muchos de los genes implicados en estas patologías no han sido identificados, y tercero, si existen estas pruebas son demasiado costosas y los pacientes no pueden acceder a ellas. El desarrollo de nuevas técnicas moleculares como la secuenciación de última generación, las cuales han demostrado ser eficientes y costo efectivas, pueden contribuir en gran medida al diagnóstico de estas enfermedades neurodegenerativas. Un correcto diagnóstico clínico y genético es importante para una apropiada consejería genética, prognosis y en algunos casos para el tratamiento farmacológico ya que, para la mayoría de las ARCA no existe un medicamento específico para su tratamiento a excepción de la ataxia con déficit de coenzima Q10 y la abetalipoproteinemia (143).

3.4 Temblor esencial

El temblor esencial (ET), es uno de los trastornos del movimiento más comunes en la edad adulta, con una prevalencia estimada de 4.6% en individuos con una edad mayor o igual a los 65 años (144). Estudios en familiares y en gemelos proveen evidencia de una fuerte contribución genética en este síndrome. Los estudios con gemelos han demostrado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos (60–93%) que en gemelos dicigóticos (27–29%) y estiman una heredabilidad entre el 45% y el 90%, lo que sugiere un papel determinante de los factores genéticos en la patogénesis de la enfermedad (145-147). Aunque el patrón de herencia aun no es claro, estudios en familias sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida (17-20), dado que la frecuencia estimada de ET en familiares de primer grado es aproximadamente del 23%, siendo este valor mucho menor al 50% que es lo que se espera para un patrón autosómico dominante con penetrancia completa o del 25% que es lo que se espera para un patrón de herencia autosómica recesiva (148). Sin embargo, factores como la falta de concordancia completa (100%) en gemelos monocigóticos, la variabilidad en la edad al inicio, la gravedad del temblor dentro de las familias y el reporte de casos esporádicos con ET respaldan la hipótesis de que el ET es una enfermedad genéticamente compleja y que los factores ambientales también pueden contribuir a la etiología de ET (149).

Estudios de ligamiento en familias con ET han logrado la identificación de tres loci asociados a ET, ETM1 en la región 3q13 (18), ETM2 en la región 2p25-p22 (19) y ETM3 en la región 6p23 (20). Recientemente se identificó una nueva región en el cromosoma 5 (5q35), que en la presente investigación denominamos ETM4 (21). Sin embargo, ningún gen con mutaciones causales ha sido consistentemente asociadas en estos loci y las variantes responsables permanecen aún desconocida (22). Aunque se han evaluado numerosos genes como candidatos posicionales o funcionales para ET mediante análisis de asociación, la mayoría de estos no proporcionan suficiente evidencia de asociación (150, 151). La variante

rs6280:c.G312A:p.S9G en el gen del receptor de dopamina D3, DRD3, ubicado en el locus ETM1 (3q13.3) se propuso inicialmente como una variante de riesgo a ET (152-157), sin embargo, los intentos por replicar estos hallazgos han arrojado resultados negativos (158-160), por lo tanto, el papel que esta variante pueda tener en el desarrollo de ET es aún controversial. Un estudio multicéntrico internacional, en el cual, se incluyeron 897 casos con ET y 1449 controles de diferentes poblaciones (Italia, Alemania, América del Norte y Taiwán) reportó una asociación significativa entre la variante rs75932628:c.G140A:p.R47H del gen TREM2 y ET con un OR de 5.97 (161), sin embargo, esta asociación no ha sido replicada en las otras poblaciones. Esta variante también ha sido asociada a otras enfermedades neurológicas como la Enfermedad de Alzheimer (AD) (162), la Demencia Frontotemporal (FTD) (163), la Enfermedad de Parkinson (PD) (164) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (165).

Posteriormente, un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) reportó la asociación entre el marcador rs9652490 del gen LINGO1 y ET en una población de Islandia (166). Esta asociación ha sido replicada satisfactoriamente en otros estudios de asociación en poblaciones de Norte América, Singapur y Europa. Este gen también ha sido implicado en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (167-170). Estos resultados sugieren que el alelo G del SNP rs9652490 localizado en el gen LINGO1 confiere un modesto riesgo para el desarrollo de la ET, con un OR de 1.2-1.7. Adicionalmente, se propone la posibilidad de que este represente un factor modificador de la edad de inicio de la patología más que un gen causal o de susceptibilidad (171). Otro estudio de GWAS con un total de 990 casos de ET y 1537 controles de origen europeo, reportó asociación de la variante rs3794087 ubicada en el gen SLC1A2 con un OR de 1.4 (172). Hasta la fecha, cuatro estudios han intentado replicar la asociación de esta variante con ET en diferentes poblaciones, con resultados contradictorios. Se han reportado resultados positivos en las poblaciones de China y Taiwán (173, 174) y resultados negativos en las poblaciones de España y Norteamérica (175, 176). Variantes en otros genes, incluidos el gen que codifica

para la alfa sinucleína, SNCA, el gen que codifica la proteína quinasa rica en repeticiones de leucina 2, LRRK2, el gen que codifica para la proteína de choque térmico DnaJ (Hsp40), DNAJC13 y el gen que codifica al receptor de melanocortina 1 (MC1R), también han demostrado que pueden proveer riesgo o protección a ET o a PD, o a ambos trastornos (177-181) .

Mediante secuenciación del exoma (WES) en una familia multigeneracional de Canadá con ET, se logró la identificación de la variante p.Q290X en el gen FUS/TLS (182). Este gen también ha sido asociado en diferentes estudios con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (183) y degeneración lobar frontotemporal (FTLD) (184). FUS es una proteína que pertenece a la familia (FET/TET), proteínas de unión a DNA-/RNA- multifuncionales. Se expresa principalmente en el núcleo y está involucrada en procesos relacionados con sistema de reparación del DNA, regulación de la transcripción y empalme y translocación del ARN al citoplasma (185). En un intento por replicar estos resultados en una población de Norte América, se encontró que mutaciones en el gen FUS/TLS son muy raras o están ausentes en esta población (186). Estudios adicionales en otras poblaciones son necesarios para confirmar la relevancia y el papel de este gen en la patogenicidad de ET. Más recientemente, se reportó en una familia multigeneracional de seis generaciones consanguínea de origen turco con ET y enfermedad de Parkinson, que la variante p.G399S en el gen HTRA2 que codifica para una proteína serina proteasa mitocondrial segrega con ambos fenotipos PD y ET (187). Una exploración del papel de estas mutaciones en los procesos de neurodegeneración, van a proveer nuevas ideas sobre el papel de estas variantes en los mecanismos involucrados en el desarrollo del Temblor esencial.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades neurológicas que presentan un patrón de herencia mendeliano abarcan un amplio espectro de enfermedades, la gran mayoría de ellas son devastadoras, afectando a varios miembros de una misma familia, lo que agrava la situación para el entorno familiar, generando no solo graves problemas económicos, sino que acarrearán estados de aislamiento, estigmatización familiar y marginación; incapacitando a miembros de la familia que deben hacer el papel de cuidadores, además, de una importante carga a los servicios de salud.

Una gran proporción de pacientes nunca logran obtener un diagnóstico molecular concluyente, debido a varias razones: 1. No se han diseñado pruebas genéticas para la evaluación de los genes que ya han sido reportados. 2. Si existen estas pruebas son demasiado costosas y los pacientes no pueden acceder a ellas. 3. Muchos de los genes implicados en estas patologías no han sido identificados.

Frecuentemente poseen una genética compleja, pero en algunos casos se encuentran grupos familiares con un patrón de herencia mendeliano. Estos grupos familiares poseen un gran valor científico, debido a la posibilidad de encontrar un gen responsable de la patología, que, con frecuencia, ayudan a explicar la dinámica de la enfermedad. El comienzo de dicho proceso debe contemplar la evaluación de los genes/loci ya reportados. Es posible encontrar familias con una herencia claramente mendeliana de la enfermedad en las que no se encuentre ligamiento en ninguno de los genes candidatos, resulta probable que haya más genes cuyas mutaciones causen el fenotipo y que aún no se hayan identificado. En el caso de obtener exclusión de dichos genes/loci podría emprenderse una búsqueda de nuevos loci.

El grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia ha identificado un número significativo de familias multigeneracionales con enfermedades neurodegenerativas que presentan patrones de herencia mendelianos y en los cuales no se ha

identificado la mutación responsable de la patología. Por lo cual, consideramos pertinente realizar un estudio clínico y genético con el fin de caracterizar clínica y genéticamente estos grupos familiares con enfermedades neurodegenerativas con patrones de herencia Mendelianos. El estudio de estas familias con puede ayudar a entender más acerca de las causas y la complejidad genética que favorecen el desarrollo de estas enfermedades que involucran el sistema nervioso. Estos hallazgos pueden contribuir al conocimiento los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de estas patologías y aclarar los procesos neuropatológicos de las enfermedades neurodegenerativas en general; generando conocimiento práctico orientado al diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

5. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer y los trastornos de movimiento como las ataxias cerebelosas y el temblor esencial son enfermedades neurodegenerativas que producen deterioro cognitivo o trastornos motores que son altamente discapacitantes y representan un desgaste económico importante para las familias que las padecen y para el sistema de salud especialmente en países en vías de desarrollo como Colombia. Dependiendo del tipo pueden ser bastante serias e incluso pueden poner la vida en peligro. La mayoría de ellas no tiene cura, sin embargo, el tratamiento puede ayudar a mejorar los síntomas, aliviar el dolor y aumentar la movilidad. El diagnóstico de estas enfermedades es largo y complejo, y en la mayoría de los casos los pacientes son sometidos a exámenes invasivos y costosos.

Muchas enfermedades neurológicas son causadas por mutaciones inmensamente heterogéneas. El hallazgo de que mutaciones en un único gen pueden resultar en un amplio rango de fenotipos en enfermedades neurodegenerativas tiene implicaciones de importancia clínica que justifican el tamizaje de todos los genes implicados en neurodegeneración en pacientes con enfermedades neurodegenerativas con causa genética desconocida. Teniendo en cuenta que el número de genes implicados en neurodegeneración es muy amplio para la secuenciación por el método de Sanger, un primer acercamiento a las posibles causas genéticas involucradas en el desarrollo de estas patologías es la identificación de genes/loci candidatos ligados con cada fenotipo particular mediante análisis de ligamiento en las familias con patrones mendelianos de la enfermedad. Adicionalmente, las técnicas de secuenciación de última generación permiten evaluación de manera simultánea todo un grupo de genes implicados en una vía específica, por tanto, esta tecnología podría contribuir de gran manera en la identificación de nuevas mutaciones, diagnóstico apropiado y tratamiento personalizado en pacientes con desordenes neurodegenerativos. La secuenciación exoma ha sido recientemente validada como un método para identificar variantes raras que causan enfermedades monogénicas. Este enfoque

permite el uso de sólo unos pocos individuos afectados y controles seleccionados para la identificación de genes asociados a la enfermedad. La identificación de variantes causales será decisiva para la localización de los genes afectados y para la posterior identificación del mecanismo involucrado en la patogénesis.

El descubrimiento y estudio de grupos familiares con enfermedades neurológicas es de particular importancia, puesto que brinda las bases para conocer la función de los genes alterados y el efecto de estas alteraciones sobre el sistema nervioso central, lo cual, lleva a completar el cuadro funcional a escala molecular del tejido nervioso y por ende, ayuda no solo a comprender mejor estas enfermedades sino otro tipo de alteraciones neurológicas que son más comunes en la población; favoreciendo el conocimiento que llevará en el futuro al diseño de tratamientos personalizados que permitan un mejor manejo de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Esta investigación es importante porque aporta conocimiento sobre las características clínicas particulares de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas en la región y permite la identificación de variantes genéticas específicas de la población involucradas en el desarrollo de estas patologías. Adicionalmente, los hallazgos, tanto clínicos como genéticos, podrían influir en la conducta médica ante un paciente con una enfermedad neurodegenerativa dado que, un diagnóstico específico tiene implicaciones significativas en el manejo del paciente en cuanto al pronóstico, consejería genética, desarrollo de medicamentos, entre otros.

6. HIPOTESIS

Las variantes genéticas involucradas en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas que presentan patrones de herencia mendelianos como la Enfermedad de Alzheimer Familiar (autosómico dominante), las Ataxias cerebelosas (autosómico recesivo) y el Temblor esencial (autosómico dominante), se encuentran en las regiones codificantes del genoma, por lo tanto, pueden ser identificadas mediante análisis de exoma (WES).

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

- Caracterizar clínica y genéticamente un grupo de familias multigeneracionales con enfermedad de Alzheimer y trastornos de movimiento con patrones de herencia mendelianos.

7.2 Objetivos específicos

- Determinar el cuadro clínico completo presente de cada uno de los individuos afectados de las familias identificadas por el grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia.
- Identificar variantes genéticas en los loci o genes candidatos que puedan estar involucradas en la fisiopatología de estas enfermedades neurodegenerativas en las familias evaluadas.

8. METODOLOGÍA

8.1 Evaluación fenotípica de los pacientes

Los pacientes involucrados en el estudio han sido diagnosticados como afectados ya sea con enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOAD), ataxia cerebelosa (ARCA) o temblor esencial (ET) por neurólogos especialistas que participan en la investigación. Los criterios de inclusión y de exclusión para la participación de cada uno de los pacientes son los siguientes, Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes

Criterios de Inclusión EOAD Diagnóstico apropiado de EOAD	Criterios de Inclusión ARCA Diagnóstico apropiado de ARCA	Criterios de Inclusión ET Diagnóstico apropiado de ET
Criterios de Exclusión EOAD Presencia de la mutación E280A	Criterios de Exclusión ARCA Ataxias adquiridas	Criterios de Exclusión ET Enfermedad de Parkinson

EOAD: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. ARCA: Ataxias autosómicas recesivas. ET: Temblor esencial.

8.1.1 Población de estudio

Los pacientes que participaron en este estudio son grupos familiares con enfermedades neurodegenerativas que presentan patrones de herencia mendelianos. Estas familias, han sido seguidas por investigadores del grupo de neurociencias de la Universidad de Antioquia. La gran mayoría son de origen “paisa” procedentes del departamento de Antioquia. Aunque no ser de origen paisa, no es un criterio de exclusión. También se incluirán familias procedentes de otras regiones del país que cumplan con el diagnóstico.

8.1.2 Tamaño de la muestra

La selección de los pacientes se realizó a partir de diferentes bases de datos de pacientes con enfermedades neurodegenerativas facilitadas por los neurólogos que participaron en el estudio. La muestra está conformada por 4 familias con EOAD, 5 familias con ARCA y 2 familias con ET. En el análisis clínico se tuvieron en cuenta solo los individuos afectados. Se consideran afectados aquellos individuos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para cada una de las características evaluadas. Para cada grupo familiar se evaluaron en promedio 5 individuos afectados y 5 individuos control (sanos), por lo cual por cada familia se evaluaron en promedio 10 individuos (incluidos sanos y enfermos) en los 11 grupos familiares estudiados. Para el análisis genético se tuvieron en cuenta todos los individuos informativos del grupo familiar y aquellos que después de firmar el consentimiento informado aceptaron participar en el estudio y donaron su material genético para la investigación.

8.1.3 Obtención de las características clínicas

Los pacientes y sus familiares fueron contactados telefónicamente con el fin de invitarlos a participar en la investigación. A continuación, el equipo de trabajo realizó una visita a su domicilio. Durante la visita, se les explicaron los alcances, limitaciones y objetivos del estudio, para posteriormente solicitar la firma del consentimiento informado, documento, en el cual, aceptan participar en la investigación de manera voluntaria. Posteriormente, se colectó la información clínica, por medio de entrevista con el paciente y sus familiares. También se tuvo en cuenta los registros clínicos del paciente, los cuales, fueron revisados por las personas responsables de la investigación e investigadores de apoyo. Cuando fue necesario se realizaron exámenes adicionales para soportar el diagnóstico.

La información que se solicitó al paciente fue la siguiente: datos personales (edad, género, procedencia, escolaridad, ocupación), antecedentes personales y familiares de enfermedades neurodegenerativas, características clínicas (edad de inicio, progresión, síntomas asociados, intensidad de afectación), características neuropsicológicas y exámenes de apoyo. Esta información fue almacenada en una base de datos para su posterior análisis. Esta base de datos está protegida y solo tienen acceso a ella los investigadores que participan en el estudio con fines investigativos, respetando la confidencialidad de la información.

8.2 Evaluación genética de los pacientes

8.2.1 Obtención y procesamiento de las muestras biológicas

Durante la visita al domicilio, a cada individuo afectado y a sus familiares se les tomó una muestra de 10 mL de sangre periférica, previo consentimiento informado, mediante venopunción con aguja hipodérmica y un sistema de vacío (venojet). Las muestras de sangre se conservaron con anticoagulante (EDTA) a 4°C hasta el momento de la extracción del DNA. Las muestras fueron etiquetadas con códigos que permitieron mantener protegida la identidad del donante de la muestra garantizando la confidencialidad de la información. La extracción de ADN se llevó a cabo siguiendo protocolos de extracción estándar (salting out) y fueron almacenadas a -20°C hasta el momento de su genotipificación.

8.2.2 Análisis de genealogías

Mediante comunicación directa con los pacientes y sus familiares se reconstruyó la genealogía de cada una de las familias. Esta información se almacenó en bases de datos y fue utilizada posteriormente para determinar la estructura del pedigrí con el uso de los programas Progeny versión 7.0 para la familia completa y Cyrilic versión

3.0.400 para los Individuos informativos de la familia. Con base en la información obtenida del pedigrí se determinó el patrón de herencia en cada una de las familias.

8.2.3 Análisis de los datos genéticos

De acuerdo con las características particulares observadas en la genealogía de cada grupo familiar, se determinó llevar a cabo un análisis de ligamiento, un análisis de secuenciación directa o un análisis de exoma como estrategias para la búsqueda de variantes genéticas.

8.2.3.1 Análisis de ligamiento

- Selección de los marcadores STRs

En las familias con Temblor esencial, se evaluaron cuatro marcadores genéticos del tipo STRs (short tandem repeat) en cada uno de los loci candidatos de temblor esencial, ETM1 (OMIM 190300) (18), ETM2 (OMIM 602134) (19), ETM3 (OMIM 611456) (20) y ETM4 (21). La selección de los STRs y la selección de los primers para la amplificación se llevó a cabo teniendo en cuenta los datos reportados en investigaciones previas y la información consignada en las bases de datos y programas disponibles en la web relacionadas con el análisis de marcadores genéticos. El cálculo de la distancia genética, la heterocigocidad y el rango alélico de cada uno de los marcadores se realizó con base en la información consignada en las bases de datos de Marshfield <https://www.biostat.wisc.edu/~kbroman/publications/mfdmaps/> y Genethon <http://www.bli.uzh.ch/BLI/Projects/genetics/maps/gthon.html>. Para el diseño de los primers se utilizaron las bases de datos del NCBI (National Center for Biotechnology Information) www.ncbi.org, UCSC (Genome Browser, University of California, Santa Cruz, www.genome.ucsc.edu), IGSR (The International Genome Sample Resource),

1000 Genomes Project <http://www.1000genomes.org/>, y las herramienta Primer3 <http://www.bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>.

- Estandarización y amplificación de los marcadores STRs

Se estandarizaron las condiciones óptimas para la amplificación de cada uno de los 16 marcadores microsatélites mediante PCR convencional y electroforesis horizontal en geles de agarosa. Una vez estandarizadas las condiciones óptimas de amplificación, se amplificaron todos los marcadores genéticos en cada uno de los miembros de las Familias 1 y 2 con Temblor esencial.

- Genotipificación marcadores STRs

Se genotipificaron cada uno de los marcadores seleccionados, servicio que se solicitó a laboratorio de Identificación Genética (Identigen) de la Universidad de Antioquia. El tamaño alélico se resolvió mediante electroforesis capilar en un analizador genético automático ABI PRISM 310 y el análisis de los datos se realizó con los programas GeneMapper Versión 4.0 (Applied Biosystems) <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4440915>, Geneious Prime (Bioinformatics Solutions for the Analysis of Molecular Sequence Data) <https://www.geneious.com/> y GeneMaker (Softgenetics) <https://softgenetics.com/GeneMarker.php>.

- Cálculo de poder de ligamiento genético

Se estimó el poder para detectar ligamiento en las familias con Temblor esencial mediante simulaciones en los programas SLINK, MSIM y ISIM del paquete LINKAGE en las familias 1 y 2 con temblor esencial. Los parámetros utilizados para este análisis fueron los siguientes: Numero de réplicas= 1000, frecuencia del alelo de riesgo= 0.01, frecuencia del marcador= 0.5. Dado que en el fenotipo de temblor

esencial se ha reportado un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, se consideraron valores de penetrancia entre 0.5 y 0.99.

- Análisis de Inconsistencias mendelianas

Luego de tener los genotipos de todos los individuos (afectados y no-afectados) en cada familia, se evaluó la calidad de los datos utilizando el programa Pedcheck <https://watson.hgen.pitt.edu/register/docs/pedcheck.html> con el fin de corregir inconsistencias mendelianas en los pedigríes.

- Análisis de ligamiento genético

Se evaluó la presencia de ligamiento genético mediante el programa MLINK del paquete LINKAGE versión 5.25. Para este análisis se asumió un patrón de herencia autosómico dominante teniendo en cuenta la información obtenida de las genealogías y se consideraron diferentes valores de penetrancia (de 0.5 a 0.99), una frecuencia del alelo afectado de 0.01 y frecuencias iguales para los alelos de los marcadores.

8.2.3.2 Análisis de secuenciación directa (Método Sanger)

- Secuenciación directa en las Familias con Enfermedad de Alzheimer

Se amplificaron mediante PCR convencional los exones 4 al 13 y las regiones intrónicas flanqueantes de gen PSEN1, en el cual, se ha reportado el mayor número de mutaciones, 293 en total, asociadas a la enfermedad Alzheimer según reportes de AlzForum para el 2019 <http://www.alzforum.org/mutations> (94). Se secuenciaron dos individuos en cada una de las familias con Alzheimer, un individuo afectado y un individuo sano, excepto en la familia 4 en la cual solo se secuenció el individuo afectado, Tabla 4.

Tabla 4. Dúos seleccionados para análisis de secuencia directa en las familias con Alzheimer.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso índice	224 (F1III:5)	Afectado
	Hermana	221 (F1III:9)	Sano
Fam2	Caso índice	260 (F2IV:1)	Afectado
	Hermano	225 (F2IV:3)	Sano
Fam3	Caso índice	21 (F3III:8)	Afectado
	Hermano	360 (F3III:4)	Sano
Fam4	Caso índice	344 ((F1I:1)	Afectado

- Secuenciación directa en las Familias con Ataxia

Las ataxias son un grupo de entidades con una enorme heterogeneidad tanto clínica como genética. Más de 400 genes han sido asociados a alguno de los diferentes tipos de ataxia. Teniendo en cuenta esta información la secuenciación por el método *gold estándar* (secuenciación Sanger) de genes candidatos tendría un alto costo económico. Esta aproximación se consideró solo para la familia 1, la cual, presenta unas características clínicas similares a una Neuroferritinopatía. En esta familia se amplificaron mediante PCR convencional todos los exones e intrones del gen FTL, el cual, codifica para la cadena ligera de la proteína ferritina y es el principal gen asociado a Neuroferritinopatía se secuenciaron tres individuos de la familia 1. Tabla 5.

Tabla 5. Trio seleccionado para análisis de secuencia directa del gen FTL.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso índice	III:1 (44)	Afectado
	Hermano	III:2 (46)	Afectado
	Hermana	III:3 (45)	Afectado

- Estandarización y amplificación de los exones de los genes PSEN1 y FTL

La selección de los primers u oligos para la amplificación se llevó a cabo teniendo en cuenta datos reportados en investigaciones previas, la información consignada en diferentes bases de datos y programas disponibles en la web; NCBI www.ncbi.org,

UCSC www.genome.ucsc.edu, 1000 Genomes <http://www.1000genomes.org/>, y Primer3 <http://www.bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>, entre otras. Se estandarizaron las condiciones óptimas para la amplificación de los exones de los genes PSEN1 y FTL para la evaluación de las familias con Enfermedad de Alzheimer y Ataxia, mediante PCR convencional y electroforesis horizontal en geles de agarosa.

- Secuenciación de los exones de los genes PSEN1 y FTL

Se utilizó el servicio de secuenciación bidireccional mediante el método Sanger que ofrece la empresa MacroGen Inc. (República de Corea). La calidad de los cromatogramas se evaluó utilizando el programa FinchTV versión 1.4.0 <http://www.geospiza.com/Products/finchtv.shtml>. Las secuencias en las cuales se observaron inconsistencias fueron enviadas nuevamente a la empresa MacroGen para su resecuenciamiento y fueron reanalizadas.

- Identificación de variantes los exones de los genes PSEN1 y FTL

Para la identificación y análisis de variantes se utilizaron los programas Aliview versión 1.18 <http://www.ormbunkar.se/aliview/> y novoSNP versión 3.0.1 <http://www.molgen.ua.ac.be/bioinfo/novosnp/>.

8.2.3.3 Análisis de exoma

- Secuenciación de las regiones codificantes del genoma

Se secuenciaron las regiones codificantes del genoma de las familias con enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer familiar, Ataxia y temblor esencial). Esta secuenciación se solicitó a la empresa Macrogen en Corea del sur. Se construyó una librería enriquecida con el kit SureSelectXT Library Prep Kit, siguiendo el protocolo propuesto en SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Versión B.2, April 2015. La secuenciación se realizó en un equipo HiSeq 4000 siguiendo el protocolo propuesto en HiSeq 3000 4000 System User Guide Part # 15066496 Rev. A HCS 3.3.52. Finalmente, los datos fueron procesados por el software HCS (HiSeq Control Software) versión 3.3 para la obtención de los datos crudos. Los datos producto de la secuenciación se convirtieron al formato de FASTQ utilizando el paquete Illumina bcl2fastq versión 2.16.0.10.

- Análisis bioinformático

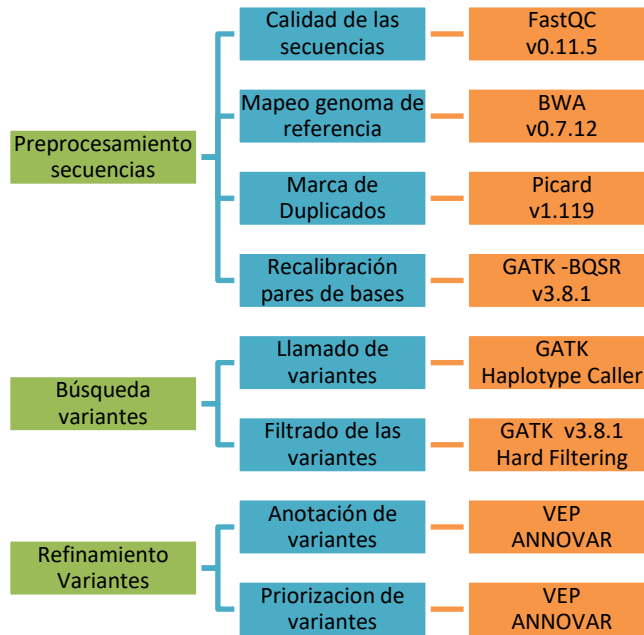
El análisis bioinformático se realizó en colaboración con el laboratorio del Profesor King Jordan del Instituto de Tecnología de Georgia (Georgia Tech) en Atlanta, Estados Unidos, con quienes se diseñó el pipeline para el análisis de las secuencias siguiendo las recomendaciones sugeridas para búsqueda de variantes genéticas en secuencias obtenidas a partir de WGS (Whole Genome Sequencing) y WES (Whole Exome Sequencing) propuestas por la herramienta GATK (Genome Analysis Tool Kit). Figura 1.

Se evaluó la calidad de las secuencias con la herramienta fastqc v0.11.5 del Instituto Babraham, <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>. Posteriormente, las secuencias fueron mapeadas con el genoma de referencia hg19

disponible en la página de la Universidad de California, Santa Cruz (UCSC), <http://hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenpath/hg19/chromosomes/> con el programa de alineamiento bwa-0.7.12 (Burrows-Wheeler Aligner) <http://bio-bwa.sourceforge.net/>. Para el proceso de marcaje de duplicados se utilizó la herramienta Picard v1.119 <https://broadinstitute.github.io/picard/>. Finalmente los procesos de recalibración de bases (BQSR - Base Quality Score Recalibration), la búsqueda de variantes tipo SNP e INDELS (Variant calling) y el filtrado de variantes (Hard Filtering) se llevaron a cabo teniendo en cuenta el protocolo sugerido por la herramienta GATK (Genome Analysis Tool Kit) del Instituto Broad (Best Practices for Germline SNP & Indel Discovery in Whole Genome and Exome Sequence) <https://software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/bp3step.php?case=GermShortWGS>. Una vez identificadas las variantes en cada uno de los individuos se realizó la anotación de las variantes con los programas ANNOVAR y VEP (Variant Effect Predictor), los cuales, hacen uso de la información colectada en diferentes bases de datos y herramientas bioinformáticas para la búsqueda de las frecuencias alélicas de las variantes en las diferentes poblaciones continentales como 1000 Genomes, ExAC, ESP6500 y gnomeAD; para la búsqueda de fenotipos asociados a los genes en los cuales se encontró la variante como ClinVar, OMIM y GWAS catalog; para la determinación del grado de conservación evolutiva como GenoCanyon; fitCons, GERP++RS, PhyloP, PhasCons y SiPhy; para la predicción del grado de patogenicidad como SIFT, Polyphen2, LRT, Mutation Taster, Mutation Assessor, FATHMM, PROVEAN, VEST3, MetaSVM, MetaLR, M-CAP, DANN y CADD; con el fin de intentar predecir el efecto que puede tener cada una de estas variantes con los fenotipos analizados.

Anexo 1. Herramientas bioinformáticas.

Figura 1. Pipeline diseñado para el análisis de las secuencias en las Familias con enfermedades neurodegenerativas.



8.2.3.4 Análisis de las variantes candidatas identificadas

Con la ayuda de diferentes herramientas bioinformáticas de uso libre en la red que se mencionan a continuación se analizaron los genes y las proteínas en las cuales se identificaron variantes candidatas en cada una de las familias con el fin de establecer su posible papel en el desarrollo del fenotipo estudiado. Se evaluaron los siguientes criterios: 1. Interpretación clínica. 2. Estructura Gen - Proteína 3. función biológica, 4. Niveles de expresión en el sistema nervioso, 5. Análisis de Interacción proteína-proteína, 6. Vía metabólica en la que participa, 7. Modelación de proteínas.

8.2.3.4.1 Interpretación clínica de las variantes candidatas

La interpretación de clínica de las variantes genéticas se llevó a cabo teniendo en cuenta la guía propuesta por el Colegio Americano de Genética y Genómica Medica y la Asociación de Patología Molecular (American College of Medical Genetics and

Genomics and the Association for Molecular Pathology, ACMG Standards and Guidelines, 2015) (188). Se utilizaron las herramientas InterVar <http://wintervar.wqlab.org/> y VarSoma <https://varsome.com/> para la clasificación de cada una de las variantes candidatas identificadas.

8.2.3.4.2 Función biológica de las variantes candidatas

Se determinó la estructura y función de cada uno de los genes/proteínas en los cuales se identificaron variantes con base en la información consignada en diferentes bases de datos como, NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, GeneCards <https://www.genecards.org/>, National Library of Medicine <https://ghr.nlm.nih.gov/>, Uniprot <https://www.uniprot.org/>, Pfam <https://pfam.xfam.org/>, Interpro <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>, SMART <http://smart.embl-heidelberg.de/>, Gene Ontology, <http://geneontology.org/>, entre otras. Para establecer los niveles de expresión en los diferentes tejidos de los genes/proteínas donde se identificaron variantes se consultó la plataforma Protein Atlas <https://www.proteinatlas.org/>, la cual, contiene la información obtenida del programa “The Human Protein Atlas” (atlas de proteínas humanas), el cual, tiene como objetivo mapear todas las proteínas humanas en células, tejidos y órganos mediante la integración de varias tecnologías ómicas.

8.2.4.5 Validación de variantes candidatas

Para validar las variantes identificadas en el análisis de exoma mediante NGS, cada una de las variantes candidatas se secuenciaron mediante la técnica *gold standard* (Método Sanger) en los individuos sanos y afectados de las familias que contaron con muestra de ADN. Se utilizó el servicio de secuenciación bidireccional que ofrece la empresa MacroGen Inc. (República de Corea). La calidad de los cromatogramas se evaluó utilizando el programa FinchTV versión 1.4.0 <http://www.geospiza.com/Products/finchtv.shtml>, y para la identificación y análisis de

variantes se utilizaron los programas Aliview versión 1.18 <http://www.ormbunkar.se/aliview/> y novoSNP versión 3.0.1 <http://www.molgen.ua.ac.be/bioinfo/novosnp/>. Se secuenciaron las siguientes variantes:

Familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar: En la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF): SORL1:c.C2710T:p.R904W, MAPT:c.G488C:p.R163P, CHAT:c.G770A:p.R257Q, ABCA7:c.G2629A:p.A877T, MTHFD1L:c.G1691A:p.R564H, APOE:c.T388C:p.C130R y APOE:c.T526C:p.C176R. En la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF): TREM2:c.G140A:p.R47H, CHAT:c.C373T:p.L125F, ABCA7:c.G2629A:p.A877T, APOE:c.T388C:p.C130R y APOE:c.T526C:p.C176R. En la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF): SORL1:c.G808A:p.E270K, MAPT:c.T671G:p.V224G, LRP1:c.G7636A:p.G2546S, ABCA7:c.G2629A:p.A877T, APOE:c.T388C:p.C130R y APOE:c.T526C:p.C176R. En la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer: MAPT:c.T671G:p.V224G.

Familias con Ataxia: En la Familia 1 con Ataxia (F1AT): GRIP2: rs61731938. En la Familia 2 con Ataxia (F2AT): No se secuenció ninguna de las variantes. En la Familia 3 con Ataxia (F3AT): VPS13B:c.G11146A:p.A3716T. En la Familias 4 con Ataxia (F4AT): No se secuenció ninguna de las variantes. En las Familia 5 con Ataxia (F5AT): No se secuenció ninguna de las variantes.

Familias con Temblor Esencial: En la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE): DRD3:c.G25A:p.G9S, VDR:c.G3A:p.M1I, TCAP:c.C316T:p.R106C. En la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE): DRD3:c.G25A:p.G9S, TREM2:c.C287A:p.T96K, SCN4A:c.G2341A:p.V781I.

9. RESULTADOS

9.1 Caracterización clínica

9.1.1 Familias con Enfermedad de Alzheimer

- Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

La familia 1 es una familia de aproximadamente 220 individuos proveniente de Salamina, Caldas. En esta familia se identificaron 11 individuos afectados de los cuales tres fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 6 se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Tabla 6. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

ID	Femenino	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I:2	Masculino	Afectado	Abuelo paterno	No	No	No	No
I:1	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
I:4	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
I:3	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
II:1	Masculino	Afectado	Tío paterno	No	No	No	No
II:26	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II:24	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II:25	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II:23	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II:22	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II:27	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II:2	Femenino	Afectado	Tía paterna Mamá esposa	No	No	No	No
II:5	Masculino	Sano	Tío político	No	No	No	No
II:3	Masculino	Afectado	Padre	No	No	No	No
II:6	Femenino	Sano	Madre	No	No	No	No
III:1	Femenino	Afectado	Prima paterna	NO	NO	No	SI
III:2	Masculino	Sano	Cuñado	No	No	No	No
III:34	Femenino	Sano	Prima paterna	No	No	No	No
III:35	Masculino	Sano	Primo paterno	No	No	No	No
III:3	Masculino	Dudoso	Primo paterno	No	No	No	No
III:37	Femenino	Sano	Prima paterna	No	No	No	No
III:36	Masculino	Sano	Primo paterno	No	No	No	No
III:4	Femenino	Sano	Esposa	SI	SI	No	SI
III:5	Masculino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	SI
III:12	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III:13	Masculino	Sano	Hermana	No	No	No	No

III:14	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	No
III:6	Femenino	Afectado	Hermana	No	No	No	No
III:10	Masculino	Afectado	Hermano	SI	SI	No	SI
III:15	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	No
III:7	Femenino	Sano	Hermana	SI	SI	No	SI
III:8	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	SI
III:9	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	No	SI
III:11	Masculino	Sano	Cuñado	No	No	No	No
III:16	Masculino	Dudoso	Hermano	No	No	No	No
IV:2	Masculino	Sano	sobrina política	No	No	No	No
IV:3	Femenino	Sano	sobrina política	No	No	No	No
VI:1	Masculino	Sano	sobrino político	SI	SI	No	SI
IV:4	Masculino	Sano	Hijo	No	No	No	No
IV:5	Femenino	Sano	Hija	No	No	No	SI
IV:6	Femenino	Sano	Hija	No	No	No	SI
IV:7	Femenino	Sano	Hija	No	No	No	SI
IV:29	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	SI
IV:26	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV:23	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:25	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV:22	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:24	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No

III:5 Caso Índice (Codigo224)

Evaluación Neurológica

Paciente de 64 años de género masculino originario del municipio de Salamina, Caldas. Inicio de pérdida de memoria a la edad de 63 años con repetición y pequeños olvidos durante el día. Los olvidos involucran la memoria anterógrada, la memoria a largo plazo se encontró conservada. Al siguiente año inicia hipoespontaneidad verbal e insomnio. Los problemas de memoria fueron lentamente progresivos, a la edad de 65 años los olvidos comienzan a afectar sus actividades diarias, con desorientación espacial. Manifiesta trastornos afectivos (sentimientos de inutilidad, frustración, tristeza), con episodios de agresividad y depresión. Otras: Hipoacusia desde hace aproximadamente 15 años. Presentó dos crisis convulsivas en un lapso de tres meses por lo cual se solicitaron exámenes adicionales: Tomografía Axial Computadorizada (TAC) de cráneo. Después de los episodios convulsivos inició dificultad para articular la voz, disartria, pérdida de fuerza del hemicuerpo izquierdo y perdía el equilibrio. Al siguiente año inició diplopía en el ojo derecho y alucinaciones de tipo microzoopsias. Posteriormente, parálisis de la mano izquierda, dificultad para deglutir y descontrol de esfínter vesical, por lo cual, requiere de silla de ruedas para desplazarse y es dependiente para todas las actividades de la vida diaria. En los

últimos meses de vida se evidenció una notoria pérdida de peso y episodios de rigidez con desviación de la mirada hacia arriba y apertura de la boca. Las crisis se presentaron con una frecuencia de una diaria, siempre en la noche con una duración máxima de una hora. Fallece a la edad de 67 años. Dona el cerebro para posteriores análisis. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

Evaluación Neuropsicológica

Cummings Total 19. CDR suma de cajas 18, CDR total 3. Pruebas funcionales que reportan: demencia grave.

Evaluación Imagen

En el TAC se detecta una posible metástasis a cerebro de cáncer de pulmón.

Análisis patológico

Se evidencian placas confirmatorias que confirman diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer.

III:4 Esposa Caso Índice (Código:230)

Evaluación Neurológica

Mujer de 71 años, originaria de Medellín, Antioquia. Pertenece al grupo familiar afectado con Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano y tardío. No refiere síntomas relacionados con la Enfermedad de Alzheimer o trastorno neurológico.

IV:5 Hija Caso Índice (Código:8000)

Evaluación Neurológica

Mujer de 38 años, originaria de Medellín, Antioquia. Pertenece al grupo familiar afectado con Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano y tardío. No refiere síntomas relacionados con la Enfermedad de Alzheimer o trastorno neurológico.

IV:6 Hija Caso Índice (Código:2000)

Evaluación Neurológica

Mujer de 42 años Originaria de Medellín, Antioquia. Pertenece al grupo familiar afectado con Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano y tardío. No refiere síntomas relacionados con la Enfermedad de Alzheimer o trastorno neurológico.

III:10 Hermano Caso Índice (Código 222)

Evaluación Neurológica

Paciente de género masculino originario del municipio de Salamina, Caldas perteneciente al grupo familiar con Enfermedad de Alzheimer familiar precoz y tardío. Refiere quejas de memoria desde los 60 años sin progreso evidente. Presenta olvidos que involucran la memoria anterógrada, la memoria a largo plazo se encontró conservada y no refiere desorientación espacial. No manifiesta otros síntomas. Otros: EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) desde los 48 años, ha presentado neumonía en tres ocasiones que ha requerido manejo por UCI, con entubamiento endotraqueal y paro cardiorrespiratorio en dos ocasiones. Meningitis al mes de nacido, amigdalectomía a los 14 años, sífilis a los 22 años, bronquitis crónica a los 20 años, fiebre tifoidea a los 15 años. Desde hace un año es manejado por psiquiatría debido a depresión. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

III:9 Hermana Caso Índice (Código 229)

Evaluación Neurológica

Paciente de género femenino de 60 años, originaria del municipio de Salamina, Caldas. Reporta pérdida de la memoria desde los 60 años con olvidos frecuentes durante el día, disminución del nivel de comprensión lectora y deterioro de la orientación espacial. Manifiesta cambios de humor e irritabilidad. Episodios depresivos relacionados con el estrés generado por su enfermedad y la de sus hermanas. Otros: Hipoacusia desde hace aproximadamente 4 años. Alteraciones

en el tono y timbre de la voz con disartria que ha progresado. Tinnitus bilateral. Cefaleas ocasionales de predominio frontal, desencadenados por estrés y con una intensidad de 5 sobre 10, tipo peso y que cede con analgésicos comunes. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

III:7 Hermana Caso Índice (Código 221)

Evaluación Neurológica

Paciente de género femenino de 70 años, originaria del municipio de Salamina, Caldas. Pertenece al grupo familiar afectado con Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano y tardío. No refiere síntomas relacionados con la Enfermedad de Alzheimer o trastorno neurológico.

- Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

La familia 2 es una familia de aproximadamente 140 individuos proveniente de Rio Negro Antioquia. En esta familia se identificaron 11 individuos afectados de los cuales cinco fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 7 se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Tabla 7. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuro Psicológica	Evaluación Imagenológica	Muestra de ADN
II:23	Masculino	Sano	Abuelo paterno	No	No	No	No
II:24	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
II:21	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
II:22	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
III:16	Masculino	Sano	Padre	No	No	No	No
III:3	Femenino	Sano	Madre	No	No	No	No
III:9	Masculino	Afectado	Tío materno	SI	SI	No	SI
III:10	Masculino	Afectado	Tío materno	SI	SI	No	SI
III:4	Femenino	Afectado	Tía materna	SI	SI	No	SI
III:2	Masculino	Sano	Tío político	No	No	No	SI
III:6	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
III:8	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
III:7	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No

III:5	Femenino	Afectado	Tía materna	No	No	No	SI
III:2	Masculino	Afectado	Tío materno	SI	SI	No	SI
III:1	Femenino	Sano	Tía política	No	No	No	SI
IV:13	Masculino	Sano	Esposo	No	No	No	No
IV:1	Femenino	Afectado	Caso índice	SI	SI	No	SI
IV:2	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
IV:3	Masculino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:	Femenino	Sano	Hermano	No	No	No	No
IV:4	Masculino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:5	Masculino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:6	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
IV:7	Masculino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:10	Femenino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:11	Femenino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:8	Masculino	Sano	Hermano	SI	SI	No	SI
IV:12	Femenino	Sano	Hermano	No	No	No	SI
V:2	Femenino	Sano	Hija	No	No	No	No
V:3	Femenino	Sano	Hijo	SI	SI	No	SI
V:5	Femenino	Sano	Hija	SI	SI	No	SI
V:4	Femenino	Sano	Hija	SI	SI	No	SI
V:1	Masculino	Sano	Hijo	SI	SI	No	SI

IV:1 Caso Índice (Código 260)

Evaluación Neurológica

Paciente de género femenino con 72 años, acude a la consulta acompañado de su hija mayor. Reporta deterioro de la memoria a partir de los 60 años que comenzó con olvidos cotidianos de ocurrencia periódica que fueron progresando y haciéndose más frecuentes. Manifiesta cambios de comportamiento (tristeza, irritabilidad, ansiedad, aislamiento social). Presenta desorientación espacial, agnosias auditivas que se fueron agudizado y alucinaciones. En los siguientes años desarrolla pérdida del sentido del olfato y del apetito que le provoca pérdida de peso. Dificultad en la capacidad de percepción visual de las caras, apraxia del vestir, movimientos repetitivos y perdida de la escritura. Disminución en el tono de la voz, lenguaje murmurado y cambios en el patrón respiratorio, respiraciones muy profundas. Presentó súbitamente pérdida de fuerza y del equilibrio por lo que requiere de silla de ruedas para desplazarse. Desarrollo de posibles disquinesias orales y mioclonías, más notorio en miembro inferior derecho, pero afecta las cuatro extremidades y estereotipias motoras. Requiere medicación para dormir por

insomnio. Presentó una crisis convulsiva y fue medicada con ácido valproico desde entonces no ha presentado otras convulsiones. Presentó cuadro de deterioro severo secundario a neumonía y a aumento de quetiapina que requirió hospitalización con notable mejoría. Lenguaje más fluido sin embargo presenta parafasias fonológicas y verbales; con neologismos frecuentes. Sufre episodio de descompensación de su psicosis, cuadro de intensa acatisia, llanto frecuente, temblor en mano derecha, estereotipias motoras; excitación motora, asociada al consumo de Rivotril y Mirtazapina por lo cual se suspende la medicación e inicia tratamiento con Haloperidol con el cual presenta mejoría parcial, pero con afectación del lenguaje y la actividad motora; también presentó notoria afectación del sueño que fue manejado con Ativan, presentando posteriormente marcada sedación, por lo que se suspende el medicamento. La paciente continua con el deterioro propio de su enfermedad permanece con alucinaciones recuentes, frecuentemente presenta respuestas coherentes, aunque se encuentra desorientada en tiempo y parcialmente en espacio y en persona. El lenguaje es fluido, pero decae a un lenguaje farfullado, se encuentra con una marcha fastinante que requiere ayuda y labilidad emocional. En la actualidad se encuentra dependiente para todas las actividades de la vida diaria. Paciente con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz con fuerte componente psicótico. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

III:9 Tío Caso índice (Código 262)

Paciente de género masculino de 75 años, originario del municipio de Medellín Antioquia. Refiere quejas de memoria desde los 64 años, olvido de nombres o personas, teléfonos, etc., con deterioro progresivo. La alteración es especialmente de la memoria anterógrada; calcula que ha perdido cerca de un 30% de la memoria anterógrada; de la memoria retrógrada calcula que ha perdido de un 15 a un 20%. Manifiesta repetitiva, desorientación espacial, déficit en la comprensión lectora. Pérdida progresiva de peso y dificultad para la movilidad. Reporta cambios en el estado de ánimo (más tranquilo). No reporta dificultad para dormir, aunque presenta

polaquiuria lo cual le dificulta el sueño. Vive con familiares que contribuyen con su cuidado. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio tardío (LOFAD).

III:10 Tío del caso índice (Código 259)

Paciente de género masculino de 92 años, originario del municipio de Medellín Antioquia. Reporta pérdida de memoria progresiva desde los 78 años. La pérdida de memoria es anterógrada. Presenta repetitiva y falta de coherencia en el lenguaje A partir de esta edad necesita ayuda para realizar las actividades diarias (vestirse, bañarse, alimentarse y lavarse los dientes). Desde los 68 desarrollo Artritis reumatoidea que le provocó deformidad en ambas manos y lo ha limitado para diferentes actividades. Requiere de sonda urinaria permanente desde los 80 años por estrechamiento de la uretra. Dificultad para dormir desde los 85 años (pesadillas y episodios de pánico nocturno). Reporta cambios en el estado de ánimo. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio tardío (LOFAD).

III:4 Tía Caso índice (Código 258)

Paciente de género femenino de 76 años, originaria del municipio de Medellín Antioquia. Acude a consulta con su esposo. Reporta pérdida de memoria desde los 68 años. La pérdida de memoria es anterógrada y de aumento progresivo, la memoria a largo plazo se encontró conservada. Calculan la pérdida de memoria anterógrada en más del 90%, en pérdida de memoria retrógrada se le calcula en aproximadamente un 10 a 15%. Se encontraron afectadas la orientación espacial y temporal y la planeación. Síntomas de depresión desde temprana edad. Manifiesta perdida del ánimo y dificultades para la lectura. Refiere trastornos afectivos (irritabilidad, tristeza). No refiere problemas de sueño, aunque habla dormida y refiere sueños vividos. En la actualidad continua con deterioro cognitivo leve, pero se encuentra independiente para las actividades de la vida diaria, sin embargo, no sale sola y no realiza actividades complejas. En los últimos años ha perdido el apetito y se ha tornado más irritable. No ha presentado alucinaciones, ni movimientos

involuntarios. Otros: Hipotensión ortostática que se ha mantenido estable en el tiempo. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio tardío (LOFAD).

III:2 Tío caso índice (261)

Paciente de género masculino de 81 años, originario del municipio de Medellín Antioquia. Refiere afectación de la memoria desde temprana edad, sin embargo, desde los 75 años aproximadamente se encuentra con deterioro de memoria de tipo anterógrada con avance progresivo. Calcula la pérdida de memoria anterógrada en un 80%, mientras que la pérdida de memoria retrógrada la calcula en 10%. Leve alteración en la orientación espacial y temporal. Manifiesta trastornos afectivos (apatía y aislamiento social). Disminución el hábito de lectura. Manifiesta problemas para dormir por lo cual fue medicado con zolpidem sin embargo se despierta varias veces en la noche con pesadillas y sueños vividos. Refiere un deterioro en la función motora (andar lento). Es funcional para todas las actividades de la vida diaria. Otros: Cirugía del manguito rotador de brazo izquierdo. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio tardío (LOFAD).

IV:2, IV:3, IV:4, IV:5, IV:7, IV:8, IV:10 IV:11 Hermanos caso índice

Miembros del grupo familiar con Enfermedad de Alzheimer, originarios de Rio negro, Antioquia. Edades entre los 57 y 71 años. No refieren síntomas cognitivos o comportamentales asociados a Enfermedad de Alzheimer ni síntomas relacionados con neurodegeneración.

V:3 Hija caso índice

Paciente de género femenino de 50 años, originaria del municipio de Cali, Valle. Refiere quejas de memoria anterógrada desde los 47 años aproximadamente. Olvidos frecuentes durante el día. Alteraciones en el estado de ánimo (tristeza, cansancio, angustia, estrés y mal genio). Manifiesta parafasias fonológicas y dificultad en la comprensión lectora. Presenta insomnio de conciliación y mantenimiento. Cuadro clínico sugestivo de trastorno depresivo mayor (baja

autoestima, ideación de muerte y ocasionalmente suicidas). Otros: Dolores por discopatía cervical, toma medicamento. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

V:1, V:4, V5 Hijos caso índice

Miembros del grupo familiar con Enfermedad de Alzheimer, originarios de Medellín, Antioquia. Edades entre los 38 y 50 años. No refieren síntomas cognitivos o comportamentales asociados a Enfermedad de Alzheimer ni síntomas relacionados con neurodegeneración.

- Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

La familia 3 es una familia de aproximadamente 98 individuos proveniente de Rio Negro, Antioquia. En esta familia se identificaron 6 individuos afectados de los cuales cinco fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la tabla 8, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Tabla 8. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	ADN
I:1	Masculino	Sano	Abuelo paterno	No	No	No	No
I:2	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
II:2	Masculino	Sano	Padre	No	No	No	No
II:1	Femenino	Afectado	Madre	No	No	No	No
III:9	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	No
III:1	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III:2	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III:3	Masculino	Afectado	Hermano	Si	Si	Si	Si
III:15	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No
III:4	Masculino	Sano	Hermano	Si	Si	Si	Si
III:5	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III:6	Masculino	Afectado	Hermano	No	No	No	No
III:18	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No
III:19	Femenino	Sano	Cuñado	No	No	No	No
III:10	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	Si
III:11	Femenino	Afectado	Hermana	Si	Si	Si	Si
III:12	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	Si
III:13	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	Si
III:20	Masculino	Sano	Cuñada	No	No	No	Si
III:7	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	Si

III:21	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No
III:8	Masculino	Afectado	Caso índice	Si	Si	Si	Si
III:22	Femenino	Sano	Esposa	No	No	No	No
IV:1	Masculino	Afectado	Sobrino	Si	Si	Si	No
IV:2	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:3	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:4	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:5	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:6	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:12	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:14	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:13	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:15	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:16	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:17	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:18	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:22	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:23	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:19	Femenino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:20	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	Si
IV:21	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV:24	Masculino	Sano	Hijo	No	No	No	Si
IV:26	Femenino	Sano	Hija	Si	Si	Si	Si
IV:25	Masculino	Sano	Hijo	No	No	No	Si
IV:27	Femenino	Sano	Hija	No	No	No	Si

III:8 Caso Índice (Codigo:21)

Evaluación Neurológica

Paciente de 75 años de género masculino originario del municipio de Rio Negro, Antioquia. Acude a consulta acompañado por su esposa. Refiere problemas consistentes en desorientación espacial desde los 64 años acompañado de olvidos frecuentes y repetidera durante el día y la noche. La pérdida de memoria es anterógrada y de aumento progresivo, la memoria a largo plazo se encontró conservada. Calculan que la pérdida de memoria reciente es de aproximadamente el 80%, la memoria de eventos antiguos ha perdido aproximadamente 20%. El deterioro ha sido progresivo. Manifiesta cambios de humor (irascibilidad, irritabilidad, agresividad). Alteración del patrón de sueño, problemas para dormir y sonambulismo ocasional. Presenta labilidad emocional y sufrió episodio de ansiedad y crisis de llanto que requirió medicación para controlar los síntomas. En la actualidad se encuentra en tratamiento con: Levotiroxina. No toleró el tratamiento con Donepecilo, pues se tornaba incoherente. Manifiesta trastornos afectivos, marcado aislamiento e hipoespontaneidad verbal. Problemas en la comprensión lectora e incapacidad para

firmar. Inicia anomias y gagueo. No ha presentado trastornos de movimiento o convulsiones. En los últimos años presenta deterioro motor (lentitud para caminar y dificultades para coordinar movimientos) y alucinaciones auditivas frecuentes. Es independiente para todas las actividades de cuidado personal y de la vida diaria).

Diagnóstico: Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

III:11 Hermana Caso índice (Codigo:363)

Paciente de 56 años de género femenino, originaria del municipio de Rio Negro, Antioquia. Refiere quejas de memoria desde los 50 años aproximadamente. Otros: Edema en miembros inferiores y parestesias en ambos pies. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

II:3 Hermano caso índice (Codigo:30)

Evaluación neurológica

Paciente de 75 años de género masculino, originario del municipio de Rio Negro, Antioquia. Acude a consulta con su esposa. Refiere quejas de memoria desde los 73 años. Diagnóstico: Alzheimer de inicio tardío. La pérdida de memoria ha sido progresiva y afectando especialmente la memoria anterógrada. Calcula una pérdida de la memoria anterógrada en un 15%, la memoria retrógrada considera no se ha afectado. Manifiesta cambios de humor (irritabilidad y agresividad). No se observa desorientación espacial ni temporal. Es totalmente independiente para todas las actividades de la vida diaria. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio tardío (LOFAD).

III:7, III:10, III:12, III:13 Hermanos caso índice (Código: 359, 366, 361, 364)

Miembros del grupo familiar con Enfermedad de Alzheimer, originarios de Rio Negro, Antioquia. Edades entre los 54 y 67 años. No refieren síntomas cognitivos o comportamentales asociados a Enfermedad de Alzheimer ni síntomas relacionados con neurodegeneración.

IV:26 Hija caso índice (Codigo:387)

Evaluación neurológica

Paciente de 47 años de género femenino, originaria del municipio de Rio Negro, Antioquia. Otros: Parálisis facial del lado izquierdo a los 13 años, presentó mejoría, quedando como secuela una leve asimetría en la sonrisa de hemicara izquierda. A los 15 años presentó crisis convulsivas, que se desencadenan por el trasnocho; las crisis son tónico clónicas generalizadas, de pocos segundos de duración acompañada de sialorrea y mordedura de la lengua, con estado postictal (fatiga y ansiedad). Las crisis se presentan generalmente en épocas de fatiga cada 3 a 5 años aproximadamente. Se desencadenan con los baños de agua fría en horas de la mañana. Antes de la última crisis presentó signos premonitorios (mareo) y en horas de la noche. Se encuentra medicada con Carbamazepina. Se solicitaron exámenes adicionales, cuadros hemáticos y exámenes de imagenología. Historia de lactorrea y metrorragias.

Exámenes de laboratorio

Cuadros hemáticos: Alteración en la proteína S de la coagulación con una actividad del 15%.

Evaluación Imagen

IRM (Imagen de Resonancia Magnética). Leucoencefalopatía microangiopática leve, cambios involutivos en parénquima cerebral de predominio frontal, lesión en adenohipófisis.

- Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer

Durante la evaluación de la familia con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF), se encontró que los padres del caso índice no corresponden a los padres biológicos, por lo cual, los familiares no se tienen en cuenta en las evaluaciones clínicas ni en los posteriores análisis genéticos, Tabla 9.

Tabla 9. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF) Familiar.

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	ADN
I1:	Masculino	Afectado	Caso Índice	Si	Si	Si	Si

I:1 Caso índice (Codigo:344)

Paciente de 75 años de género masculino, originario del municipio de Medellín, Antioquia. Acude a consulta con su esposa. Refiere quejas de memoria desde los 55 años. Las quejas de memoria afectan especialmente memoria anterógrada, calculan la pérdida de memoria en un 50%. Los olvidos han afectado notablemente las actividades de la vida diaria. Desde hace un mes se encuentra con repetidera. Desde hace aproximadamente seis meses se encuentra comiendo cantidades grandes de comida, olvida que ha comido y vuelve a comer; a pesar esto ha estado perdiendo peso. Desde principios de año, se encuentra con desorientación espacial. No ha presentado cambios de personalidad. Se ha vuelto más lento para caminar. Es totalmente independiente para las actividades de la vida diaria. No ha tenido alteraciones del sueño, tampoco ha presentado alucinaciones. El deterioro es muy marcado. Se encuentra más agresivo. Refiere dolor lumbar, todos los días al levantarse. Se ha tornado más disártrico, y le da pereza escribir. Desde hace un año se encuentra con anomias frecuentes. Refiere mioclonías en miembros inferiores; más marcadas en miembro inferior derecho. **Diagnóstico:** Enfermedad de Alzheimer Familiar de inicio temprano (EOFAD).

9.1.2 Familias con Ataxia

- Familia 1 con Ataxia (F1AT)

La familia 1 es una familia de aproximadamente 120 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 3 individuos afectados, los tres fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la

Tabla 10, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Ataxia (F1AT).

Tabla 10. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Ataxia (F1AT).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I1	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
I2	Masculino	Sano	Abuelo paterno	SI	SI	SI	Si
I3	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
I4	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
II6	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II22	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II21	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II20	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II19	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II18	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II17	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II15	Masculino	Sano	Tío materno	SI	SI	SI	Si
II2	Femenino	Sano	Madre	SI	SI	SI	Si
II1	Masculino	Sano	Padre	SI	SI	SI	Si
II10	Femenino	Sano	Tía paterna	SI	SI	SI	Si
II9	Femenino	Sano	Tía paterna	SI	SI	SI	Si
II23	Masculino	Sano	Tío político	Si	Si	Si	No
II8	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II4	Masculino	Sano	Tío paterno	SI	SI	SI	Si
II7	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II6	Femenino	Sano	Tía paterna	SI	SI	SI	Si
II11	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II5	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II4	Femenino	Sano	Tía paterna	SI	SI	SI	Si
II13	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II3	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
III1	Masculino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	Si
III2	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	Si
III3	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	Si
III4	Masculino	Sano	Primo paterno	SI	SI	SI	Si
III5	Masculino	Sano	Primo paterno	SI	SI	SI	Si

III:1 Caso Índice (Codigo44)

Evaluación Neurológica

Paciente de 43 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su madre. Retardo en el desarrollo motor y debilidad muscular (cuello, tronco, extremidades). Dificultad para sostener la cabeza y lograr otros objetivos del neurodesarrollo, solo a los 4 años fue capaz de sostener la cabeza y el tronco. Caminó a los 4 años, pero con dificultad, inclinado hacia un lado. Presencia de cataratas congénitas en ambos ojos y estrabismo (ojos desviados hacia arriba). A los 10 años fue operado para reseca las cataratas. Otitis

a repetición con ruptura del tímpano. A los 30 años fue operado de los oídos. Pronuncia las primeras palabras a la edad de 4 años, se le dificulta decir frases completas, se observa mejoría en el habla después de la operación de los oídos. Inició crisis convulsivas de tipo tónico clónicas generalizadas, de hasta 15 minutos de duración, luego de las crisis presenta estado postictal muy intenso requiriendo oxígeno y aplicación de líquidos intravenosos en el hospital. Ha presentado en total 5 crisis. Actualmente se encuentra en tratamiento con ácido valproico, luego de iniciado el tratamiento no ha vuelto a presentar crisis convulsivas. En los últimos años manifiesta cambios de humor (agresividad). Retardo mental, Discapacidad intelectual. Es dependiente para todas las actividades de la vida diaria. Diagnóstico: Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Posible Neuroferritinopatía.

III:2 Hermana caso Índice (Codigo46)

Evaluación Neurológica

Paciente de 41 años de género femenino originaria del municipio de Angostura, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su madre. Manifiesta los mismos síntomas del hermano, (caso índice) con menor severidad. Debilidad muscular (cuello, tronco, extremidades). Desarrollo motor lento, caminó a los 16 meses y a los 8 meses sostuvo la cabeza y el tronco. Dificultad para caminar. Luxofractura rodilla izquierda. Opacidad en los ojos, pero no cataratas. Edéntulo parcial. No presenta infecciones en los oídos. Tampoco ha presentado crisis convulsivas. Discapacidad intelectual leve-moderada. A los 16 meses pronunció las primeras palabras, a los 2 años juntaba 2 palabras, en la actualidad solo dice 3 palabras, dificultad decir frases completas. Moderadamente dispróséxica, con atención dividida (limitación para hacer dos o más cosas al tiempo). Orientación en tiempo es nula, pero la orientación en espacio y persona es aceptable. Olvidos principalmente de eventos recientes, aunque su alteración mnésica ha mejorado en el tiempo; calificación de la memoria antes de 4/10 y ahora 7/10. Discurso lacónico sin cambio en el tiempo. **Diagnóstico:**

Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Posible Neuroferritinopatía.

III:3 Hermana caso Índice (Codigo45)

Evaluación Neurológica

Paciente de 39 años de género femenino originaria del municipio de Angostura, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su madre. Manifiesta los mismos síntomas del hermano, (caso índice) con menor severidad. Presencias de cataratas congénitas en ambos ojos, resección de catarata del ojo izquierdo a los 6 años. Pupilas anisocóricas (tamaño desigual de las pupilas) y estrabismo divergente (Ojos desviados hacia el lado izquierdo). Debilidad muscular (cuello, tronco, extremidades). Desarrollo motor lento, pero menos severo que el de los hermanos, camino a los 15 meses. A los 2 años inició las primeras palabras, a los 5 años tenía lenguaje fluido. Dismetría y Disdiadococinesia (Incapacidad para realizar rápidamente movimientos alternantes; p. ej., la pronosupinación de las muñecas). Característico de las lesiones cerebelosas. Discapacidad intelectual leve-moderada, conserva orientación en espacio y persona, mas no en tiempo. mantiene la atención selectiva; pobre atención dividida. Ocasionalmente tiene olvidos de las cosas recientes, más frecuentes en los últimos años, calificación previa de su memoria 8/10, antes 6/10. Buen desempeño funcional. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Posible Neuroferritinopatía.

II:2 Madre caso Índice (Codigo65)

Evaluación Neurológica

Paciente de 61 años de género femenino originaria del municipio de San Andrés de Cuerquia, Antioquia. Actualmente es la cuidadora principal de los hijos, junto con su esposo que ocasionalmente le ayuda. síntomas depresivos (tristeza, anhedonia, fatiga y adinamia, descuido en el acicalamiento, disprosexia, ideación de muerte). Respuesta parcial al manejo con fluoxetina. Consciente, globalmente orientada; afecto con tendencia a la hipotimia reactivo; lenguaje claro y coherente, discurso

lógico, fluido, euproséxica; niega trastornos sensoperceptivos; con minusvalía sin esperanza; ideas ocasionales de muerte, pero no suicidas; introspección aceptable, prospección positiva. Sin alteración motora.

II:2 Padre caso Índice (Codigo64)

Evaluación Neurológica

Paciente de 65 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia. Pertenece al grupo familiar con trastorno de movimiento. Refiere que ha sufrido de lumbalgia desde hace 15 años aproximadamente, por lo cual ha sido tratado por internista y le indicaron que requiere cirugía. El dolor se desencadena con la actividad y ha llegado al punto de requerir ayuda para voltearse en la cama. Desde hace 3 años presenta dolor en la porción baja de la cintura. También sufre de enfermedad ácido-péptica desde hace 12 años aproximadamente. No refiere síntomas relacionados con las patologías en la familia.

II:15 Tío materno caso Índice (Codigo129)

Evaluación Neurológica

Paciente de 56 años de género masculino originario del municipio de San José de la Montaña, Antioquia. Refiere crisis convulsivas que se iniciaron desde los 15 años hasta los 17 años cuando se inició tratamiento con fenitoina, siguió tratamiento por aproximadamente 2 años cuando lo suspendió por su propia decisión. Las crisis fueron tónico clónicas generalizadas, sin relajación de esfínteres, ni pródromos, las crisis se presentaban con desviación de la mirada, sialorrea y estado postictal consistente en gran fatiga. Calcula haber presentado aproximadamente 30 crisis en total con un promedio de una crisis cada 15 días. Además de estas crisis no presentó ninguna otra patología relacionada.

II:15 Abuelo caso Índice (Codigo139)

Evaluación Neurológica

Paciente de 91 años de género masculino originario del municipio de San José de la Montaña, Antioquia. Pertenece al grupo familiar con trastorno de movimiento. No refiere enfermedades que se puedan relacionar con las enfermedades de los nietos. Refiere estar afectado de la cadera izquierda de la cual fue intervenido hace aproximadamente 14 años; presenta artrosis de cadera derecha; además sufre diabetes mellitus tipo 2 con pie diabético en el lado derecho. También refiere dolor en el pecho que lo han relacionado con enfermedad cardiaca, toma actualmente Warfarina. No tienen historia de enfermedad neurológica.

II:6, II:9, II:10, II:14 Tíos paternos caso índice (Codigo139)

Evaluación Neurológica

Miembros del grupo familiar con trastorno de movimiento, originarios de Angostura, Antioquia. Edades entre los 47 y 66 años. No refieren síntomas cognitivos o comportamentales asociados a neurodegeneración. No tienen historia de enfermedad neurológica, pero refieren dolor lumbar y cefaleas.

III:4 Primo caso Índice (Codigo127)

Evaluación Neurológica

Paciente de 26 años de género masculino originario del municipio de Yarumal, Antioquia. Presentó al día siguiente convulsiones de poca duración (aproximadamente 2 a 3 minutos), presentando numerosas convulsiones en el transcurso del día, le diagnosticaron una hipoglicemia severa. Luego de ser dado de alta continuó convulsionando con bastantes convulsiones. En la actualidad aun presenta crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, con desviación de la mirada hacia arriba, ocasionalmente con relajación de esfínteres, sin estado postictal, presenta crisis cada 4 o 5 días y cuando han pasado varios días sin presentar la convulsión se torna muy agresivo. El desarrollo motor fue normal, a los 2 años pronunció las primeras palabras, a los 3 o 4 años ya hablaba normal. Se inició

la escolarización, pero debido a las convulsiones fue desescolarizado. Presentó tropía a los 8 años que fue manejado con terapia de oclusión de los ojos. Sin otros síntomas de importancia.

- Familia 2 con Ataxia (F2AT)

La familia 2 es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 3 individuos afectados, de los cuales, dos fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 11, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Tabla 11. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I1	Masculino	Sano	Abuelo Materno	No	No	No	No
I2	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
II4	Masculino	Sano	Tío materno	SI	SI	SI	Si
II7	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	SI
II10	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II8	Femenino	Sano	Tía política	SI	SI	SI	No
II9	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II6	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II1	Femenino	Sano	Madre	SI	SI	SI	Si
II2	Masculino	Sano	Padre	No	No	No	No
II5	Masculino	Sano	Tío materno	SI	SI	SI	Si
II11	Femenino	Sano	Tía política	No	No	No	Si
III12	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III17	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No
III18	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No
III19	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No
III13	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III14	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III15	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III16	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III20	Femenino	Sana	Prima	No	No	No	No
III21	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No
III6	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III7	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III8	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III9	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III10	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No
III1	Masculino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	SI
III2	Masculino	Afectado	Hermano	No	No	No	No
III5	Masculino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	SI
III3	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	SI
III4	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No

III22	Masculino	Sano	Primo	No	No	No	No
III23	Femenino	Sano	Esposo prima	No	No	No	No
IV1	Femenino	Sano	Prima	No	No	No	No

III:1 Caso Índice (Código:120)

Evaluación Neurológica

Paciente de 51 años de género masculino originario del municipio de Cauca, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su madre. Retardo en el desarrollo motor y debilidad muscular (dificultad para sostener los pies). Mirada perdida. Manifestó conductas anómalas al iniciar en la escuela. A los 43 años presentó posiciones distónicas de las manos que mejoraban a lo largo del día. Temblor de intención, inicialmente en la mano derecha y luego afectó la otra mano. A los 47 años inició disartria. Dificultad para elevar los brazos. Insomnio y deambulación nocturna, recibe medicación para dormir. Actualmente, requiere apoyo para caminar y es dependiente para las actividades de la vida diaria (comer, vestirse, etc). No refiere crisis convulsivas, mioclonías o tics. Tiene buena visión y audición. Tampoco refiere alucinaciones. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

III:5 Hermana Caso Índice (Código:131)

Evaluación Neurológica

Paciente de 43 años de género femenino originaria del municipio de Medellín, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su madre. Presenta trastornos de movimiento en menor grado que el hermano (caso índice). No asistió al colegio, pero aprendió a leer y escribir, hace sumas y restas. infección en el colon sin otros síntomas intestinales. Tensión arterial elevada desde los 25 años. Es totalmente funcional. Diagnóstico: Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

III:2 Hermano Caso Índice

Entrevista con familia describe trastornos motores.

III:3 Hermano Caso Índice (Codigo:133)

Entrevista con familia describe trastornos motores. Diagnóstico: Ataxia con discapacidad intelectual.

II:1 Madre caso Índice (Codigo128)

Evaluación Neurológica

Paciente de 77 años de género femenino originaria del municipio de Angostura, Antioquia. Sin alteración motora.

II:4 Tío caso Índice (Codigo139)

Evaluación Neurológica

Paciente de 91 años de género masculino originario del municipio de San José de la Montaña, Antioquia. Pertenece al grupo familiar con trastorno de movimiento. No refiere enfermedades que se puedan relacionar con las enfermedades de los nietos. Refiere estar afectado de la cadera izquierda de la cual fue intervenido hace aproximadamente 14 años; presenta artrosis de cadera derecha; además sufre diabetes mellitus tipo 2 con pie diabético en el lado derecho. También refiere dolor en el pecho que lo han relacionado con enfermedad cardiaca, toma actualmente Warfarina.

II:4 Tío caso Índice (Codigo135)

Evaluación Neurológica

Paciente de 71 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia, acude a la consulta acompañado de su esposa. Pertenece a grupo familiar con trastorno de movimiento. Afectado con hipertensión arterial y dislipidemia. En los últimos años presenta cambios de humor (malgenio). Dificultades para dormir, con el tratamiento duerme mejor. Refiere olvidos. No refieren síntomas cognitivos o comportamentales asociados a neurodegeneración. No tiene historia de enfermedad neurológica.

- Familia 3 con Ataxia (F3AT)

La familia 3 es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 2 individuos afectados, los dos fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 12, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Tabla 12. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I1	Masculino	Sano	Abuelo paterno	No	No	No	No
I2	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
I3	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
I4	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
II4	Masculino	Sano	Tío Paterno	No	No	No	SI
II7	Masculino	Sano	Tío Paterno	No	No	No	No
II5	Masculino	Sano	Tío Paterno	No	No	No	SI
II3	Masculino	Sano	Tío Paterno	No	No	No	No
II6	Masculino	Sano	Tío Paterno	No	No	No	No
II7	Femenino	Sano	Tía Paterna	No	No	No	No
II1	Masculino	Sano	Padre	SI	SI	SI	SI
II2	Femenino	Sano	Madre	SI	SI	SI	SI
II12	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II13	Femenino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II8	Masculino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II9	Masculino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
II10	Masculino	Sano	Tía materna	No	No	No	No
III1	Femenino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	SI
II2	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	SI

III:1 Caso Índice (Código:49)

Evaluación Neurológica

Paciente de 22 años de género femenino originaria del municipio de Yarumal, Antioquia, acude a la consulta acompañada de su madre. Discapacidad intelectual severa. Turricefalia (Deformación del cráneo que presenta un diámetro vertical exagerado). Desarrollo psicomotriz muy lento. Retraso severo del neurodesarrollo. Manejada con rehabilitación cada mes. Sueño tranquilo y reparador. Síndrome de intestino irritable. Neurodesarrollo: Inicio de gateo a los 5 años, caminó a los 12 años. Retardo severo del lenguaje, reducido a unas pocas palabras, sin embargo, entiende

órdenes sencillas. Neurológico: fondo de ojo normal, Cirugía refractiva. Desviación de la comisura labial a la izquierda, temblor distal fino bilateral, más del lado izquierdo, marcha inestable (ataxia). Tiene una marcha mucho más limitada que su hermana. Requiere apoyo para caminar. Niegan que la paciente tenga síntomas psicóticos. Consciente, aparentemente orientada en persona. Obedece órdenes sencillas. Responde con monosílabos. Introspección y prospección inciertas. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

III:2 Hermana caso índice (Código:48)

Evaluación Neurológica

Paciente de 19 años de género femenino originaria del municipio de Yarumal, Antioquia, acude a la consulta acompañada de su madre. Discapacidad intelectual severa. Retardo en el desarrollo psicomotor, la hermana de ella también se encuentra con cuadro igual al de ella. Retraso severo del neurodesarrollo. Sueño tranquilo y reparador. Neurodesarrollo: retardado, gateó a los 3 años, caminó a los 8 años. Retardo severo del lenguaje: dice algunos monosílabos, Neurológico: fondo de ojo normal. Paresia del músculo recto interno del ojo derecho. Nistagmus horizontal bilateral. Temblor fino distal tanto en reposo como de intención. Hiperreflexia rotuliana bilateral. Marcha inestable. Sin actitud alucinatoria. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

II:2 Madre caso índice (Código:50)

Evaluación Neurológica

Paciente de 52 años de género femenino originaria del municipio de Angostura, Antioquia. Refiere problemas para aprender a leer (repitió 4 veces primero). Refiere trastornos ansiosos. No refiere otros problemas. presenta molestia en el cuello, sin embargo, no presenta dolor y tampoco la incapacita para hacer movimientos de la cabeza. Refiere que desde hace 3 a 5 años presenta masa en el cuello, no duele. Manifiesta oleadas de calor, acompañado de sensación “destemplado de las piernas”

y diaforesis. Cefaleas ocasionales, las cuales, son de corta duración y mejoran con analgésicos comunes. Además, refiere molestia precordial tipo ardor en que se relaciona con episodios de estrés o ansiedad. Con la ansiedad también presenta aumento en la ingesta de comida.

II:1 Padre caso índice (Código:51)

Evaluación Neurológica

Paciente de 70 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia. Episodio súbito consistente en pérdida de memoria por sus problemas de memoria debió permanecer más de un año postrado en cama. Cuadro de disuria y oliguria, se determinó que presentaba hipertrofia prostática se le realizó prostatectomía. Síntomas de depresión (tristeza, llanto fácil, nervios) y crisis nerviosa. Insomnio manejado con Trazodona. Cefalea frecuente, mareos, sensación de fatiga y artralgias. Dependiente de todas las actividades de la vida diaria. Neurodesarrollo: antecedentes desconocidos. Buen rendimiento académico, no repitió años. Sin problemas de lectoescritura ni con matemáticas. Reconoce hiporexia. Niega ideación delirante paranoide. Niega alucinaciones.

- Familia 4 con Ataxia (F4AT)

La familia 4 es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 3 individuos afectados, de los cuales, dos fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 13 se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Tabla 13. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I1	Masculino	Sano	Abuelo paterno	No	No	No	No
I2	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
I3	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
I4	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No

II3	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II7	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II9	Femenino	Dudoso	Tía paterna	SI	SI	SI	No
II10	Femenino	Sano	Tía paterna	No	No	No	No
II8	Masculino	Dudoso	Tío paterno	No	No	No	No
II6	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II4	Masculino	Dudoso	Tío paterno	No	No	No	No
II5	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II1	Masculino	Sano	Padre	SI	SI	SI	SI
II2	Femenino	Sano	Madre	No	No	No	No
III4	Femenino	Afectado	Hermana	No	No	No	No
III8	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III3	Femenino	Afectado	Caso Índice	SI	SI	SI	SI
III5	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	No
III6	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	No
III7	Femenino	Sano	Hermana	No	No	No	SI
III1	Masculino	Sano	Hermana	SI	SI	SI	SI
III2	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No

III:3 Caso Índice (Código:125)

Evaluación Neurológica

Paciente de 70 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia. Retardo en el desarrollo psicomotriz, trastornos del comportamiento y deterioro cognitivo. En la adolescencia agresividad y conductas infantiles. Lenguaje disártrico, un año antes de iniciar el cambio en la voz inició cambio en la marcha. Es independiente para las actividades de la vida diaria. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

III:1, III:7 Hermanos caso Índice (Código:132,138)

Evaluación Neurológica

Pacientes pertenecientes a grupo familiar afectado con trastornos del movimiento y retardo en el desarrollo psicomotor. Presentan 3 hermanas afectadas. No refieren sintomatología neurológica de importancia; solo refieren cefalea tipo jaqueca ocasional que mejora con los analgésicos.

II:1 Padre caso Índice (Código:137)

Evaluación Neurológica

Paciente de 92 años de género masculino originario del municipio de Angostura, Antioquia. Refiere Hipoacusia e hipertrofia prostática, fue intervenido hace 22 años,

sin embargo, hace 6 años sufrió afectación nuevamente, por lo cual, es dependiente permanente de sonda vesical. Hipertensión arterial; desde hace un año se encuentra con mareos intensos que no han sido controlados. No refieren sintomatología neurológica de importancia.

II:9 Tía caso Índice

Evaluación Neurológica

Paciente de 85 años de género femenino originaria del municipio de Angostura, Antioquia. Dificultad para la marcha (subir y bajar gradas). Requiere apoyo para caminar. Caídas frecuentes. Desorientada en tiempo y espacio, pero no tiene problemas de orientación espacial en la casa. Retardo en el desarrollo motor (Caminó a los 7 años), retardo en el desarrollo del lenguaje hasta los 5 años. No escolarizada. Manifiesta Insomnio. Es independiente para las actividades de la vida diaria. **Diagnóstico:** Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual.

- Familia 5 con Ataxia (F5AT)

La familia 5 es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Salgar, Antioquia. En esta familia se identificaron 3 individuos afectados, de los cuales, dos fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 14, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Tabla 14. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I1	Masculino	Sano	Abuelo materno	No	No	No	No
I2	Femenino	Sano	Abuela materna	No	No	No	No
I3	Masculino	Sano	Abuelo paterno	No	No	No	No
I4	Femenino	Sano	Abuela paterna	No	No	No	No
II15	Femenino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II10	Femenino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II11	Masculino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II14	Femenino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No

II13	Femenino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II12	Femenino	Sano	Tío paterno	No	No	No	No
II19	Masculino	Sano	Padre	No	No	No	No
II8	Femenino	Sano	Madre	No	No	No	No
II6	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II5	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II4	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II7	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II3	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II2	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II8	Femenino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
II1	Masculino	Sano	Tío materno	No	No	No	No
III1	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No
III2	Masculino	Afectado	Hermano	No	No	No	No
III3	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III4	Femenino	Sano	Cuñada	No	No	No	No
III5	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III6	Masculino	Sano	Hermano	No	No	No	No
III9	Masculino	Afectado	Hermano	SI	SI	SI	SI
III10	Femenino	Sano	Hermana	SI	SI	SI	SI
III11	Masculino	Sano	Cuñado	No	No	No	No
III7	Masculino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	SI
III8	Femenino	Sano	Esposa	No	No	No	No
III12	Femenino	Sano	Hermana	SI	SI	SI	SI
III13	Masculino	Sano	Cuñado	No	No	No	No
III14	Femenino	Sano	Hermana	SI	SI	SI	SI
III15	Femenino	Sano	Hermana	SI	SI	SI	SI
IV3	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV2	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV1	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV4	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV5	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV6	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV9	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV10	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	SI
IV8	Femenino	Sano	Hija	SI	SI	SI	SI
IV7	Masculino	Sano	Hijo	SI	SI	SI	SI
IV11	Masculino	Sano	Sobrino	No	No	No	No
IV12	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No
IV13	Femenino	Sano	Sobrina	No	No	No	No

III:7 Caso Índice (Codigo:148)

Evaluación Neurológica

Paciente de 71 años de género masculino originario del municipio de Salgar, Antioquia. Refiere Hipoacusia desde el nacimiento y desde los 63 años trastornos de movimiento y de equilibrio, cayéndose con frecuencia. El problema de equilibrio fue incrementando con el tiempo, continuó con pérdida de fuerza en los miembros superiores. Disartria y disnea que se ha incrementado con el tiempo. Trastorno de la marcha, afectando inicialmente el miembro inferior izquierdo y rápidamente comprometió también el miembro inferior derecho; luego comprometió también los

miembros superiores. Los trastornos motores y de disartria han progresado con el tiempo. En la actualidad requiere bastón o caminador para poderse desplazar. Pérdida del gusto, acompañado de parestesias en lengua, con afectación también del paladar; ulceraciones en lengua y cavidad oral, por lo cual, le diagnosticaron estomatitis. Dificultad para deglutir. Movimiento de los pies cuando está dormido (síndrome de piernas inquietas), solo se le mueven los pies. También al dormir aprieta mucho los dientes. Lumbalgia frecuente. Manifiesta síntomas depresivos (sensibilidad, apatía). No ha tenido alteraciones cognitivas y es independiente para las actividades de la vida diaria. **Diagnóstico:** Ataxia sin retardo del desarrollo psicomotor ni discapacidad intelectual.

III:9 Hermano caso índice (Codigo:214)

Evaluación Neurológica

Paciente de 78 años de género masculino originario del municipio de Salgar, Antioquia. Sordomudo desde el nacimiento. Por los problemas de hipoacusia nunca entró a estudiar, condición que empeoró progresivamente. Desde los 40 años inició deterioro, se caía seguido debido a pérdida de fuerza. Fue institucionalizado y desde entonces, en forma progresiva, se ha vuelto dependiente para todas las actividades de la vida diaria. Dificultad para caminar. Desde los 50 años inició temblor en miembros superiores, el temblor es de reposo y aumenta con los estados emocionales. A los 67 años inició el uso de silla de ruedas, debido a frecuentes caídas. En ocasiones se torna agresivo. No hay historia de alucinaciones, convulsiones o trastornos del sueño. **Diagnóstico:** Ataxia sin retardo del desarrollo psicomotor ni discapacidad intelectual.

III:15 Hermana caso índice (Codigo:405)

Evaluación Neurológica

Paciente de 67 años de género femenino originaria del municipio de Monte Líbano, Córdoba. Pérdida de audición desde los 61 años para lo cual usa audífonos. Refiere además dolor lumbar intenso. Episodios de debilidad súbita en miembros inferiores,

sin caer al suelo y recuperándose rápidamente. Cefaleas de gran intensidad (en ocasiones requiriendo hospitalización), con una frecuencia que puede ser de hasta 2 veces por semana; los dolores son de tipo frontal, acompañada de fosfenos y fotofobia. No refiere otros síntomas neurológicos por el momento. Dolores lumbares y dolores en los pies, para lo cual se le han realizado bloqueos para aliviar el dolor. Refiere que las molestias que se describieron a nivel muscular corresponden a un Chicunguña que fue diagnosticado posteriormente y de lo cual se recuperó. En la actualidad no presenta debilidad, ni trastornos de movimiento, tampoco disartria.

III:15 Hermana caso índice (Codigo:125)

Evaluación Neurológica

Paciente de 67 años de género femenino originaria del municipio de Betulia, Antioquia. Refiere sentirse bien de salud, sin embargo, se queja que hace un año con cualquier preocupación leve se angustia mucho y no logra conciliar el sueño. Con pequeños esfuerzos se desencadena lumbalgia intensa. Dificultad para dormir. Por lo demás refiere no haber presentado ningún síntoma relacionado con la enfermedad que afecta a sus hermanos.

III:10, III14 Hermanas caso índice (Codigo:412, 430)

Evaluación Neurológica

Pacientes pertenecientes al grupo familiar con trastornos de movimiento. No refieren síntomas compatibles con la enfermedad de los hermanos. No refiere debilidad, pérdida de coordinación, trastornos de movimiento o pérdida de audición.

IV:7, IV:8 Hijos caso Índice (Codigo:431, 432)

Evaluación Neurológica

Pacientes pertenecientes al grupo familiar con trastornos de movimiento. No han presentado síntomas neurológicos relacionados con la patología que se presenta en la familia.

9.1.3 Familias con Temblor esencial

- Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

La familia 1 es una familia de aproximadamente 60 individuos proveniente de Medellín, Antioquia. En esta familia se identificaron 13 individuos afectados, de los cuales, cuatro fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 15, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Tabla 15. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I:1	Masculino	Sano	Suegro	NO	NO	NO	NO
I:2	Femenino	Sano	Suegra	NO	NO	NO	NO
I:3	Masculino	Sano	Padre	NO	NO	NO	NO
I:4	Femenino	Sano	Madre	NO	NO	NO	NO
II:1	Masculino	Sano	Esposo	NO	NO	NO	NO
II:2	Femenino	Sano	Cuñado	NO	NO	NO	NO
II:3	Femenino	Afectado	Caso Índice	SI	SI	SI	SI
II:4	Femenino	Sano	Hermano	NO	NO	NO	NO
II:5	Femenino	Afectado	Hermana	NO	NO	NO	NO
II:6	Femenino	Afectado	Hermana	NO	NO	NO	NO
II:7	Femenino	Sano	Hermana	NO	NO	NO	NO
III:1	Masculino	Afectado	Hijo	NO	NO	NO	NO
III:2	Masculino	Afectado	Hijo	SI	SI	SI	SI
III:3	Masculino	Afectado	Hijo	NO	NO	NO	NO
III:4	Masculino	Afectado	Hijo	NO	NO	NO	NO
III:5	Masculino	Afectado	Hijo	NO	NO	NO	NO
III:6	Femenino	Afectado	Hija	NO	NO	NO	SI
III:7	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	SI
III:8	Femenino	Sano	Hija	SI	SI	SI	SI
III:9	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	SI
III:10	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	NO
III:11	Femenino	Afectado	Hija	SI	SI	SI	SI
III:12	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	SI
III:13	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	NO
III:14	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	SI
III:16	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	SI
III:17	Femenino	Sano	Yerna	NO	NO	NO	NO
III:18	Femenino	Sano	Yerna	NO	NO	NO	NO
III:19	Femenino	Sano	Yerna	NO	NO	NO	NO
III:20	Femenino	Sano	Yerna	NO	NO	NO	NO
III:21	Femenino	Sano	Yerna	NO	NO	NO	NO
III:22	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:23	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:24	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:25	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:26	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO

III:27	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:28	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
III:29	Masculino	Sano	Yerno	NO	NO	NO	NO
IV:1	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:2	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:3	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:4	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:5	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:6	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:7	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:8	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:9	Masculino	Afectado	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:10	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:11	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:12	Masculino	Afectado	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:13	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:14	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:15	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:16	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:17	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:18	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:19	Masculino	Afectado	Nieto	SI	SI	SI	SI
IV:20	Masculino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO
IV:21	Femenino	Sano	Nieto	NO	NO	NO	NO

III:3 Caso Índice (Codigo174)

Evaluación Neurológica

Paciente de 89 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Acude a consulta con sus hijas. Narran las hijas que desde los 57 años aproximadamente, al morir la madre, ya se encontraba con temblor. Inició con temblor en la mano izquierda y luego afectó ambas manos, el temblor era leve y solo se presentaba por momentos, el temblor era de intención. A los 66, al morir el esposo empeoró el temblor, temblaba prácticamente todo el tiempo. A los 69 inició temblor en la cabeza, el temblor de la cabeza era de reposo y desapareció a los 79 años aproximadamente; el temblor era de tipo giro “como diciendo no”. A los 81 años cuando murió uno de los hijos, también empeoraron los síntomas, se encontraba con temblor en las piernas, la intensidad del temblor aumentó y la incapacitó para realizar las actividades de la vida diaria. Nunca ha presentado rigidez, ni bloqueos. Por el temblor dejó de firmar hace más de 30 años, desde hace 20 años disminuyó los oficios domésticos, desde hace aproximadamente 25 años dejó de coser, desde hace un año aproximadamente presenta dificultades para peinarse, sin embargo, es independiente para todas las actividades de la vida diaria. Dejó de manipular objetos

como tijeras o líquidos. Desde hace aproximadamente 8 años se encuentra usando pañal desechable por no controlar esfínter vesical. Desde hace un año aproximadamente presenta alteraciones del sueño consistente en insomnio, con periodos de sueño cortos (2 horas aproximadamente), también presenta periodos cortos de sueño durante el día. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

II:3 Hija Caso Índice (Codigo62)

Evaluación Neurológica

Paciente de 51 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere que desde los 10 años inició temblor que se manifestaba en “letra temblorosa”. Considera que el temblor inició en la mano derecha, el temblor es de intención y se intensifica cuando la están observando. A los 17 o 18 años, notó que ambas manos temblaban; considera que el temblor no ha progresado notoriamente. El temblor ha permanecido en las manos, no ha notado que se esté extendiendo a otras partes del cuerpo. El temblor se intensifica cuando una actividad manual es prolongada, también se intensifica con el estrés y no ha notado mejoría con diferentes factores, pero considera que con el licor puede mejorar. El temblor no la incapacita para las actividades de la vida diaria, solo para llevar líquidos, pero puede realizar todas las actividades del autocuidado sin dificultad. No refiere alteraciones cognitivas. Sin trastorno visual o para la producción del lenguaje. Migraña desde la infancia, las crisis se presentaban a diario hasta que nació su hija (a los 22 años) cuando presentó notoria reducción de sus crisis, desde hace un año han aumentado en frecuencia, presentando actualmente 2 a 3 veces por mes; las crisis se acompañan de ptosis palpebral derecho, el dolor es tipo presión, afectando el hemicraneo derecho, intensificándose al caminar, con una intensidad de 9/10, incapacitante, debe quedarse en quietud, con una a dos horas de duración, acompañada de distorsión de la visión pero solo por el ojo derecho y mareo. El dolor se puede desencadenar con el calor, exceso de luz (sol), el trasnocho y consumo de licor. El dolor mejora con la quietud y al tomar analgésicos comunes (acetaminofén 1 gramo). Considera que el temblor se ha mantenido estable, teniendo en cuenta el

grado de deterioro de los dos hermanos. El temblor la afecta especialmente para escribir y cuando se encuentra estresada se intensifica. Para la marcha no tiene dificultades, el temblor solo afecta los miembros superiores, no afecta los miembros inferiores. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

III:2 Hijo Caso Índice (Codigo74)

Evaluación Neurológica

Paciente de 56 años de género masculino originario del municipio de Medellín, Antioquia. El temblor se inició en la mano derecha a los 17 años y un año más tarde inició temblor en la mano izquierda, el temblor aumentó progresivamente, iniciando dificultad para escribir casi desde los 17 años escribía, pero muy despacio y con mucha dificultad y desde los 36 años ya se encontraba totalmente incapacitado para escribir. Aproximadamente a los 42 años inició temblor en miembros inferiores, que se desencadena con la actividad física “al permanecer mucho tiempo sentado”. Desde hace 8 años (a los 46 años) encontraron que el temblor también le afectaba la voz. Desde hace aproximadamente 19 años (a los 35 años) se encontraba con dificultad para comer, al tener que manipular los cubiertos. Poco después (durante ese mismo año) el temblor lo afectó para actividades del autocuidado como son para afeitarse, lavarse los dientes o abotonarse la ropa. El temblor siempre ha sido de intención, con el reposo se calma, también mejora con Propanolol (toma 80 mg cada 12 horas), también mejora con el consumo de licor. Debió dejar de consumir el licor, pues mejoraba mientras lo consumía, pero al otro día se encontraba peor del temblor. Ha cambiado la forma de ser, paso de ser malgeniado a ser más relajado; el cual se produjo hace 5 años (a los 49 años aproximadamente). **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

VI:19 Nieto Caso Índice (Codigo71)

Evaluación Neurológica

Paciente de 30 años de género masculino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere que a los 13 años inició temblor en miembros superiores, el cual,

se intensificaba ante situaciones de estrés o agitación emocional, el temblor aumentó progresivamente, hasta en la actualidad notar que tiembla la mayor parte del tiempo. El temblor lo incapacita para el dibujo o para hacer manualidades que antes le gustaba mucho hacer, además le ha generado inseguridad y ha sido molestado socialmente por este. El temblor siempre se ha limitado a las manos. Desde hace aproximadamente 7 años percibe que tiene mayor dificultad para memorizar, especialmente números o datos por el estilo. Además, desde hace 3 años considera que le da mayor dificultad para la toma de decisiones. No ha presentado otros cambios motrices, tampoco ha manifestado cambios en la personalidad. Con el licor nota que mejora el temblor, pero al día siguiente nota que el temblor es más intenso.

Diagnóstico: Temblor Esencial.

- Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

La familia 2 es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Medellín, Antioquia. En esta familia se identificaron 11 individuos afectados, de los cuales, siete fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo y obtener un diagnóstico. En la Tabla 16, se describen las evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Tabla 16. Evaluaciones realizadas a los miembros de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

ID	Genero	Estatus	Parentesco	Evaluación Neurológica	Evaluación Neuropsicológica	Evaluación Imagenológica	Muestras de ADN
I:1	Masculino	Sano	Abuelo paterno	NO	NO	NO	NO
I:2	Femenino	Sano	Abuela paterna	NO	NO	NO	NO
I:3	Masculino	Sano	Abuelo materno	NO	NO	NO	NO
I:4	Femenino	Afectado	Abuela materna	NO	NO	NO	NO
II:1	Femenino	Afectado	Tía Paterna	NO	NO	NO	NO
II:2	Femenino	Sano	Tía Paterna	NO	NO	NO	NO
II:3	Femenino	Sano	Tía Paterna	NO	NO	NO	NO
II:4	Masculino	Afectado	Padre	NO	NO	NO	NO
II:5	Femenino	Afectado	Madre	SI	SI	SI	SI
II:6	Masculino	Sano	Tío Materno	NO	NO	NO	NO
II:7	Masculino	Sano	Tío Materno	NO	NO	NO	NO
II:8	Masculino	Sano	Tío Materno	NO	NO	NO	NO
II:9	Masculino	Sano	Tío Materno	NO	NO	NO	NO
II:10	Masculino	Sano	Tío Materno	NO	NO	NO	NO
II:11	Femenino	Afectado	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
II:12	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO

II:13	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
II:14	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
II:15	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
II:16	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
II:17	Femenino	Sano	Tía Materna	NO	NO	NO	NO
III:1	Masculino	Sano	Esposo	NO	NO	NO	NO
III:2	Femenino	Afectado	Caso índice	SI	SI	SI	SI
III:3	Masculino	Sano	Hermano	NO	NO	NO	NO
III:4	Femenino	Sano	Cuñada	NO	NO	NO	NO
III:5	Masculino	Dudoso	Hermano	NO	NO	NO	NO
III:6	Femenino	Sano	Cuñada	NO	NO	NO	NO
III:7	Masculino	Afectado	Hermano	SI	SI	SI	SI
III:8	Femenino	Sano	Cuñada	NO	NO	NO	NO
III:9	Masculino	Sano	Hermano	NO	NO	NO	NO
III:10	Femenino	Sano	Cuñada	NO	NO	NO	NO
III:11	Masculino	Sano	Hermano	NO	NO	NO	NO
III:12	Femenino	Sano	Cuñada	NO	NO	NO	NO
III:13	Femenino	Afectado	Hermana	SI	SI	SI	SI
III:14	Masculino	Sano	Cuñado	NO	NO	NO	NO
III:15	Femenino	Sano	Hermana	NO	NO	NO	NO
III:16	Masculino	Sano	Cuñado	NO	NO	NO	NO
IV:1	Femenino	Sano	Hija	NO	NO	NO	NO
IV:2	Femenino	Afectado	Hija	SI	SI	SI	SI
IV:3	Masculino	Sano	Hijo	NO	NO	NO	NO
IV:4	Femenino	Afectado	Hija	SI	SI	SI	SI
IV:5	Masculino	Sano	Sobrino	NO	NO	NO	NO
IV:6	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:7	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:8	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:9	Masculino	Sano	Sobrino	NO	NO	NO	NO
IV:10	Masculino	Sano	Sobrino	NO	NO	NO	NO
IV:11	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:12	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:13	Femenino	Sano	Sobrina	NO	NO	NO	NO
IV:14	Masculino	Afectado	Sobrino	SI	SI	SI	SI
IV:15	Masculino	Sano	Sobrino	NO	NO	NO	NO

III:2 Caso Índice (Codigo341)

Evaluación Neurológica

Paciente de 63 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere la paciente que, a los 13 años, coincidiendo con la menarca, inició temblor de intención en miembros superiores, el temblor solo ha afectado miembros superiores, pero ha empeorado progresivamente. Desde los 50 años el aumento en el temblor se ha hecho más notorio (relaciona este empeoramiento con la menopausia), también ha presentado aumento del temblor durante el embarazo. Se hizo evidente luego de los 50 años, por la dificultad para escribir y en general para todas las actividades manuales. En la actualidad el temblor la afecta para comer y otras actividades de la vida diaria. Dificultad en la escritura, cambio de letra al punto

que es inentendible para otras personas. Es capaz de hacer todas las actividades, pero el temblor la vuelve muy lenta, también le genera impacto social. Relaciona el temblor con el hipotiroidismo que fue diagnosticado a los 55 años. El temblor se empeora con el estrés y el traspaso. Aunque no consume licor, notó en una ocasión que el temblor mejora con el licor, pero al día siguiente el temblor empeora y se acompaña de depresión. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

II:5 Madre Caso Índice (Codigo370)

Evaluación Neurológica

Paciente de 79 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere la paciente que inició temblor de intención desde los 70 años, en mano izquierda y desde los 74 años inició temblor en mano derecha; no está segura de presentar temblor en rodillas, especialmente la rodilla izquierda. El temblor la afecta especialmente para enhebrar agujas o pegar botones, especialmente movimientos finos, para comer presenta leve dificultad para el manejo del tenedor, ocasionalmente le ayudan a partir la comida. Llevando líquidos se le derraman. El temblor aumenta cuando tiene preocupaciones o se encuentra ansiosa; no sabe decir si al tomar licor el temblor cambie. Desde hace 2 años aproximadamente, el temblor se ha hecho más intenso. Desde hace 6 meses nota que al caminar se frena y no logra caminar rápido. Desde hace un año percibe “calambres” que describe como parestesias en miembro superior izquierdo, los cuales, son de poca duración, abarcan toda la extremidad y mejoran con masajes. Se presentan esporádica y especialmente en la noche o en la madrugada.

III:7 Hermano Caso Índice (Codigo440)

Evaluación Neurológica

Paciente de 59 años de género masculino, originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere el paciente que aproximadamente a los 30 años inició temblor de intención en ambas manos, el cual, ha progresado con el tiempo y aumenta con estrés, cuando se dirige a tomar un objeto con la mano y ocasionalmente cuando va

a escribir. Luego de consumo de alcohol manifiesta que al día siguiente presenta más temblor. No ha percibido que el licor al momento de consumir le genere disminución del mismo. El temblor no le genera discapacidad, ni lo afecta para las actividades de la vida diaria, sin embargo, en ocasiones se le derraman los vasos con líquido y se ha quemado con bebidas calientes, y también lo ha afectado para escribir. No recibe medicación para el tratamiento del temblor. El temblor todo el tiempo se ha limitado a los miembros superiores. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

III:13 Hermana Caso Índice (Codigo437)

Evaluación Neurológica

Paciente de 57 años de género femenino, originaria del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere la paciente que inició temblor desde los 25 años aproximadamente, el temblor inició afectando la mano derecha, el temblor es de intención y solo lo percibe cuando debe hacer actividades finas, después de hacer actividades de fuerza o con los nervios. Considera que el temblor ha aumentado progresivamente pero solo se ha dado cuenta de esta progresión por lo que le dicen las otras personas. El temblor no le genera ningún tipo de incapacidad. No ha percibido que algo le disminuya el temblor y no ha probado bebidas alcohólicas. Relata que el temblor con frecuencia no lo hace consciente, sino que las personas le dicen que está temblando y se da cuenta de este. Refiere que desde hace un año aproximadamente presenta mioclonías (sacudidas involuntarias del brazo derecho). Solo percibe temblor en la mano derecha, no ha notado que le tiemble la mano izquierda u otra parte del cuerpo. Tampoco ha percibido cambios en la voz. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

IV:2 Hija Caso Índice (Codigo439)

Evaluación Neurológica

Paciente de 31 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Acude a consulta acompañada por su madre. Refiere la madre que la paciente que nació de un poco más de 11 libras, el parto fue muy largo, nació en

podálica e intentaron versión interna, nació muy cianótica y no lloró al nacer. La cabeza era muy grande y debían llevarla al hospital cada mes para medirle la cabeza. Luego le notaron que se demoró mucho para sentarse y para caminar. Se escolarizó hasta tercero primaria, pero no logró un buen desarrollo del lenguaje, entiende lo que le dicen, pero no habla bien, hay palabras que no es capaz de decir. En el colegio y aun ahora, no retiene la información, se obsesiona con las cosas. Si no toma Sertralina se pone muy aburrida, se ríe por todo, generalmente se mantiene con el mismo estado de ánimo. Desde el nacimiento presentó crisis convulsivas tónicas generalizadas, acompañadas de cianosis por 2 o 3 minutos y seguidas de hipotonía. Con una frecuencia de una vez cada 15 días, las crisis se desencadenaban con la risa o con el llanto y paró de convulsionar a los 15 años aproximadamente. Desde los 30 años aproximadamente inició temblor de intención en ambas manos, el cual, ha aumentado progresivamente, se incrementa con la ansiedad y no han notado algo que se lo disminuya.

IV:4 Hija Caso Índice (Codigo342)

Evaluación Neurológica

Paciente de 21 años de género femenino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere la paciente que aproximadamente a los 13 años inició temblor en ambas manos, al hacer manualidades en el colegio. Ha notado que el temblor se presenta por lapsos de tiempo; desencadenándose con el estrés. El temblor es de reposo, no ha notado que haya progresado. Ha notado que se intensifica con el traspasado, el café, coca cola y bebidas energizantes. Aunque no consume licor, ha notado que el temblor disminuye con el licor, pero el licor le genera cefaleas intensas. Asocia el inicio del temblor con la menarquia y los episodios de exacerbación del temblor con el período premenstrual. El temblor solo se limita a los miembros superiores, pero cuando está sometida a un estrés intenso, también se afecta la voz. El temblor no la limita para sus actividades de la vida diaria, pero si la afecta para la interacción social. Refiere también episodios de cefalea, acompañadas de intolerancia a la luz y nauseas; años más tarde notaron que tenía dificultades para

ver, fue evaluada por optometría, se le recetaron anteojos, con los cuales, disminuyeron notoriamente las cefaleas. Solo presenta episodios de cefalea con el síndrome premenstrual. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

IV:4 Sobrino Caso Índice (Codigo438)

Evaluación Neurológica

Paciente de 27 años de género masculino originario del municipio de Medellín, Antioquia. Refiere el paciente que a los 17 años inició temblor de intención en ambas manos, se dio cuenta del temblor porque las otras personas se lo hacían notar. El temblor ha aumentado con el tiempo en intensidad, se limita a miembros superiores y ocasionalmente afecta la voz. El temblor aumenta con el café, el estrés o la agitación emocional. No ha consumido ningún medicamento para el temblor. No consume licor, por lo cual, no percibe cambios con el consumo del mismo. El temblor no lo afecta para las actividades de la vida diaria, aunque en ocasiones lo incapacita para sus obras de pintura o para comer. El temblor se intensifica con movimientos finos y considera que mejora al controlar la respiración. El paciente tiene antecedentes de esquizofrenia, actualmente controlada con medicación. **Diagnóstico:** Temblor Esencial.

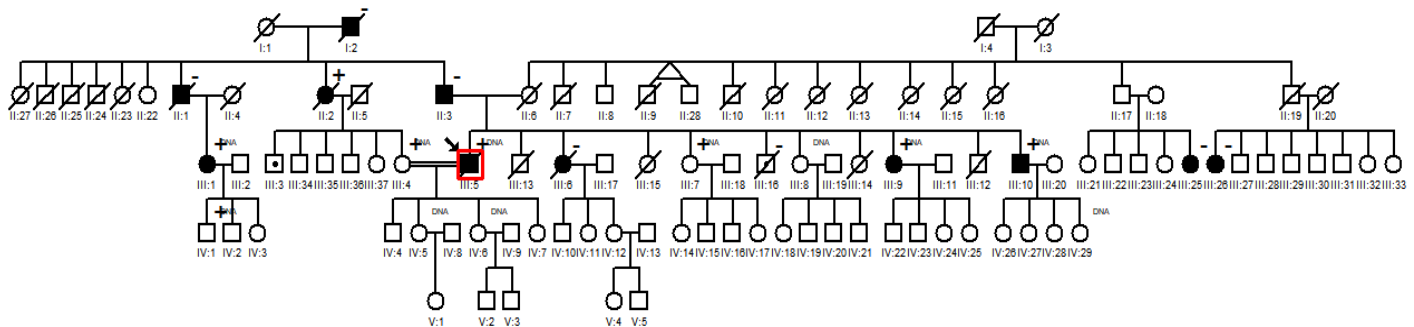
9.2 Caracterización genética

9.2.1 Familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar

- Construcción de la genealogía y análisis del patrón de herencia
 - Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cinco generaciones con 97 individuos de los cuales 11 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante, en el cual, se encuentran individuos afectados en todas las generaciones y la proporción de hombres y mujeres entre individuos afectados es igual. Teniendo en cuenta que la AD es una enfermedad que se desarrolla principalmente en la vejez, en los individuos de las dos últimas generaciones conformada por individuos con edades entre los 20 y 35 años, no se encontraron síntomas de la enfermedad. Figura 2.

Figura 2. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

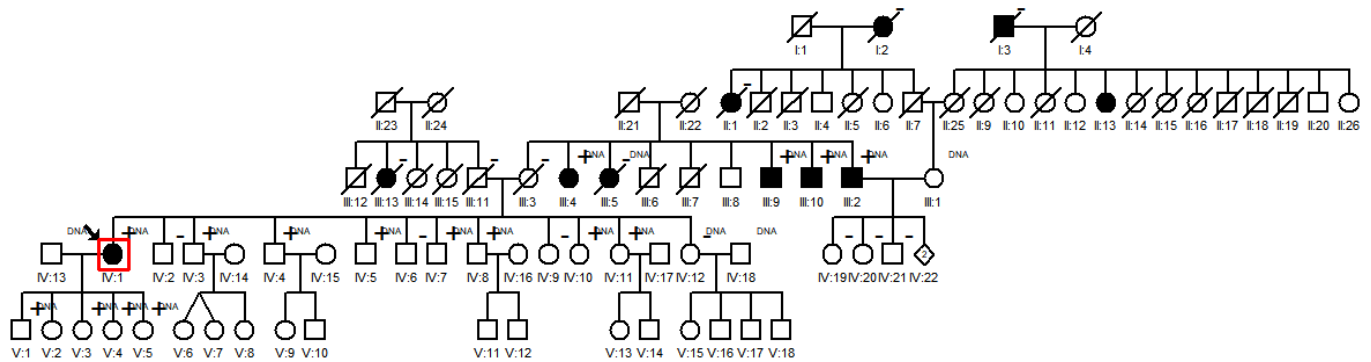


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cinco generaciones con 83 individuos entre los cuales 11 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante, en el cual, se encuentran individuos afectados en todas las generaciones y la proporción de hombres y mujeres entre individuos afectados es igual. Teniendo en cuenta que la Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que se desarrolla principalmente en la vejez, en los individuos de las dos últimas generaciones conformada por individuos con edades entre los 20 y 35 años, no se encontraron síntomas de la enfermedad. Figura 3.

Figura 3. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).



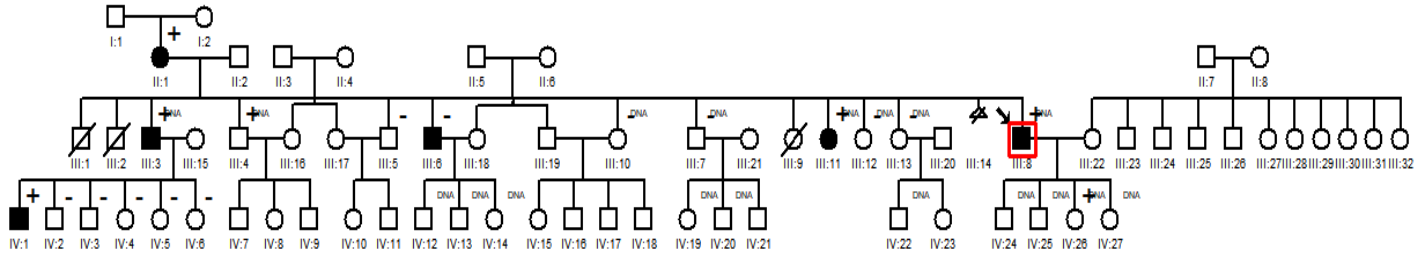
Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cuatro generaciones con 68 individuos entre los cuales 4 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante, en el cual, se encuentran individuos afectados en todas las generaciones y la proporción de hombres y mujeres entre individuos afectados es igual. Teniendo en cuenta que la AD es una enfermedad que se desarrolla principalmente en la vejez, en los individuos de las

dos últimas generaciones conformada por individuos con edades entre los 20 y 35 años, no se encontraron síntomas de la enfermedad. Figura4.

Figura 4. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).



Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

○ Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

Teniendo en cuenta que los padres del caso índice no corresponden a sus padres biológicos. No se realizó la reconstrucción de la genealogía de esta familia, dado que esta información no es explicativa para los análisis genéticos. Aunque no fue posible la construcción de la genealogía, se logró la identificación otros casos de demencia en familiares biológicos cercanos al caso índice.

El patrón de herencia observado en las familias analizadas es consistente con lo reportado en la literatura en las familias con Alzheimer Familiar. En las cuales, el fenotipo segrega siguiendo un patrón autosómico dominante con penetrancia completa a pesar de que la enfermedad tenga una edad de inicio tardía.

- Colección de muestras biológicas

Se procesaron alrededor de 120 muestras correspondientes a individuos sanos y afectados de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar y sus correspondientes duplicados.

- Secuenciación directa del gen PSEN1

Teniendo en cuenta que el gen PSEN1 (OMIM:104311) es el gen en el cual se ha reportado el mayor número de mutaciones asociadas a EOAF, todos los exones del gen se secuenciaron por el método Sanger en dos individuos de cada una de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar (un individuo afectado y un individuo sano), excepto en la familia 4 en la cual solo se secuenció el individuo afectado. Tabla 17.

Tabla 17. Dúos seleccionados para análisis de secuencia directa en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso índice	224 (F1III:5)	Afectado
	Hermana	221 (F1III:7)	Sano
Fam2	Caso índice	260 (F2IV:1)	Afectado
	Hermano	225 (F2IV:3)	Sano
Fam3	Caso índice	21 (F3III:8)	Afectado
	Hermano	360 (F3III:4)	Sano
Fam4	Caso índice	344 ((F1I:1)	Afectado

- Estandarización y Amplificación de los exones del gen PSEN1

Se estandarizaron las condiciones óptimas para la amplificación de cada uno de los exones del gen PSEN1, Tabla 18 y se amplificaron en cada uno de los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar siguiendo el protocolo de amplificación presentado en la Tabla 19.

Tabla 18. Condiciones óptimas para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Gen PSEN1	Primers		Tamaño (pb)	Tm (°C)	%GC	Amplificación	
EXON 3 y 4	F:	CTCAGCTCCCTTTGCTGGAA	651	59.96	55.00	1,5 mM MgCl ₂	62,8 °C
	R:	CTAGCCCCCTCAGCATTCT		59.16			
EXON 5	F:	GCTGCAGCCAGTAAACAAGT	673	59.05	50.00	1,5 mM MgCl ₂	63,8 °C
	R:	AAGTCATGCCCTTCAATGC		58.81			
EXON 6	F:	TGACAACCACTTGTCAGCCC	558	60.47	55.00	1,5 mM MgCl ₂	62,8 °C
	R:	AGAACAGGGTGAAAGCAAAGA		60.09			
EXON 7	F:	TGTTGGCCTTTGCCAAATTGT	544	59.79	42.86	1,5 mM MgCl ₂	61,8 °C
	R:	TGATAGCTACACAGCACAAAGGT		59.99			
EXON 8	F:	TTATGGCCTGTGCAACTGGT	875	59.89	50.00	1,5 mM MgCl ₂	63,8 °C
	R:	TGGGGCATTCTGTGACAAA		59.81			
EXON 9	F:	CTCCCTGTTTCTGCTCACTGT	606	59.93	52.38	1,5 mM MgCl ₂	62,8 °C
	R:	ATCTGCAGGAGTCCAGGAATG		60.09			
EXON 10	F:	GTGGAATCTTGCTGGCCTGA	571	60.32	55.00	1,5 mM MgCl ₂	61,8 °C
	R:	TTGGGTTTTGAGTATCTGAACTCCT		59.93			
EXON 11	F:	ACTGCTACAGCCCATGCTTT	816	59.96	50.00	1,5 mM MgCl ₂	62,8 °C
	R:	AGGTCAGGCTGTAATAATGCCA		59.92			
EXON 12	F:	ATTGTGGGTTGAGTAGGGC	309	59.67	55.00	1,5 mM MgCl ₂	62,8 °C
	R:	CCCACCTGGGGTTAAAACAGA		59.85			
EXON 13	F:	GCCTCATCATGCTTCACGGAG	874	61.40	57.14	1,5 mM MgCl ₂	63,8 °C
	R:	AGGCACCTCCTTCAAAGTC		59.60			

Tabla 19. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Fase de la Reacción	Temperatura	Tiempo	# Ciclos
Desnaturalización inicial	94 °C	5 minutos	30
Desnaturalización	94 °C	30 segundos	
Alineamiento	Específica para cada marcador (Tabla17)	1 minuto	
Extensión	72 °C	1 minuto	
Extensión final	72 °C	10 minutos	

- Secuenciación exones gen PSEN1 en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar

La calidad de los cromatogramas fue óptima en la mayoría de las secuencias. Las secuencias en las cuales se observaron inconsistencias fueron enviadas nuevamente a la empresa MacroGen para su resecuenciamiento y fueron reanalizadas.

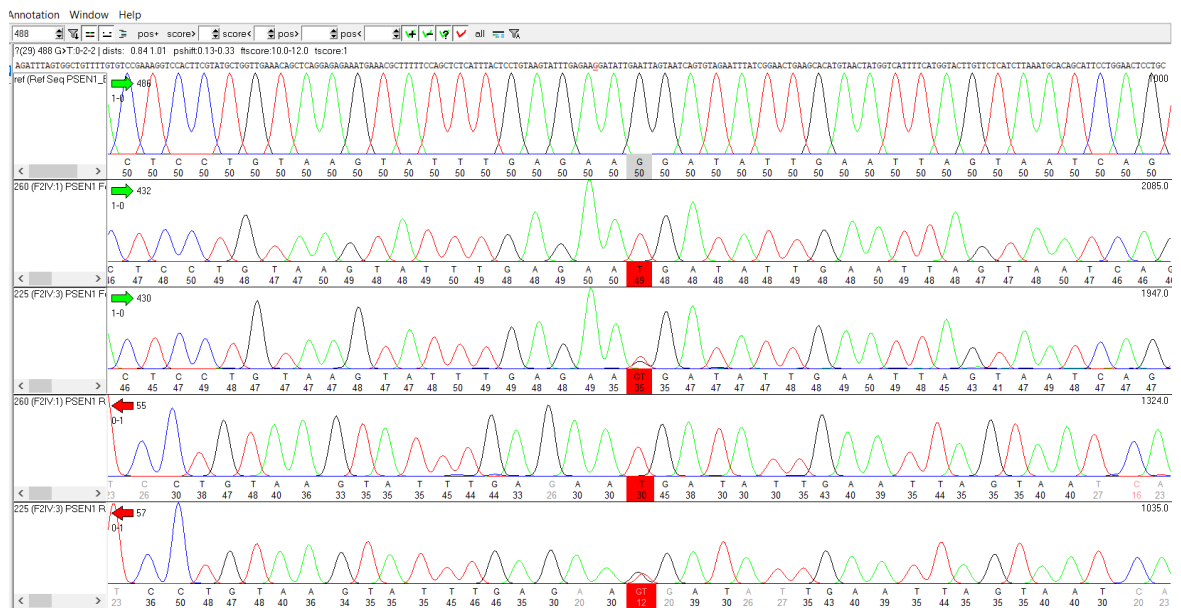
- Identificación de variantes

No se observaron mutaciones en ninguno de los exones analizados en los individuos de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar (datos no mostrados). Se identificó el polimorfismo *rs165932* localizado en el intrón 8 al extremo 3' del exón 8 del gen *PSEN1*. Figuras 5 y 6.

Figura 5. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del gen *PSEN1* en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar con el programa Alivew v.1.18



Figura 6. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF) con el programa novoSNP v.3.0.1. Individuo 260 (F2IV:1) Homocigoto T/T para el polimorfismo *rs165932*. Individuo 225 (F2IV:3) Heterocigoto G/



De los cuatro individuos afectados analizados en este estudio, tres (F2IV:1, F3III:8 y F4I:1), son homocigotos para el alelo T y solo uno de ellos (F1III:5) es heterocigoto G/T. En cuanto a los individuos sanos, dos de ellos (F1III:7 y F2IV:3), son heterocigotos G/T, mientras solo uno (F4I:1) es homocigoto G/G. Tabla 20.

Tabla 20. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

POSICION	FAM	ID	SEQ	VAR	GENOTIPO	TIPO DE VARIANTE	ID
Intrón 8	Fam1	224 (F1III:5)	Caso Índice	G>T	G/T	Polimorfismo	rs165932
		221 (F1III:7)	Sano	G>T	G/T	Polimorfismo	rs165933
	Fam2	260 (F2IV:1)	Caso Índice	G>T	T/T	Polimorfismo	rs165934
		225 (F2IV:3)	Sano	G>T	G/T	Polimorfismo	rs165935
	Fam3	21 (F3III:8)	Caso Índice	G>T	T/T	Polimorfismo	rs165936
		360 (F3III:4)	Sano	G>T	G/G	Polimorfismo	rs165937
	Fam4	344 (F4I:1)	Caso Índice	G>T	T/T	Polimorfismo	rs165938

El polimorfismo *rs165932* se considera benigno según la herramienta VEP (Variant Effect Predictor) de Ensembl. <https://www.ensembl.org/Tools/VEP> Tabla 21.

Tabla 21. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar con el programa VEP versión 1.18.

Uploaded variation	Location	Allele	Consequence	IMPACT	SYMBOL	Existing Variation	Allele Frequency	CLIN SIG
rs165932	14:73198145-73198145	T	Intron variant	MODIFIER	PSEN1	rs165932	0.6715	benign

Dado que estos datos no son concluyentes para determinar una asociación del alelo T con AD se decide ampliar la búsqueda de variantes en otros genes candidatos para Enfermedad de Alzheimer Familiar. Para este análisis se llevó a cabo un análisis de exoma mediante secuenciación de última generación (WES), servicio que se solicitó a la empresa Macrogen en Corea del Sur.

- Análisis de exoma
 - Calidad de las secuencias

Se secuenciaron de tres a cuatro individuos en cada una de las familias, entre sanos y afectados, excepto en la familia 4 en la cual solo se secuenció el individuo afectado
Tabla 22.

Tabla 22. Individuos secuenciados en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso índice	224 (F1III:5)	Afectado
	Hermana	221 (F1III:7)	Sano
	Hermano	222 (F1III:10)	Afectado
Fam2	Caso índice	260 (F2IV:1)	Afectado
	Hermano	225 (F2IV:3)	Sano
	Tía materna	38 (F2III:4)	Afectado
Fam3	Caso índice	30 (F3III:3)	Afectado
	Hermano	360 (F3III:4)	Sano
	Hermano	28 (F3III:8)	Afectado
	Hermana	363 (F3III:11)	Afectado
Fam4	Caso índice	344 (F1I:1)	Afectado

En general se observaron resultados óptimos en el proceso de secuenciación según los resultados obtenidos a partir de los criterios evaluados por la empresa MacroGen: Número total de bases secuenciadas, número total de lecturas (reads). contenido Citocina/Guanina, contenido Adenina/Timina, Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20, proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30. Tabla 23. La interpretación de los puntajes de calidad Phred se presentan en el Anexo 2.

Anexo 2. Interpretación de los puntajes de calidad Phred.

Adicionalmente se evaluaron los siguientes parámetros con la herramienta fastqc v0.11.5: calidad de la secuencia por base nucleotídica, calidad por celda del secuenciador, valores de calidad por secuencia (Phred score), contenido AC/GT Adenina-Citocina/Guanina-Timina), contenido CG (Citocina/Guanina), contenido de

N (posiciones en los cuales no fue posible asignar con suficiente confianza la base nucleotídica), distribución de la longitud de la secuencia, niveles de duplicación, secuencias sobrerrepresentadas, contenido de adaptadores y contenido de K-meros (todas las subsecuencias posibles (de longitud k=7) identificadas en una lectura obtenida a través de NGS. Adicionalmente, las secuencias de las familias con Alzheimer cumplieron con los criterios de calidad evaluados por la herramienta FastQC v0.11.5 (Datos no mostrados).

Tabla 23. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

	ID	# pares de bases	#Total lecturas	% CG	% AT	% Q20	% Q30
Fam1	224 (F1III:5)	6,512,588,878	64,481,078	49.131	50.87	97.376	93.207
	221 (F1III:7)	6,732,556,576	66,658,976	49.840	50.16	98.605	96.039
	222 (F1III:10)	9,081,169,166	89,912,566	52.230	47.77	98.497	95.614
Fam2	260 (F2IV:1)	6,936,539,004	68,678,604	50.226	49.77	97.298	93.011
	225 (F2IV:3)	5,358,225,538	53,051,738	49.268	50.73	97.155	92.789
	38 (F2III:4)	9,753,361,334	96,567,934	51.836	48.16	98.476	95.551
Fam3	30 (F3III:3)	6,913,258,504	68,448,104	48.42	51.58	97.03	92.72
	360 (F3III:4)	5,488,917,316	54,345,716	50.346	49.65	97.223	92.857
	28 (F3III:8)	9,126,257,586	90,358,986	52.064	47.94	98.570	95.769
	363 (F3III:11)	7,839,978,954	77,623,554	51.558	48.44	98.590	95.751
Fam4	344 (F1I:1)	6,594,660,468	65,293,668	49.457	50.54	97.197	92.832

ID: Nombre de la muestra. **#pb x lectura:** Número total de bases. **#Total lecturas:** Número total de lecturas (reads). **%CG:** Contenido Citocina/Guanina. **%AT:** Contenido Adenina/Timina. **%Q20:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20. **%Q30:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30.

- Identificación de variantes genéticas

En el análisis inicial de identificación de variantes en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF) se encontraron 64.062 variantes. Por individuo se identificaron en promedio un total de 52.000 variantes. Después de aplicar los filtros antes mencionados para el filtrado de las variantes se obtuvo en promedio 40.000 variantes tipo SNPs (Polimorfismos de un solo nucleótido) y 3000 variantes tipo INDELS (Inserción/Delección). Tabla 24.

Tabla 24. Número de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Familia	ID	# Variantes (<i>Variant calling</i>)			# Variantes (<i>Hard filtering</i>)		# Var x Familia		
		TOTAL	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	
Fam1	224 (F1III:5)	71854	51521	47513	3995	40762	57399	6193	
	221 (F1III:7)		53272	49086	4178	41171			3191
	222 (F1III:10)		54394	49654	4734	43569			3778
Fam2	260 (F2IV:1)	79589	55177	50855	4315	42183	61728	5460	
	125 (F2IV:3)		53706	49565	4133	39447			3000
	38 (F2III:4)		55691	50851	4831	44832			3919
Fam3	30 (F3III:3)	95328	53469	49137	4321	41367	73642	6565	
	360 (F3III:4)		53745	49641	4092	18099			1778
	28 (F3III:3)		56490	51649	4827	45131			3843
	363 (F3III:11)		55847	51036	4801	43464			3647
Fam4	344 (F4I:1)	56485	56485	51980	4497	18310	1918	18310	1918

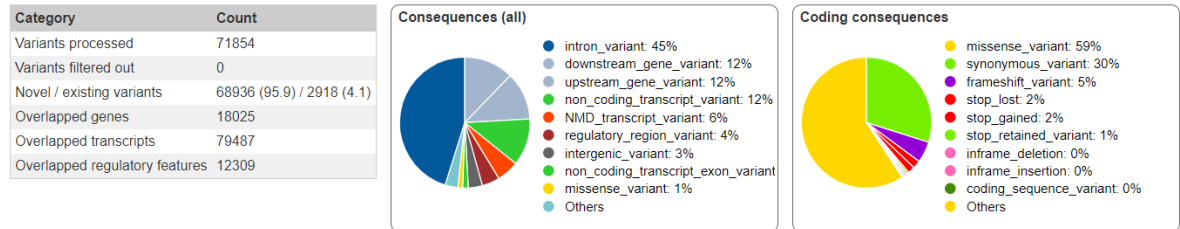
Variantes (variant calling): Número de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes (*Variant calling – Haplotype calling*). # **Variantes (Hard filtering)**: Número de variantes identificadas después del proceso de filtrado. # **Var x Familia**: Numero de variantes identificadas en cada familia. **SNPs**: Polimorfismos de un solo nucleótido. **INDELS**: Variantes tipo Inserción/Delección.

○ Anotación de Variantes

▪ Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

De las 71854 variantes identificadas en la Familia 1 Enfermedad de Alzheimer Familiar, antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 30% se clasificaron como variantes sinónimas, el 59% corresponden a variantes de cambio de sentido, el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura y el 2% corresponden a variantes en las que se pierde o se gana un codón de parada. Figura 8.

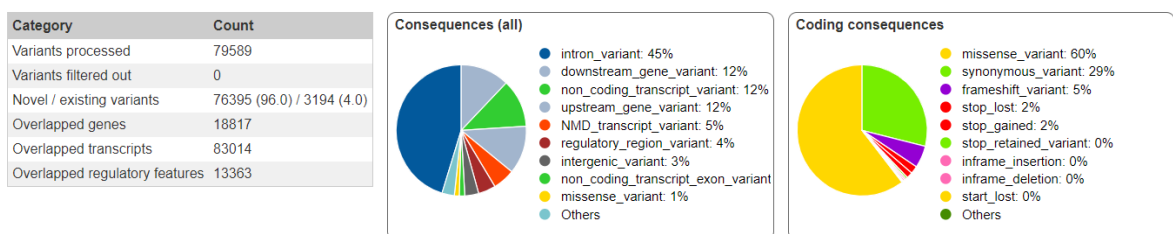
Figura 7. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF) con la herramienta VEP.



▪ Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

De las 79589 variantes identificadas en la Familia 2 Enfermedad de Alzheimer Familiar, antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como variantes sinónimas, de estas, el 44% corresponde a variantes de cambio de sentido y el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura. el 2% corresponden a variantes en las que se pierde o se gana un codón de parada. Figura 8.

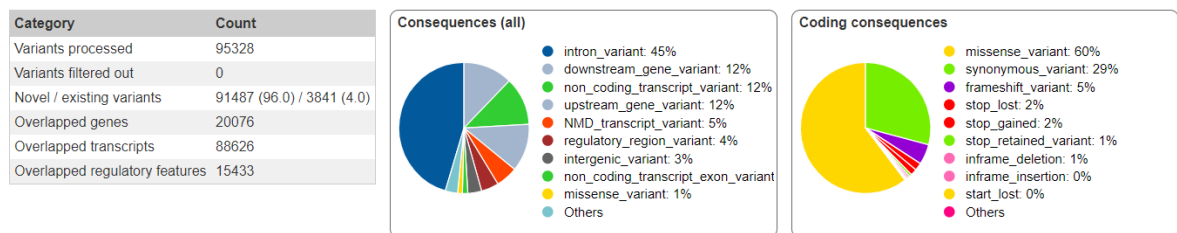
Figura 8. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF) con la herramienta VEP.



▪ Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

De las 95328 variantes identificadas en la Familia 3 Enfermedad de Alzheimer Familiar, antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como variantes sinónimas, de estas, el 60% corresponde a variantes de cambio de sentido y el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes en las que se pierde o se gana un codón de parada. Figura 9.

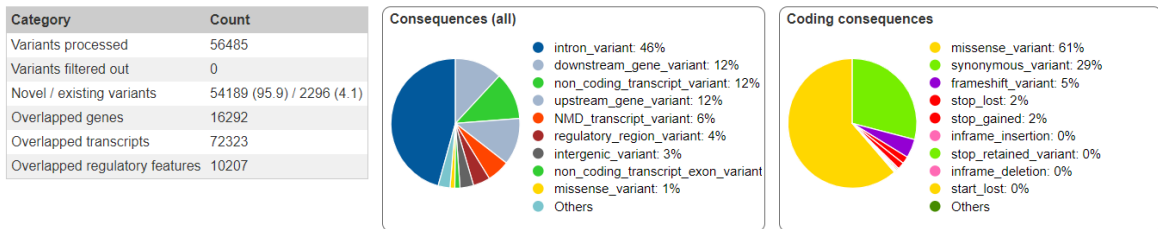
Figura 9. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF) con la herramienta VEP.



▪ Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

De las 56.485 variantes identificadas en la Familia 4 Enfermedad de Alzheimer Familiar, antes de realizar los filtros, el 33% se ubicaron en regiones intrónicas, 14% corriente arriba y 10% corriente abajo de las regiones génicas. El 77% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 47% se clasificaron como no sinónimas, de estas, el 44% corresponde a variantes de cambio de sentido y el 1 % a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes en las que se pierde o se gana un codón de parada. Figura10.

Figura 10. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF) con la herramienta VEP.



Al rededor del 50% de las variantes identificadas corresponden a variantes no sinónimas. Estas variantes son importantes porque tienen un efecto mucho mayor en un individuo que una mutación sinónima, en las cuales, el cambio de nucleótido específico en la cadena de DNA no modifica la secuencia de la proteína codificada. Por su parte las mutaciones no sinónimas, ya sea, por inserción, delección (INDEL) o cambio de un único nucleótido (SNP) en la secuencia de DNA podrían causar cambios en cuanto a la estructura y función de la proteína que podrían estar directamente relacionadas con el fenotipo.

- **Caracterización de variantes genéticas**

- **Variantes identificadas asociadas a Enfermedad de Alzheimer**

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de Alzheimer (EOAD o LOAD) según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Estas variantes, aunque han sido asociadas a algún tipo de Enfermedad de Alzheimer no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante). Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado. 2. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones, $MAF > 0.05$ (variantes comunes). 3. Los predictores de conservación indican que no son altamente

conservadas. 4. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o Tolerantes. En el Anexo 3 se encuentran los resultados obtenidos en este análisis.

Anexo 3. Variantes identificadas asociadas a Alzheimer.

- Variantes identificadas en genes candidatos específicos de Alzheimer Familiar

Se identificaron las variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de Enfermedad de Alzheimer Familiar, APP (OMIM:104760), PSEN1 (OMIM: 104311), PSEN2 (OMIM:600759) y APOE (OMIM: 107741). Estas variantes, aunque se encuentran en genes previamente asociados a Alzheimer no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los criterios antes mencionados. En el Anexo 4 se encuentran los resultados obtenidos en este análisis.

Anexo 4. Variantes identificadas en genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer Familiar.

- Priorización de variantes

La priorización de las variantes se realizó teniendo en cuenta diferentes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas. 2. Panel de genes candidatos para la enfermedad de Alzheimer. Este panel se diseñó a partir de la Información contenida en la página Alzforum <http://www.alzgene.org/> (94), la cual, contiene una lista de más de 200 genes que han sido asociados a diferentes formas de Enfermedad de Alzheimer (EOAD y LOAD). Anexo 5.

Anexo 5. Panel de genes enfermedad de Alzheimer.

3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico dominante 5. Frecuencia alélica de la variante (MAF<0.05) 6. Valores de conservación evolutiva. 7. Valores de patogenicidad. Se seleccionaron las variantes candidatas según los criterios de

priorización. Teniendo en cuenta estos criterios, se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un MAF>0.05 que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhem2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Anexo 1. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en los individuos afectados y estuviera ausente en los individuos sanos.

- Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

Cinco variantes cumplen con los criterios de priorización establecidos c.C2710T p.R904W en el gen SORL1, c.G1667C p.R556P en el gen MAPT, c.G1124A p.R375Q en el gen CHAT, c.G2629A p.A877T en el gen ABCA7 y c.G1691A p.R564H en el gen MTHFD1L. Las demás variantes se consideran como tolerantes o benignas por los predictores de patogenicidad consultados. En las tablas 25-28 se describen las características de las variantes identificadas teniendo en cuenta los criterios de priorización, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Tabla 25. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr11	121429346	121429346	C	T	Exonic	SORL1	Non syn	exon20 c.C2710T p.R904W	.	.	0/0	0/0	0/1
chr17	44073870	44073870	G	C	Exonic	MAPT	non syn	Exon11 c.G1667C p.R556P	.	.	0/0	0/1	0/0
chr10	50854563	50854563	G	A	Exonic	CHAT	non syn	exon8 c.G770A p.R257Q	.	.	0/0	0/0	0/1
chr19	1058841	1058841	C	-	Exonic	ABCA7	frameshift deletion	exon39 c.5302delC p.L1768fs	.	.	0/1	0/0	0/1
chr19	1043103	1043103	G	A	Exonic	ABCA7	non syn	exon8 c.G643A p.G215S	.	.	0/0	0/0	0/1
chr19	1050996	1050996	G	A	Exonic	ABCA7	non	exon19	.	.	0/1	0/0	0/1

							syn	c.G2629A p.A877T						
chr6	160961137	160961137	T	C	Exonic	LPA	non syn	exon37 c.A5673G p.I1891M	.	.		0/0	0/1	0/1
chr6	151270231	151270231	G	A	Exonic	MTHFD1L	non syn	exon16 c.G1691A p.R564H	.	.		0/0	0/1	0/0
chr19	45411941	45411941	T	C	Exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided		0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 26. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC	ExAC AMR	ESP6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	221 FIII:7	222 FIII:10	224 FIII:5
chr11	C	T	SORL1	rs148966249	0.0002	0.0014	4.119e-05	8.642e-05	0.0001	1.219e-05	2.978e-05	.	.	0/0	0/0	0/1
chr17	G	C	MAPT	0/0	0/1	0/0
chr10	G	A	CHAT	rs201616704	0.0002	0.0014	0.0003	8.646e-05	0.0001	0.0003	8.934e-05	3.233e-05	0	0/0	0/0	0/1
chr19	C	-	ABCA7	4.532e-06	3.34e-05	.	.	0/1	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs72973581	0.02	0.02	0.0432	0.0175	0.046	0.0424	0.0172	0.0465	0.0239	0/0	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	0.023	0.13	0.0169	0.0970	0.0052	0.0207	0.0970	0.0103	0.0819	0/1	0/0	0/1
chr6	T	C	LPA	rs3798220	0.051	0.22	0.0448	0.2901	0.016	.	0.0076	0.0039	0.0080	0/0	0/1	0/1
chr6	G	A	MTHFD1L	rs61748674	0.0062	0.0086	0.0127	0.0060	0.013	.	0.0032	0.0105	0.0033	0/0	0/1	0/0
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	.	0.2223	0.1006	0.2110	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 27. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	221 FIII:7	222 FIII:10	224 FIII:5
chr11	C	T	SORL1	rs148966249	1.000	0.722	3.65	1.608	0.059	1.000	0.981	10.390	0/0	0/0	0/1
chr17	G	C	MAPT	.	0.996	0.581	5.62	0.969	0.958	0.990	0.822	18.220	0/0	0/1	0/0
chr10	G	A	CHAT	rs201616704	1.0	0.497	5.16	9.998	0.953	1.000	1.000	18.645	0/0	0/0	0/1
chr19	C	-	ABCA7	0/1	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs72973581	1.000	0.651	-5.86	0.414	0.007	0.000	0.001	5.684	0/0	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	1.000	0.696	2.59	1.978	0.076	0.988	0.063	10.280	0/1	0/0	0/1
chr6	T	C	LPA	rs3798220	0.003	0.487	2.99	0.210	0.724	0.000	0.151	9.750	0/0	0/1	0/1
chr6	G	A	MTHFD1L	rs61748674	1.000	0.719	5.9	9.569	1.029	1.000	0.791	20.260	0/0	0/1	0/0
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de

conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~ 1) **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **III:7**: Miembro de la familia no afectado. **III:10**: Miembro de la familia afectado. **III:5**: Miembro de la familia afectado

Tabla 28. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN	Fathmm MKL	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr11	SORL1	rs148966249	D	D	D	N	D	M	D	D	0.911	D	D	D	33	0.999	D	0/0	0/0	0/1
chr17	MAPT	.	D	D	D	N	D	L	T	D	0.743	T	T	D	24.5	0.997	D	0/0	0/1	0/0
chr10	CHAT	rs201616704	D	P	B	D	D	M	D	N	0.56	D	D	D	25.4	0.999	D	0/0	0/0	0/1
chr19	ABCA7	0/1	0/0	0/1
chr19	ABCA7	rs72973581	T	B	B	.	N	L	D	N	0.04	T	T	.	0.004	0.480	N	0/0	0/0	0/1
chr19	ABCA7	rs74176364	D	B	B	.	N	L	D	N	0.111	T	T	.	19.47	0.954	D	0/1	0/0	0/1
chr6	LPA	rs3798220	T	D	D	.	P	L	D	N	0.09	T	T	.	16.65	0.970	N	0/0	0/1	0/1
chr6	MTHFD1L	rs61748674	D	D	D	D	D	H	T	D	0.31	T	T	.	31	0.999	D	0/0	0/1	0/0
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta LRT (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster**: Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3**: Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP**: Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD**: Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **III:7**: Miembro de la familia no afectado. **III:10**: Miembro de la familia afectado. **III:5**: Miembro de la familia afectado.

▪ Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

Ocho variantes cumplen con los criterios de priorización establecidos c.G140A p.R47H en el gen TREM2, c.C373T p.L125F en el gen CHAT, c.G2629A p.A877T en el gen ABCA7, c.T7225C p.S2409P en el gen ANK3, c.A863T p.E288V en el gen SERPINA1, c.G2240A p.G747E en el gen IREB2, c.C1691T p.T564M en el gen POMT2 y c.C526T p.R176C en el gen APOE. Las demás variantes se consideran como tolerantes o benignas por los predictores de patogenicidad consultados. En las Tablas 29-32 se describen las características de las variantes identificadas teniendo en cuenta los criterios de priorización, las frecuencias alélicas reportadas para cada

población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Tabla 29. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr6	41129252	41129252	C	T	exonic	TREM2	non syn	exon2 c.G140A p.R47H	Likely benign	not specified	0/0	0/0	0/1
chr10	50830171	50830171	C	T	exonic	CHAT	non syn	exon5 c.C373T p.L125F	other	not specified	0/0	0/1	0/0
chr19	1058841	1058841	C	-	exonic	ABCA7	frameshift deletion	exon39 c.5302delC p.L1768fs	.	.	0/0	0/0	0/1
chr19	1050996	1050996	G	A	exonic	ABCA7	non syn	exon19 c.G2629A p.A877T	.	.	0/0	0/1	0/1
chr19	1042388	1042388	C	A	exonic	ABCA7	Non syn	exon6 c.C490A p.L164M	.	.	0/0	0/1	0/0
chr10	61833414	61833414	A	G	exonic	ANK3	non syn	exon37 c.T7225C p.S2409P	other	not specified	0/0	0/0	1/1
chr14	94847262	94847262	T	A	exonic	SERPINA1	non syn	exon3 c.A863T p.E288V	other Pathogenic other	PI S Alpha-1-antitrypsin deficiency not provided	0/0	0/0	0/1
chr15	78783019	78783019	G	A	exonic	IREB2	non syn	exon18 c.G2240A p.G747E	.	.	0/0	0/0	0/1
chr14	77746769	77746769	G	A	exonic	POMT2	non syn	exon16 c.C1691T p.T564M	.	.	0/0	0/0	0/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/0	0/1	0/1
chr19	45412079	45412079	C	T	exonic	APOE	non syn	exon4 c.C526T p.R176C	Pathogenic Pathogenic Pathogenic drug response other	Familial type 3 Hiperlipoproteinemia Apolipoproteinemia E1 Familial type 3 hyperlipoproteinemia Familial type 3 hyperlipoproteinemia atorvastatin response-Efficacy not provided	0/1	0/0	0/0

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 30. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr6	C	T	TREM2	rs75932628	0.002	0.0043	0.0021	0.0025	0.0018	0.0026	0.0035	0.0015	0.0072	0/0	0/0	0/1
chr10	C	T	CHAT	rs8178990	0.025	0.02	0.0467	0.0212	0.046	0.0471	0.0224	0.0548	0.0263	0/0	0/1	0/0
chr19	C	-	ABCA7	4.532e-06	3.34e-05	.	.	0/0	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	0.023	0.13	0.0169	0.0970	0.0052	0.0207	0.0970	0.0103	0.0819	0/0	0/1	0/1
chr19	C	A	ABCA7	rs776544869	.	.	0.0001	0.0011	.	7.378e-05	0.0004	3.231e-05	0.0012	0/0	0/1	0/0
chr10	A	G	ANK3	rs148904927	0.003	0.011	0.0047	0.0069	0.0049	0.0045	0.0066	0.0032	0.0108	0/0	0/0	1/1
chr14	T	A	SERPINA1	rs17580	0.02	0.058	0.0201	0.0219	0.031	0.0230	0.0294	0.0239	0.0383	0/0	0/0	0/1
chr15	G	A	IREB2	rs139092247	0.0014	0.0029	0.0024	0.0016	0.0023	0.0026	0.0020	0.0015	0	0/0	0/0	0/1
chr14	G	A	POMT2	rs142445941	0.001	0.0058	0.0001	0.0005	0.0002	0.0001	0.0004	6.464e-05	0.0024	0/0	0/0	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/0	0/1	0/1
chr19	C	T	APOE	rs7412	0.075	0.048	0.0718	0.0392	0.066	0.0612	0.0315	0.0833	0.0398	0/1	0/0	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 31. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr6	C	T	TREM2	rs75932628	1.000	0.487	4.56	1.987	0.935	0.850	0.997	5.159	0/0	0/0	0/1
chr10	C	T	CHAT	rs8178990	0.829	0.497	4.74	4.052	0.852	1.000	0.998	17.712	0/0	0/1	0/0
chr19	C	-	ABCA7	0/0	0/0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	1.000	0.696	2.59	1.978	0.076	0.988	0.063	10.280	0/0	0/1	0/1
chr19	C	A	ABCA7	rs776544869	1.000	0.635	-0.236	0.119	-0.167	0.000	0.003	5.257	0/0	0/1	0/0
chr10	A	G	ANK3	rs148904927	1.0	0.487	5.8	7.186	1.184	1.000	1.000	16.149	0/0	0/0	1/1
chr14	T	A	SERPINA1	rs17580	1.000	0.554	5.18	6.461	1.061	1.000	0.214	14.317	0/0	0/0	0/1
chr15	G	A	IREB2	rs139092247	1.000	0.719	6.07	9.425	1.048	1.000	1.000	20.645	0/0	0/0	0/1
chr14	G	A	POMT2	rs142445941	1.000	0.706	5.49	5.799	0.953	1.000	0.955	19.375	0/0	0/0	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/0	0/1	0/1
chr19	C	T	APOE	rs7412	0.421	0.635	4.05	0.906	0.785	0.143	0.965	6.563	0/1	0/0	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 32 Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL	225 F2IV:3	260 F2IV:1
chr6	TREM2	rs75932628	D	D	D	N	D	M	T	D	0.38	T	T	D	33	1.000	N	0/0	0/0
chr10	CHAT	rs8178990	D	P	P	N	D	M	D	D	0.354	T	T	.	29.9	0.999	D	0/0	0/1
chr19	ABCA7	0/0	0/0
chr19	ABCA7	rs74176364	D	B	B	.	N	L	D	N	0.111	T	T	.	19.47	0.954	D	0/0	0/1
chr19	ABCA7	rs776544869	T	D	D	.	N	L	D	N	0.214	D	D	D	21.9	0.600	N	0/0	0/1
chr10	ANK3	rs148904927	D	D	P	D	D	L	T	N	0.559	T	T	.	25.4	0.998	D	0/0	0/0
chr14	SERPINA1	rs17580	D	D	D	D	D	H	D	D	0.24	T	T	.	25.1	0.991	D	0/0	0/0
chr15	IREB2	rs139092247	D	D	D	D	D	H	T	D	0.426	T	T	D	33	0.998	D	0/0	0/0
chr14	POMT2	rs142445941	D	D	D	D	D	M	D	D	0.446	D	D	D	31	0.999	D	0/0	0/0
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/0	0/1
chr19	APOE	rs7412	D	D	D	D	A	M	T	D	0.557	T	T	.	30	0.999	N	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

▪ Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

Doce variantes cumplen con los criterios de priorización establecidos, c.G808A p.E270K en el gen SORL1, c.T671G p.V224G en el gen MAPT, c.G7636A p.G2546S en el gen LRP1, c.G2629A p.A877T en el gen ABCA7, c.A949C p.N317H y c.C1078T p.H360Y en el gen ACE, c.A731G p.Y244C en el gen GOT1, c.G989A p.R330Q en el gen GOLM1, c.G1109A p.G370E en el gen MME, c.A22G p.M8V en el gen NCAPD2, c.C2507T p.P836L en el gen POMT1, c.C882A p.D294E en el gen GSTO1 y c.376378del p.126126del en el gen CLU. La variante c.T388C p.C130R en el gen se considera como tolerante o benigna por los predictores consultados. La variante identificada en el gen GPX1 se clasificó como desconocida y no contaba con información para predictores de conservación y patogenicidad. En las tablas 33-36 se describen las características de las variantes identificadas teniendo en cuenta los criterios de priorización, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los

genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Tabla 33. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSIG	ClinVarDisease	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr11	121367627	121367627	G	A	exonic	SORL1	non syn	exon6 c.G808A p.E270K	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	44060841	44060841	T	G	exonic	MAPT	non syn	exon6 c.T671G p.V224G	.	.	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	57587039	57587039	G	A	exonic	LRP1	non syn	exon46 c.G7636A p.G2546S	.	.	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	1050996	1050996	G	A	exonic	ABCA7	non syn	exon19 c.G2629A p.A877T	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr8	27457512	27457512	T	G	exonic	CLU	non syn	exon7 c.A949C p.N317H	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	61559059	61559059	C	T	exonic	ACE	non syn	exon7 c.C1078T p.H360Y	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	61557773	61557773	A	G	exonic	ACE	non syn	exon5 c.A731G p.Y244C	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr10	101162450	101162450	C	T	exonic	GOT1	non syn	exon8 c.G989A p.R330Q	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr9	88648217	88648217	C	T	exonic	GOLM1	Non syn	exon9 c.G1109A p.G370E,	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr3	154801978	154801978	A	G	exonic	MME	non syn	exon2 c.A22G p.M8V	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	6635478	6635478	C	T	exonic	NCAPD2	non syn	exon20 c.C2507T p.P836L	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	134390870	134390870	C	A	exonic	POMT1	non syn	exon11 c.C882A p.D294E	Benign Likely benign	not specified Limb-Girdle Muscular Dystrophy Recessive	0/0	0/0	0/0	0/1
chr10	106022830	106022832	GAG	-	exonic	GSTO1	frameshift deletion	exon4 c.376378del p.126126del	.	.	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	49395674	49395679	GCCGCC	-	exonic	GPX1	unknown	UNKNOWN	.	.	0/0	1/1	0/2	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 34. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr11	G	A	SORL1	rs117260922	0.0078	0.017	0.0147	0.0129	0.0075	0.0151	0.0128	0.0127	0.0072	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	T	G	MAPT	rs141120474	0.0008	.	0.0024	0.0015	0.0031	0.0022	0.0018	0.0018	0.0012	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	G	A	LRP1	rs113379328	0.0022	0.0014	0.0030	0.0010	0.0022	0.0031	0.0013	0.0038	0.0012	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	0.023	0.13	0.0169	0.0970	0.0052	0.0207	0.0970	0.0103	0.0819	0/0	0/1	0/0	0/0
chr8	T	G	CLU	rs9331936	0.065	0.013	0.0192	0.0094	0.068	0.0151	0.0097	0.0605	0.0179	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	C	T	ACE	rs199690936	0.0002	0.0014	8.269e-06	8.646e-05	.	4.063e-06	2.978e-05	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	A	G	ACE	rs3730025	0.005	0.01	0.0108	0.0040	0.011	0.0107	0.0059	0.0125	0.0060	0/0	0/1	0/0	0/0
chr10	C	T	GOT1	rs181756022	0.0004	0.0029	2.472e-05	8.639e-05	.	3.249e-05	0.0001	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr9	C	T	GOLM1	rs142242230	0.0026	0.0043	0.0042	0.0042	0.0053	0.0044	0.0049	0.0042	0	0/0	0/1	0/0	0/0
chr3	A	G	MME	rs61762319	0.0072	0.0058	0.0164	0.0100	0.02	0.0164	0.0099	0.0172	0.0084	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	C	T	NCAPD2	rs73259178	0.011	0.0014	0.0032	0.0014	0.012	0.0026	0.0013	0.0104	0	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	C	A	POMT1	rs11243406	0.013	0.0072	0.0342	0.0098	0.036	0.0350	0.0138	0.0404	0.0167	0/0	0/0	0/0	0/1
chr10	GAG	-	GSTO1	rs868194276	0.041	0.017	0.0384	0.0105	0.03	0.0359	0.0151	0.0232	0.0095	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	GCCGCC	-	GPX1	rs56041243	.	.	0.0419	0.1042	0.058	0.2834	0.4780	0.4481	0.6463	0/0	1/1	0/2	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 35. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr11	G	A	SORL1	rs117260922	1.000	0.719	5.78	9.644	1.048	1.000	0.997	20.014	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	T	G	MAPT	rs141120474	0.935	0.497	5.46	2.865	1.061	0.446	0.057	11.908	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	G	A	LRP1	rs113379328	1.000	0.672	4.57	8.129	1.048	1.000	0.033	16.289	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	1.000	0.696	2.59	1.978	0.076	0.988	0.063	10.280	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	C	T	ACE	rs199690936	1.000	0.701	4.19	7.905	0.852	1.000	0.993	16.720	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	A	G	ACE	rs3730025	0.994	0.615	4.03	5.973	1.199	1.000	0.179	13.147	0/0	0/1	0/0	0/0
chr10	C	T	GOT1	rs181756022	1.000	0.707	5.78	7.905	0.935	1.000	1.000	20.003	0/0	0/1	0/0	0/0
chr9	C	T	GOLM1	rs142242230	0.957	0.706	1.96	0.257	0.060	0.000	0.969	7.484	0/0	0/1	0/0	0/0
chr3	A	G	MME	rs61762319	1.000	0.706	5.27	3.549	1.140	1.000	1.000	13.732	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	C	T	NCAPD2	rs73259178	1.000	0.707	5.39	6.388	0.935	1.000	0.777	19.157	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	C	A	POMT1	rs11243406	0.942	0.707	2.12	2.944	0.065	1.000	0.978	5.247	0/0	0/0	0/0	0/1
chr10	GAG	-	GSTO1	rs868194276	0/0	0/0	0/1	0/0
chr8	T	G	CLU	rs9331936	0.813	0.707	-1.32	1.891	0.084	0.998	0.006	5.937	0/0	0/0	0/0	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	GCCGCC	-	GPX1	rs56041243	0/0	1/1	0/2	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 36. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN	Fathmm MKL	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr11	SORL1	rs117260922	D	D	D	D	D	M	T	N	0.348	T	T	.	34	0.999	D	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	MAPT	rs141120474	D	P	P	N	D	L	T	N	0.177	T	T	T	23.3	0.985	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	LRP1	rs113379328	D	P	B	N	D	M	D	D	0.457	D	D	D	27.3	0.979	D	0/0	0/0	0/1	0/0
chr19	ABCA7	rs74176364	D	B	B	.	N	L	D	N	0.111	T	T	.	19.47	0.954	D	0/0	0/1	0/0	0/0
chr17	ACE	rs199690936	D	D	D	D	D	M	T	D	0.833	T	T	D	28.8	0.998	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr17	ACE	rs3730025	D	D	D	D	D	M	T	D	0.462	T	T	.	27.8	0.998	D	0/0	0/1	0/0	0/0
chr10	GOT1	rs181756022	D	D	D	D	D	H	D	D	0.869	D	D	D	35	1.000	D	0/0	0/1	0/0	0/0
chr9	GOLM1	rs142242230	D	B	B	D	N	M	T	D	0.185	T	T	T	23.0	0.995	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr3	MME	rs61762319	D	P	B	D	D	L	D	N	0.245	T	T	.	22.0	0.988	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	NCAPD2	rs73259178	D	D	D	D	D	M	T	D	0.471	T	T	.	32	0.999	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	POMT1	rs11243406	D	D	D	D	D	L	D	D	0.089	T	T	.	24.0	0.995	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr10	GSTO1	rs868194276	0/0	0/0	0/1	0/0
chr8	CLU	rs9331936	D	D	D	N	P	M	T	N	0.093	T	T	.	21.4	0.992	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	GPX1	rs56041243	0/0	1/1	0/2	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante).

▪ Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

Siete variantes cumplen con los criterios de priorización establecidos, c.T671G p.V224G en el gen MAPT, c.C5168T p.S1723L, c.G2026Ap.A676T, c.A236Cp.N79T y c.G2629Ap.A877T en el gen ABCA7, c.A698Gp.D233G en el gen LIPA y c.C1525Ap.L509I en el gen HMMR. En las tablas 37-40 se describen las características de las variantes identificadas teniendo en cuenta los criterios de priorización, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para

cada uno de los miembros de la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Tabla 37. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	344 F4:11
Chr17	44060841	44060841	T	G	exonic	MAPT	Non syn	exon6 c.T671G p.V224G	.	.	0/1
chr19	1058635	1058635	C	T	exonic	ABCA7	Non syn	exon38 c.C5168T p.S1723L	.	.	0/1
chr19	1047336	1047336	G	A	exonic	ABCA7	Non syn	exon15 c.G2026A p.A676T	.	.	0/1
chr19	1041905	1041905	A	C	exonic	ABCA7	Non syn	exon4 c.A236C p.N79T	.	.	0/1
chr19	1050996	1050996	G	A	exonic	ABCA7	Non syn	exon19 c.G2629A p.A877T	.	.	0/1
chr10	90974739	90974739	T	C	exonic	LIPA	Non syn	exon8 c.A698G p.D233G	.	Not specified	0/1
chr5	162911075	162911075	C	A	exonic	HMMR	Non syn	exon13 c.C1525A p.L509I	.	.	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 38. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	344 F4:11
chr17	T	G	MAPT	rs141120474	0.0008	.	24	15	0.0031	22	18	0.0018	0.0012	0/1
chr19	C	T	ABCA7	rs73505232	0.039	0.01	116	43	0.044	89	50	0.0345	0.0048	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs59851484	0.033	0.01	129	61	0.038	83	48	0.0319	0.0036	0/1
chr19	A	C	ABCA7	rs377401443	.	.	0,04158	0	0.0002	0,04345	0	0.0002	0	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	0.023	0.13	169	970	0.0052	207	970	0.0103	0.0819	0/1
chr10	T	C	LIPA	rs149459699	0.0004	.	0,09067	0	0.0002	0,00528	0	0.0002	0	0/1
chr5	C	A	HMMR	rs2230363	0.035	0.048	945	400	0.091	949	445	0.0933	0.0622	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 39. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	344 F4:11
chr17	T	G	MAPT	rs141120474	0.272	0.185	5.46	2.865	1.061	0.446	0.057	11.908	0/1
chr19	C	T	ABCA7	rs73505232	0.500	0.609	4.23	2.033	0.785	0.933	1.000	15.318	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs59851484	0.747	0.819	4.88	5.575	0.873	1.000	0.910	15.523	0/1
chr19	A	C	ABCA7	rs377401443	0.747	0.495	4.59	6.159	1.184	1.000	0.797	11.915	0/1
chr19	G	A	ABCA7	rs74176364	0.747	0.567	2.59	1.978	0.076	0.988	0.063	10.280	0/1
chr10	T	C	LIPA	rs149459699	0.747	0.609	5.08	5.278	1.061	1.000	0.007	14.489	0/1
chr5	C	A	HMMR	rs2230363	0.179	0.924	2.56	1.119	-0.322	1.000	0.958	10.511	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 40. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	344 F4:11
chr17	MAPT	rs141120474	D	P	P	N	D	L	T	N	0.177	T	T	T	23.3	0.985	D	0/1
chr19	ABCA7	rs73505232	D	P	P	.	N	M	D	D	0.222	T	T	.	33	0.999	D	0/1
chr19	ABCA7	rs59851484	D	D	D	.	D	M	T	D	0.185	T	T	.	27.1	0.999	D	0/1
chr19	ABCA7	rs377401443	D	D	D	.	D	H	D	D	0.136	D	D	D	24.5	0.994	D	0/1
chr19	ABCA7	rs74176364	D	B	B	.	N	L	D	N	0.111	T	T	.	19.47	0.954	D	0/1
chr10	LIPA	rs149459699	D	D	P	D	D	M	T	D	0.966	D	D	D	25.0	0.997	D	0/1
chr5	HMMR	rs2230363	D	B	B	N	N	M	T	N	0.07	T	T	.	20.5	0.973	D	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

- **Análisis de variantes candidatas**

- Interpretación clínica de las variantes candidatas

La interpretación de clínica de las variantes genéticas se llevó a cabo teniendo en cuenta la guía propuesta por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP) actualizado en el 2015 (114).

Anexo 6. Interpretación de variantes ACMG-2015.

En las tablas se encuentran los resultados obtenidos de las plataformas InterVar <http://wintervar.wqlab.org/> y VarSoma <https://varsome.com/> para la clasificación de cada una de las variantes candidatas identificadas en las familias con Alzheimer.

- Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

Según los resultados de la plataforma *Varsome*, tres de las variantes candidatas identificadas en la familia 1 Enfermedad de Alzheimer Familiar, SORL1:c.C2710T:p.R904W, CHAT:c.G1124A:p.R375Q y MTHFD1L:c.G1691A:p.R564H fueron clasificadas como PP3 (patogénicas soportado) debido a que múltiples predictores de patogenicidad entre ellos, DANN, GERP, dbNSFP, FATHMM, MetaLR, MetaSVM, MutationAssessor, MutationTaster, PROVEAN, SIFT y/o LRT predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. Una variante MAPT:c.G1667C:p.R556P y fue clasificada como PM2 (patogénica moderado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma como 1000 Genomas, ExAC o gnomAD. Dos variantes ABCA7:c.G643A:p.G215S y ABCA7:c.5302delC:p.L1768fs, fueron clasificadas como BP4 (Benignas soportado) dado que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético o la región en la que se encuentra es altamente conservada. La variante LPA:c.A5673G:p.I1891M fue calificada como BA1 (Benigna solo) y BP4 (Benigna soportado) dado que se encuentra en una frecuencia mayor a

0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma (1000 Genomas, ExAC, gnomAD) y a su vez múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético. Por último, la variante APOE:c.T388C:p.C130R se clasifica como BA1 (Benigna solo), BP4 (Benigna Moderado), PM1 (Patogénica moderado) y PP5 (Patogénica soportado) simultáneamente debido a aunque se encuentra en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma y múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético, esta variante se encuentra ubicada en una región con una alta tasa de mutación (hot spot) y/o localizada en un dominio funcional bien establecido (por ejemplo, sitio activo de una enzima) y además Uniprot identifica a esta variante como asociada a una enfermedad (Hiperlipoproteinemia 3). La variante ABCA7:c.G2629A:p.A877T se clasificó como VUS (Variante de significado incierto) debido a que ninguna regla ha cumplido con los criterios. Tabla 41.

Tabla 41. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Gene	Change	dbSNP	221 F1III:7	222 FIII:10	224 F1III:5	Varsome	Intervar
chr11	SORL1	exon20:c.C2710T:p.R904W	rs148966249	0/0	0/0	0/1	PP3	PM1, PP3
chr17	MAPT	Exon11:c.G1667C:p.R556P	.	0/0	0/1	0/0	PM2	PM2
chr10	CHAT	exon8:c.G1124A:p.R375Q	rs201616704	0/0	0/0	0/1	PP3	PM2, PP3
chr19	ABCA7	exon39:c.5302delC:p.L1768fs	.	0/1	0/0	0/1	BP4	-
chr19	ABCA7	exon8:c.G643A:p.G215S	rs72973581	0/0	0/0	0/1	BP4	BS1, BP1, BP4
chr19	ABCA7	exon19:c.G2629A:p.A877T	rs74176364	0/1	0/0	0/1	VUS	PM1, BS1, BP1
chr6	LPA	exon37:c.A5673G:p.I1891M	rs3798220	0/0	0/1	0/1	BA1, BP4	PM1, BA1, BS1, BS2
chr6	MTHFD1L	exon16:c.G1691A:p.R564H	rs61748674	0/0	0/1	0/0	PP3	PM1, BS1
chr19	APOE	exon4:c.T388C:p.C130R	rs429358	0/1	1/1	0/1	BA1, BP4, PM1, PP5	PS3

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte **BS2:** Benigna fuerte **PM1:** Patogénica moderado. **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte **VUS:** Variante de significado incierto. III: 7: Miembro de la familia no afectado. III: 10: Miembro de la familia afectado. III: 5: Miembro de la familia afectado.

- Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

Según los resultados de la plataforma Varsome, cuatro de las variantes candidatas identificadas en la familia 2 Enfermedad de Alzheimer Familiar

CHAT:c.C373T:p.L125F, SERPINA1:c.A863T:p.E288V, IREB2:c.G2240A:p.G747E y POMT2:c.C1691T:p.T564M fueron clasificadas como PP3 (patogénicas soportado) debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. Una variante TREM2:c.G140A:p.R47H fue clasificadas como PM2 (patogénica moderado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma como 1000 Genomas, ExAC o gnomAD. La variante ANK3:c.T7225C:p.S2409P se clasificó como BP6 (Benigna soportado) dado que UniProt clasifica esta variante como un polimorfismo. La variante ABCA7:c.5302delC:p.L1768fs se clasificó como BP4 (Benigna soportado) dado que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético o la región en la que se encuentra es altamente conservada mientras que las variantes ABCA7:c.G2629A:p.A877T y ABCA7:c.C490A:p.L164M se clasificaron como VUS (Variante de significado incierto) debido a que ninguna regla ha cumplido con los criterios. Por último, las variantes APOE:c.T388C:p.C130R y APOE exon4:c.C526T:p.R176C se clasificaron como BA1 (Benigna solo), BP4 (Benigna Moderado), PM1 (Patogénica moderado) y PP5 (Patogénica soportado) simultáneamente debido a aunque se encuentra en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma y múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético, esta variante se encuentra ubicada en una región con una alta tasa de mutación (hot spot) y/o localizada en un dominio funcional bien establecido (por ejemplo, sitio activo de una enzima) y además UniProt identifica a esta variante como asociada a una enfermedad (Hyperlipoproteinemia 3). Tabla 42.

Tabla 42. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Gene	AA Change	dbSNP	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4	Varsome	Intervar
chr6	TREM2	exon2:c.G140A:p.R47H	rs75932628	0/0	0/0	0/1	PM2	PM1, BS1, BP6
chr10	CHAT	exon5:c.C373T:p.L125F	rs8178990	0/0	0/1	0/0	BP6, PP3	BA1, BS1, BS2, BP6
chr19	ABCA7	exon39:c.5302delC:p.L1768fs	.	0/0	0/0	0/1	BP4	-
chr19	ABCA7	exon19:c.G2629A:p.A877T	rs74176364	0/0	0/1	0/1	VUS	PM1, BS1, BP1
chr19	ABCA7	exon6:c.C490A:p.L164M	rs776544869	0/0	0/1	0/0	VUS	BP1
chr19	ANK3	exon37:c.T7225C:p.S2409P	rs148904927	0/0	0/0	1/1	BP6	BS1, BP6
chr14	SERPINA1	exon3:c.A863T:p.E288V	rs17580	0/0	0/0	0/1	BP6, PP3, PP5	PS3, PM1, PP5
chr15	IREB2	exon18:c.G2240A:p.G747E	rs139092247	0/0	0/0	0/1	PP3	VUS
chr14	POMT2	exon16:c.C1691T:p.T564M	rs142445941	0/0	0/0	0/1	PP3	PM1, PM2, PP3
chr19	APOE	exon4:c.T388C:p.C130R	rs429358	0/0	0/1	0/1	BA1, BP4, PM1, PP5	PS3
chr19	APOE	exon4:c.C526T:p.R176C	rs7412	0/1	0/0	0/0	BA1, PM1, PP3, PP5	PS3, PS4

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportada. **BP6:** Benigna soportada. **BS1:** Benigna fuerte. **BS2:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado. **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte. **VUS:** Variante de significado incierto. **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

- Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

Según los resultados de la plataforma Varsome, seis variantes identificadas en la familia 3 Enfermedad de Alzheimer Familiar fueron clasificadas como PP3 (patogénicas soportado), LRP1:c.G7636A:p.G2546S, ACE:c.C1078T:p.H360Y, ACE:c.A731G:p.Y244C, GOT1:c.G989A:p.R330Q, NCAPD2:c.C2507T:p.P836L, POMT1:c.C882A:p.D294E debido a debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. La variante SORL1:c.G808A:p.E270K se clasificó como PP5 (patogénica soportada) debido a que esta se ha reportado como posiblemente patogénica en un artículo publicado en PubMed. Una variante CLU:c.A949C:p.N317H se clasificó como BP4 o BP6 (Benigna soportado) dado que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético, la región en la que se encuentra es altamente conservada y/o UNIPROT las clasifica como polimorfismos. Cuatro variantes MAPT:c.T671G:p.V224G, ABCA7:c.G2629A:p.A877T, GOLM1:c.G1109A:p.G370E, y MME:c.A22G:p.M8V se clasificaron como VUS (variantes de significado incierto) debido a que ninguna regla ha cumplido con los criterios. Por último, la variante APOE:c.T388C:p.C130R se clasifica como BA1

(Benigna solo), BP4 (Benigna Moderado), PM1 (Patogénica moderado) y PP5 (Patogénica soportado) simultáneamente debido a aunque se encuentra en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma y múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético, esta variante se encuentra ubicada en una región con una alta tasa de mutación (hot spot) y/o localizada en un dominio funcional bien establecido (por ejemplo, sitio activo de una enzima) y además Uniprot identifica a esta variante como asociada a una enfermedad (Hiperlipoproteinemia 3). Tabla 43.

Tabla 43. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Gene	AA Change	dbSNP	360 (S) F3III:4	28 (A) F3III:8	30 (A) F3III:3	363 (A) F3III:11	Varsome	Intervar
chr11	SORL1	exon6:c.G808A:p.E270K	rs117260922	0/0	0/1	0/0	0/0	PP5	PM1, BS1
chr17	MAPT	exon6:c.T671G:p.V224G	rs141120474	0/1	0/0	0/0	0/1	VUS	PM2
chr12	LRP1	exon46:c.G7636A:p.G2546S	rs113379328	0/0	0/0	0/1	0/0	PP3	PM1, PM2, PP3, BS1
chr19	ABCA7	exon19:c.G2629A:p.A877T	rs74176364	0/0	0/1	0/0	0/0	VUS	PM1, BS1, BP1
chr8	CLU	exon7:c.A949C:p.N317H	rs9331936	0/0	0/0	0/0	0/1	BP4, BP6	PM1, BA1, BS1, BP4
chr17	ACE	exon7:c.C1078T:p.H360Y	rs199690936	0/0	0/0	0/0	0/1	PM2, PP3	PM2
chr17	ACE	exon5:c.A731G:p.Y244C	rs3730025	0/0	0/1	0/0	0/0	PM2, PP3	BS1
chr10	GOT1	exon8:c.G989A:p.R330Q	rs181756022	0/0	0/1	0/0	0/0	PP3	PM1, PP3
chr9	GOLM1	exon9:c.G1109A:p.G370E	rs142242230	0/0	0/1	0/0	0/0	VUS	BS1, BP4
chr3	MME	exon2:c.A22G:p.M8V	rs61762319	0/0	0/0	0/0	0/1	VUS	BS1, BP1
chr12	NCAPD2	exon20:c.C2507T:p.P836L	rs73259178	0/0	0/0	0/0	0/1	PM2, PP3	BS1, BP1
chr9	POMT1	exon11:c.C882A:p.D294E	rs11243406	0/0	0/0	0/0	0/1	BP6, PP3	PM1, BS1, BP6
chr10	GSTO1	exon4:c.376 378del:p.126 126del	rs868194276	0/0	0/0	0/1	0/0	PM4	-
chr19	APOE	exon4:c.T388C:p.C130R	rs429358	0/1	0/0	0/0	0/1	BA1, BP4, PM1, PP5	PS3
chr3	GPX1	UNKNOWN	rs56041243	0/0	1/1	0/2	0/1	BP3	-

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte **BS2:** Benigna fuerte **PM1:** Patogénica moderado, **PM2:** Patogénica moderado. **PM4:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte **VUS:** Variante de significado incierto. **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

▪ Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

Según los resultados de la plataforma Varsome, Cuatro variantes fueron clasificadas como PP3 (patogénicas soportado), ABCA7:c.C5168T:p.S1723L, ABCA7:c.G2026A:p.A676T, ABCA7:c.A236C:p.N79T y LIPA:c.A698G:p.D233G debido a debido a que múltiples predictores de

patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. Dos variantes ABCA7:c.G2026A:p.A676T y HMMR:c.C1525A:p.L509I se clasificaron como BA1 o BP6 (Benigna soportado) dado se encuentra en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma y/o UNIPROT las clasifica como polimorfismos. Por último, dos variantes MAPT:c.T671G:p.V224G y ABCA7:c.G2629A:p.A877T se clasificaron como VUS (variantes de significado incierto) debido a que ninguna regla ha cumplido con los criterios. Tabla 44.

Tabla 44. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Gene	AA Change	dbSNP	360 (A) F3III:4	Varsome	Intervar
chr17	MAPT	exon6:c.T671G:p.V224G	rs141120474	0/1	VUS	PM2
chr19	ABCA7	exon38:c.C5168T:p.S1723L	rs73505232	0/1	PP3	BS1, PB1
chr19	ABCA7	exon15:c.G2026A:p.A676T	rs59851484	0/1	BP6, PP3	BS1, PB1
chr19	ABCA7	exon4:c.A236C:p.N79T	rs377401443	0/1	PP3	BP3, PM1
chr19	ABCA7	exon19:c.G2629A:p.A877T	rs74176364	0/1	VUS	PM1, BS1, BP1
chr10	LIPA	exon8:c.A698G:p.D233G	rs149459699	0/1	PM1, PM2, PP3	PM1, PM2, PP3
chr5	HMMR	exon13:c.C1525A:p.L509I	rs2230363	0/1	BA1, BP6	

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportada. **BP6:** Benigna soportada. **BS1:** Benigna fuerte. **BS2:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado. **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte. **VUS:** Variante de significado incierto. **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

- **Función de los genes/proteínas candidatas**

La función de las proteínas en las cuales se encontraron variantes en las familias con Alzheimer se presenta a continuación. Tablas 45-48.

- **Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)**

En la tabla 45 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 45. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
SORL1 ID: 6653	Sortilin-related receptor) ID: Q92673	Este gen codifica una proteína que pertenece al menos a dos familias: la familia del receptor que contiene el dominio de la proteína vacuolar (VPS10) y la familia del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). También contiene repeticiones de fibronectina tipo III y una repetición del factor de crecimiento epidérmico. La preproteína se procesa proteolíticamente para generar el receptor maduro, que probablemente juega un papel en la endocitosis y la clasificación. Las mutaciones en este gen pueden estar asociadas con la enfermedad de Alzheimer.	Las enfermedades asociadas con SORL1 incluyen: la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano autosómica dominante y la enfermedad de Alzheimer. Entre sus vías relacionadas están: la vía de activación PKN1 que estimula la transcripción de los genes regulados por AR (receptor de andrógenos) KLK2 y KLK3 y el metabolismo de las proteínas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de receptor de señalización transmembrana y unión a partículas de lipoproteínas de baja densidad.	Receptor endocítico multifuncional, implicado en la captación de lipoproteínas y proteasas. Se une a LDL y facilita su transporte a las células mediante endocitosis. Participa en el tráfico de APP hacia y desde el aparato de Golgi. Por lo cual, probablemente actúa como un receptor de clasificación que protege la APP del tráfico al endosoma tardío y del procesamiento a péptido beta amiloide, reduciendo así la carga de formación de péptidos amiloidogénicos. Participa también en la regulación de la migración de las células musculares lisas.
MAPT ID: 4137	Microtubule-associated protein tau) ID: P10636	Este gen codifica la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) cuya transcripción experimenta un empalme alternativo regulado y complejo, que da lugar a varias especies de ARNm. Los transcritos de MAPT se expresan diferencialmente en el sistema nervioso, dependiendo de la etapa de la maduración neuronal y el tipo de neurona. Las mutaciones del gen MAPT se han asociado con varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, la degeneración cortico-basal y la parálisis supranuclear progresiva.	Las enfermedades asociadas con MAPT incluyen: la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick. Entre sus vías relacionadas están: la vía de señalización del receptor Kit y la vía de señalización IL-2. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a proteínas quinasa y la unión de microtúbulos.	Promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos. Involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal. El extremo C se une a los microtúbulos axonales, mientras que el extremo N se une a los componentes de la membrana plasmática neural, lo que sugiere que tau funciona como una proteína enlazadora entre ambos. La polaridad axonal está predeterminada por la localización de TAU/MAPT en el dominio del cuerpo celular definido por el centrosoma. Las isoformas cortas permiten la plasticidad del citoesqueleto, mientras que las isoformas más largas pueden jugar un papel preferencial en su estabilización.
CHAT ID: 1103	Choline O-acetyltransferase ID: P28329	Este gen codifica una enzima que cataliza la biosíntesis del neurotransmisor acetilcolina. Este producto genético es un rasgo característico de las neuronas colinérgicas, y los cambios en estas neuronas pueden explicar algunos de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Los polimorfismos en este gen se han asociado con la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve y con el síndrome miasténico congénito asociado con apnea episódica.	Las enfermedades asociadas con el CHAT incluyen: el síndrome miasténico, congénito, presináptico 6, y la apnea central del sueño. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y biosíntesis de glicerofosfolípidos. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad transferasa, la transferencia de grupos acilo y la actividad de colina O-acetiltransferasa.	Cataliza la síntesis reversible de acetilcolina (ACh) a partir de acetil CoA y colina en las sinapsis colinérgicas.
ABCA7 ID: 10347	ATP binding cassette subfamily A member 7 ID: Q8IZY2	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de transportadores de unión a ATP (ABC), las cuales, transportan varias moléculas a través de membranas extracelulares e intracelulares. Los genes ABC se dividen en siete subfamilias distintas (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína es un miembro de la subfamilia ABC1, los cuales, constituyen la única subfamilia que se encuentra exclusivamente en eucariotas multicelulares. Este transportador se ha detectado predominantemente en tejidos mielo-linfáticos con mayor expresión en leucocitos periféricos, timo, bazo y médula ósea.	Las enfermedades asociadas con ABCA7 incluyen: la enfermedad de Alzheimer 9 y la foliculosis conjuntival. Entre sus vías relacionadas están: el transporte de Colesterol y Esgingolípidos / Reciclaje de la membrana plasmática en el pulmón, la fosforilación mediada por CDK y la eliminación de Cdc6. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de transportador y actividad ATPasa, asociadas al movimiento transmembrana de sustancias.	Desempeña un papel en la homeostasis de los lípidos y la fagocitosis mediada por macrófagos. Se une a APOA1 y facilita el flujo de salida de fosfolípidos y colesterol mediado por apolipoproteínas. Puede regular la homeostasis de la ceramida celular durante la diferenciación de queratinocitos. Participa en la organización de balsas lipídicas. Juega un papel en la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos. Participa en el barrido del péptido beta amiloide por células de microglía y macrófagos. Limita la producción de beta amiloide al desempeñar un papel en la regulación de la endocitosis y/o procesamiento de APP.
LPA ID: 4018	Lipoprotein A ID: P08519	La proteína codificada por este gen es una serina proteinasa que inhibe el activador del plasminógeno de tipo tisular I. La proteína codificada constituye una porción sustancial de la lipoproteína (a) que se escinde proteolíticamente, lo que da como resultado fragmentos que se adhieren a las lesiones ateroscléricas y promueven la trombogénesis. Los niveles plasmáticos elevados de esta proteína están relacionados con la aterosclerosis. Dependiendo del individuo, la proteína codificada contiene 2-43 copias de dominios de tipo kringle.	Las enfermedades asociadas con LPA incluyen el sarcoma de páncreas y la enfermedad vascular periférica. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo de las lipoproteínas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad endopeptidasa tipo serina y la actividad inhibidora de la endopeptidasa.	Apo (a) es el constituyente principal de la lipoproteína (a). Tiene actividad serina proteinasa y es capaz de autoproteólisis. Se escinde proteolíticamente, formando de los llamados mini-Lp (a). Los fragmentos de Apo (a) se acumulan en las lesiones ateroscleróticas, donde pueden promover la trombogénesis. Inhibe el activador de plasminógeno de tipo tisular 1. La homología con los dominios kringle IV y V del plasminógeno subyace a la aterogenicidad de la proteína, ya que los fragmentos compiten con el plasminógeno por la unión de la fibrina.
MTHFD1L ID: 25902	Methylenetetrahy drofolate	La proteína codificada por este gen está involucrada en la síntesis de tetrahidrofolato (THF)	Las enfermedades asociadas con MTHFD1L incluyen: adenocarcinoma de colon y defectos del	Puede proporcionar la reacción metabólica faltante necesaria para vincular las mitocondrias

	dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like ID: Q6UB35	en la mitocondria. El THF es importante en la síntesis de novo de purinas y timidilato y en la regeneración de metionina a partir de homocisteína. Se han encontrado varias variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen.	tubo neural. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo del folato. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y actividad de ciclohidrolasa de meteniltetrahidrofolato.	y el citoplasma en el modelo mamífero del metabolismo de folato en células embrionarias y transformadas, complementando así las actividades enzimáticas de MTHFD2. Puede participar en la progresión del cáncer colorrectal al conferir una ventaja de crecimiento. Podría ser un nuevo objetivo molecular para la terapia del cáncer.
APOE ID: 348	Apolipoprotein E ID: P02649	La proteína codificada por este gen es la principal apoproteína del quilomicrón. Se une a receptores celulares periféricos y específicos de hígado, y es esencial para el catabolismo normal de los componentes de lipoproteínas ricos en triglicéridos. Este gen se localiza en el cromosoma 19 junto con los genes relacionados con la apolipoproteína C1 y C2. Las mutaciones en este gen dan lugar a disbetalipoproteinemia familiar, o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), en la que el aumento de colesterol y triglicéridos en plasma es la consecuencia de un bariado deficiente de los restos de quilomicrón y VLDL.	Las enfermedades asociadas con APOE incluyen: glomerulopatía lipoproteínica e hiperlipoproteinemia tipo III. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y la red relacionada con apoptosis debido a la alteración de Notch3 en el cáncer de ovario. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y unión a receptores de señalización.	Es una proteína asociada con partículas lipídicas, que funciona principalmente en el transporte de lípidos mediado por lipoproteínas entre los órganos a través del plasma y los fluidos intersticiales. Componente central de las lipoproteínas plasmáticas involucrado en su producción, conversión y depuración. Se asocia con quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL, pero muestra una unión preferencial HDL. También se une a una amplia gama de receptores celulares LDL/LDLR, LRP1, LRP2 y LRP8 y VLDLR que media la captación celular de las partículas de lipoproteína que contienen APOE.

▪ Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

En la tabla 46 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 46. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
TREM2 ID: 54209	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 ID: Q9NZC2	Este gen codifica una proteína de membrana que forma un complejo de señalización con la proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO. La proteína codificada funciona en la respuesta inmune y puede estar involucrada en la inflamación crónica al desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias constitutivas. Mutaciones en este gen son una causa de osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante (PLOS). con leucoencefalopatía esclerosante (PLOS).	Las enfermedades asociadas con TREM2 incluyen: la osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante 2 y la osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante 1. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la biología del desarrollo y las interacciones con semiferina. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a lipopolisacáridos.	Desencadena la activación de las respuestas inmunes en macrófagos y células dendríticas. Papel en la inflamación crónica y puede estimular la producción de quimiocinas y citoquinas constitutivas en lugar de inflamación. Se asocia con TYROBP en células dendríticas para mediar la regulación al alza del receptor de quimiocinas CCR7 y la maduración y supervivencia de las células dendríticas. En la microglía, se requiere con TYROBP / DAP12 para la fagocitosis de neuronas apoptóticas. Participa en la regulación de la diferenciación de osteoclastos.
CHAT ID: 1103	Choline O-acetyltransferase ID: P28329	Este gen codifica una enzima que cataliza la biosíntesis del neurotransmisor acetilcolina. Este producto genético es un rasgo característico de las neuronas colinérgicas, y los cambios en estas neuronas pueden explicar algunos de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Los polimorfismos en este gen se han asociado con la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve y con el síndrome miasténico congénito asociado con apnea episódica.	Las enfermedades asociadas con el CHAT incluyen: el síndrome miasténico, congénito, presináptico 6, y la apnea central del sueño. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y biosíntesis de glicerofosfolípidos. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad transferasa, la transferencia de grupos acilo y la actividad de colina O-acetiltransferasa. Un parálogo importante de este gen es CRAT.	Cataliza la síntesis reversible de acetilcolina (ACh) a partir de acetil CoA y colina en las sinapsis colinérgicas.
ABCA7 ID: 10347	ATP binding cassette subfamily A member 7	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de transportadores de unión a ATP (ABC), las cuales, transportan varias moléculas	Las enfermedades asociadas con ABCA7 incluyen: la enfermedad de Alzheimer 9 y la foliculosis conjuntival. Entre sus vías relacionadas están: el	Desempeña un papel en la homeostasis de los lípidos y la fagocitosis mediada por macrófagos. Se une a APOA1 y facilita el flujo de salida de

	ID: Q8IZY2	a través de membranas extracelulares e intracelulares. Los genes ABC se dividen en siete subfamilias distintas (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína es un miembro de la subfamilia ABC1, los cuales, constituyen la única subfamilia que se encuentra exclusivamente en eucariotas multicelulares. Este transportador se ha detectado predominantemente en tejidos mielo-linfáticos con mayor expresión en leucocitos periféricos, timo, bazo y médula ósea.	transporte de Colesterol y Esfingolípidos / Reciclaje de la membrana plasmática en el pulmón, la fosforilación mediada por CDK y la eliminación de Cdc6. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de transportador y actividad ATPasa, asociadas al movimiento transmembrana de sustancias.	fosfolípidos y colesterol mediado por apolipoproteínas. Puede regular la homeostasis de la ceramida celular durante la diferenciación de queratinocitos. Participa en la organización de balsas lipídicas. Juega un papel en la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos. Participa en el barrido del péptido beta amiloide por células de microglía y macrófagos. Limita la producción de beta amiloide al desempeñar un papel en la regulación de la endocitosis y/o procesamiento de APP.
ANK3 ID: 288	Ankyrin-3 ID: Q12955	Las anquirinas son una familia de proteínas que se cree que vinculan las proteínas integrales de la membrana a la red espectrina-actina del citoesqueleto y desempeñan funciones clave en actividades como la motilidad celular, la activación, proliferación, contacto y mantenimiento de dominios de membrana especializados. Múltiples isoformas con diferentes afinidades para varias proteínas diana se expresan de una manera específica de tejido, regulada en el desarrollo. La anquirina 3 es un producto génico inmunológicamente distinto que se encontró originalmente en el segmento inicial axonal y en los nódulos de las neuronas Ranvier en el sistema nervioso central y periférico.	Las enfermedades asociadas con ANK3 incluyen retraso mental, autosómico recesivo 37 y neurooma. Entre sus vías relacionadas están: biología del desarrollo y e interacciones L1CAM. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: componente estructural del citoesqueleto y unión de proteínas.	Enlazador membrana-citoesqueleto. Puede participar en el mantenimiento y selección de canales iónicos y moléculas de adhesión celular en los nodos de Ranvier y los segmentos iniciales axonales. Regula la actividad del canal KCNA1 en función de los niveles de Mg2+ en la dieta y, por lo tanto, contribuye a la regulación de la reabsorción de Mg2+ renal.
SERPINA1 ID: 5265	Alpha-1-antitrypsin ID: P01009	La proteína codificada por este gen se secreta y es un inhibidor de la serina proteasa cuyos blancos incluyen la elastasa, plasmina, trombina, tripsina, quimotripsina y el activador del plasminógeno. Mutaciones en este gen pueden causar enfisema o enfermedad hepática. Se han encontrado varias variantes de transcripción que codifican la misma proteína para este gen.	Las enfermedades asociadas con SERPINA1 incluyen: la deficiencia de alfa-1-antitripsina y la enfermedad hemorrágica debida a la mutación de Pittsburgh alfa-1-antitripsina. Entre sus vías relacionadas están: la fibrosis pulmonar y el sistema inmune innato. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a proteínas idénticas y la unión a proteasas.	Inhibidor de serina proteasas. Su principal blanco es la elastasa, pero también tiene una afinidad moderada por la plasmina y la trombina. Inhibe de forma irreversible la tripsina, la quimotripsina y el activador del plasminógeno. La forma aberrante inhibe la síntesis de NO inducida por la insulina en las plaquetas, disminuye el tiempo de coagulación y tiene actividad proteolítica contra la insulina y la plasmina.
IREB2 ID: 3658	Iron-responsive element-binding protein 2 ID: P48200	La proteína codificada por este gen es una proteína de unión al ARN que participa en la regulación de los niveles de hierro en las células mediante la regulación de la traducción y la estabilidad de los ARNm que afectan la homeostasis del hierro en condiciones en que el hierro se agota. Cuando los niveles de hierro son bajos, esta proteína se une a los elementos que responden al hierro (IRES), estructuras ubicadas en las regiones 5' o 3' UTR. La unión a la 5' UTR reprime la traducción, mientras que la unión a la 3' UTR inhibe la degradación del ARNm. Las variantes en este gen se han asociado con cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	Las enfermedades asociadas con IREB2 incluyen: la anemia microcítica y enfermedades del metabolismo del hierro. Entre sus vías relacionadas están: blancos validados de la activación transcripcional C-MYC y el metabolismo del hierro en la placenta. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: unión a ARN y actividad represora de la traducción.	Proteína de unión a ARN que se une a elementos que responden al hierro (IRES), estructuras de tallo-bucle que se encuentran en la 5'-UTR de la ferritina, y en los ARNm de la sintasa acida delta aminolevulinica, y en la 3'-UTR del ARNm del receptor de transferrina. La unión al elemento IRE en la ferritina da como resultado la represión de la traducción del ARNm. La unión de la proteína al ARNm del receptor de la transferrina inhibe la degradación de este ARNm que de otro modo se degradaría rápidamente.
POMT2 ID: 29954	Protein O-mannosyl-transferase 2 ID: Q9UKY4	La proteína codificada por este gen es una O-manosiltransferasa que requiere la interacción con el producto del gen POMT1 para la función enzimática. La proteína codificada se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico. Los defectos en este gen son una causa del síndrome de Walker-Warburg.	Las enfermedades asociadas con la POMT2 incluyen: distroflicanopatía muscular, tipo C, 2 y distroflicanopatía muscular tipo A, 2. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la glicosilación y el metabolismo de O-ligados. Las anotaciones de la ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad manosilestransferasa.	Transfiere residuos de manosilo al grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina. La coexpresión de POMT1 y POMT2 es necesaria para la actividad enzimática. Especifico para la O-mannosilación de alfa-DAG1 y algunas otras proteínas.
APOE ID: 348	Apolipoprotein E ID: P02649	La proteína codificada por este gen es la principal apoproteína del quilomicrón. Se une a receptores celulares periféricos y específicos de hígado, y es esencial para el catabolismo normal de los componentes de lipoproteínas ricos en triglicéridos. Este gen se localiza en el cromosoma 19 junto con los genes relacionados con la apolipoproteína C1 y C2. Las mutaciones en este gen dan lugar a disbetalipoproteinemia familiar, o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), en la que el aumento de colesterol y triglicéridos en plasma es la consecuencia de un barrido deficiente de los restos de quilomicrón y VLDL.	Las enfermedades asociadas con APOE incluyen: glomerulopatía lipoproteínica e hiperlipoproteinemia tipo III. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y la red relacionada con apoptosis debido a la alteración de Notch3 en el cáncer de ovario. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y unión a receptores de señalización.	Es una proteína asociada con partículas lipídicas, que funciona principalmente en el transporte de lípidos mediado por lipoproteínas entre los órganos a través del plasma y los fluidos intersticiales. Componente central de las lipoproteínas plasmáticas involucrado en su producción, conversión y depuración. Se asocia con quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL, pero muestra una unión preferencial HDL. También se une a una amplia gama de receptores celulares LDL/LDLR, LRP1, LRP2 y LRP8 y VLDLR que media la captación celular de las partículas de lipoproteína que contienen APOE.

▪ Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

En la tabla 47 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 47. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
SORL1 ID: 6653	Sortilin-related receptor) ID: Q92673	Este gen codifica una proteína que pertenece al menos dos familias: la familia del receptor que contiene el dominio de la proteína vacuolar (VPS10) y la familia del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). También contiene repeticiones de fibronectina tipo III y una repetición del factor de crecimiento epidérmico. La preproteína se procesa proteolíticamente para generar el receptor maduro, que probablemente juega un papel en la endocitosis y la clasificación. Las mutaciones en este gen pueden estar asociadas con la enfermedad de Alzheimer.	Las enfermedades asociadas con SORL1 incluyen: la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano autosómica dominante y la enfermedad de Alzheimer. Entre sus vías relacionadas están: la vía de activación PKN1 que estimula la transcripción de los genes regulados por AR (receptor de andrógenos) KLK2 y KLK3 y el metabolismo de las proteínas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de receptor de señalización transmembrana y unión a partículas de lipoproteínas de baja densidad.	Receptor endocítico multifuncional, implicado en la captación de lipoproteínas y proteasas. Se une a LDL y facilita su transporte a las células mediante endocitosis. Participa en el tráfico de APP hacia y desde el aparato de Golgi. por lo cual, probablemente actúa como un receptor de clasificación que protege la APP del tráfico al endosoma tardío y del procesamiento a péptido beta amiloide, reduciendo así la carga de formación de péptidos amiloidogénicos. Participa también en la regulación de la migración de las células musculares lisas.
MAPT ID: 4137	Microtubule-associated protein tau) ID: P10636	Este gen codifica la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) cuya transcripción experimenta un empalme alternativo regulado y complejo, que da lugar a varias especies de ARNm. Los transcritos de MAPT se expresan diferencialmente en el sistema nervioso, dependiendo de la etapa de la maduración neuronal y el tipo de neurona. Las mutaciones del gen MAPT se han asociado con varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, la degeneración cortico-basal y la parálisis supranuclear progresiva.	Las enfermedades asociadas con MAPT incluyen: la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick. Entre sus vías relacionadas están: la vía de señalización del receptor Kit y la vía de señalización IL-2. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a proteínas quinasa y la unión de microtúbulos	Promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos. Involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal. El extremo C se une a los microtúbulos axonales, mientras que el extremo N se une a los componentes de la membrana plasmática neural, lo que sugiere que tau funciona como una proteína enlazadora entre ambos. La polaridad axonal está predeterminada por la localización de TAU/MAPT en el dominio del cuerpo celular definido por el centrosoma. Las isoformas cortas permiten la plasticidad del citoesqueleto, mientras que las isoformas más largas pueden jugar un papel preferencial en su estabilización.
LRP1 ID: 4035	Exosome complex protein LRP1 ID: Q07954	Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas receptoras de lipoproteínas de baja densidad. La preproteína codificada se procesa proteolíticamente por furina para generar subunidades de 515 kDa y 85 kDa que forman el receptor maduro. Este receptor participa en varios procesos celulares, incluida la señalización intracelular, la homeostasis de los lípidos y el barrido de células apoptóticas. Participa en el aclaramiento mediado por la alfa 2-macroglobulina de APP y el péptido beta-amiloide. La expresión de este gen disminuye con la edad y se ha encontrado que es más baja que los controles en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer.	Las enfermedades asociadas con LRP1 incluyen: Queratosis Pilaris Atrophicans y Atrophoderma Vermiculata. Entre sus vías relacionadas están: la Señalización por GPCR y la ruta de señalización PDGFR-beta.	Receptor endocítico implicado en la endocitosis y en la fagocitosis de células apoptóticas. Requerido para el desarrollo embrionario temprano. Participa en la homeostasis lipídica celular. Participa en el barrido plasmático de los restos de quilomicrones y LRPAP1 (alfa 2-macroglobulina) activada, así como el metabolismo local de complejos entre los activadores del plasminógeno y sus inhibidores endógenos. Puede modular eventos celulares, como el metabolismo de la APP, la señalización intracelular dependiente de quinasa, la señalización del calcio neuronal y la neurotransmisión.
ABCA7 ID: 10347	ATP binding cassette subfamily A member 7 ID: Q8IZY2	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de transportadores de unión a ATP (ABC), las cuales, transportan varias moléculas a través de membranas extracelulares e intracelulares. Los genes ABC se dividen en siete subfamilias distintas (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína es un miembro	Las enfermedades asociadas con ABCA7 incluyen: la enfermedad de Alzheimer 9 y la foliculosis conjuntival. Entre sus vías relacionadas están: el transporte de Colesterol y Esfingolípidos / Reciclaje de la membrana plasmática en el pulmón, la fosforilación mediada por CDK y la eliminación de Cdc6. Las anotaciones de Ontología de genes (GO)	Desempeña un papel en la homeostasis de los lípidos y la fagocitosis mediada por macrófagos. Se une a APOA1 y facilita el flujo de salida de fosfolípidos y colesterol mediado por apolipoproteínas. Puede regular la homeostasis de la ceramida celular durante la diferenciación de queratinocitos. Participa en la organización de

		de la subfamilia ABC1, los cuales, constituyen la única subfamilia que se encuentra exclusivamente en eucariotas multicelulares. Este transportador se ha detectado predominantemente en tejidos mielo-linfáticos con mayor expresión en leucocitos periféricos, timo, bazo y médula ósea.	relacionadas con este gen incluyen: actividad de transportador y actividad ATPasa, asociadas al movimiento transmembrana de sustancias.	balsas lipídicas. Juega un papel en la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos. Participa en el barrido del péptido beta amiloide por células de microglía y macrófagos. Limita la producción de beta amiloide al desempeñar un papel en la regulación de la endocitosis y/o procesamiento de APP.
CLU ID: 1191	Clusterin ID: P10909	La proteína codificada por este gen es una chaperona secretada que, bajo ciertas condiciones de estrés, también se puede encontrar en el citosol celular. Se ha sugerido que está involucrada en varios eventos biológicos básicos como la muerte celular, la progresión tumoral y los trastornos neurodegenerativos.	Las enfermedades asociadas con la CLU incluyen: el sarcoma de células dendríticas foliculares y el cistadenoma ovárico. Entre sus vías relacionadas están: la respuesta inmune, la vía del complemento inducida por lectina y las defensinas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a ubiquitina proteína ligasa y la unión a chaperona.	La isoforma 1 funciona como chaperona extracelular que evita la agregación de proteínas no nativas. Previene la agregación de proteínas del plasma sanguíneo inducido por el estrés. Inhibe la formación de fibrillas amiloides por APP, APOC2, B2M, CALCA, CSN3, SNCA y variantes de LY2 propensas a la agregación. No requiere ATP. Mantiene las proteínas parcialmente desplegadas en un estado apropiado para el posterior replegamiento por otras chaperonas, como HSPA8/HSC70. Protege a las células contra la apoptosis y contra la citólisis por complemento. Participa en la regulación de la proliferación celular.
ACE ID: 1636	Angiotensin-converting enzyme ID: P12821	Este gen codifica una enzima involucrada en catalizar la conversión de angiotensina I en un péptido fisiológicamente activo, angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasopresor y péptido estimulante de la aldosterona que controla la presión arterial y el equilibrio líquido-electrolito. Esta enzima desempeña un papel clave en el sistema renina-angiotensina. Muchos estudios han asociado la presencia o ausencia de un elemento de repetición Alu de 287 pb en este gen con los niveles de enzimas circulantes o patofisiologías cardiovasculares	Las enfermedades asociadas con ACE incluyen: las complicaciones microvasculares de la diabetes 3 y la disgenesia tubular renal. Entre sus vías relacionadas están: los agentes que actúan sobre la vía del sistema renina-angiotensina, la farmacodinámica y la vía de señalización del receptor tipo Toll. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a actina y la unión a fármacos.	Convierte la angiotensina I en angiotensina II mediante la liberación del terminal His-Leu, lo que resulta en un aumento de la actividad vasoconstrictora de la angiotensina. También es capaz de inactivar la bradicinina, un potente vasodilatador. También tiene una actividad glicosidasa que libera proteínas ancladas a GPI de la membrana al romper el enlace manosa en el resto GPI.
GOT1 ID: 2805	Aspartate aminotransferase, cytoplasmic ID: P17174	La transaminasa glutámico-oxaloacética es una enzima dependiente de fosfato de piridoxal que existe en formas citoplasmática y mitocondrial, GOT1 y GOT2, respectivamente. GOT juega un papel en el metabolismo de los aminoácidos y los ciclos de urea y ácido tricarbóxico. Las dos enzimas son homodiméricas y muestran una estrecha homología.	Las enfermedades asociadas con GOT1 incluyen: la enfermedad asociada a altos niveles séricos de la enzima aspartato aminotransferasa, QTL1 (rasgo cuantitativo) y la enfermedad del metabolismo de histidina. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo de la glucosa y el metabolismo del carbono. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a fosfato de piridoxal y la unión a ácido carboxílico.	Biosíntesis de L-glutamato a partir de L-aspartato o L-cisteína. Importante regulador de los niveles de glutamato, el principal neurotransmisor excitador del SNC de los vertebrados. Actúa como un eliminador de glutamato para la neuroprotección. Participa en la síntesis de glucosa hepática durante el desarrollo y en la gliceroneogénesis de los adipocitos. El uso de L-cisteína como sustrato, regula los niveles de mercaptopiruvato, una fuente importante de sulfuro de hidrógeno, el cual, es un importante neuroprotector y modulador sináptico.
GOLM1 ID: 51280	Golgi membrane protein 1 ID: Q8NBJ4	La proteína codificada por este gen es una proteína transmembrana de Golgi tipo II. Procesa proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso y ayuda en el transporte de proteínas a través del aparato de Golgi. Se ha observado que la expresión de este gen está regulada positivamente en respuesta a una infección viral.	Las enfermedades asociadas con GOLM1 incluyen: enfermedad hepática y hepatitis autoinmune.	Función Desconocida. Proteína de respuesta celular a la infección viral.
MME ID: 4311	Nepriylisin ID: P08473	La proteína codificada por este gen es una glucoproteína transmembrana de tipo II y un antígeno de leucemia linfocítica aguda común que es un importante marcador de superficie celular en el diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda (LLA) humana. La proteína codificada está presente en las células leucémicas de fenotipo pre-B, que representan el 85% de los casos de ALL. Sin embargo, esta proteína no está restringida a las células leucémicas y se encuentra en una variedad de tejidos normales. La proteína es una endopeptidasa neutra que escinde los péptidos en el lado amino de los residuos hidrófobos y desactiva varias hormonas peptídicas, como el glucagón, las encefalinas, la sustancia P, la neurotensina, la oxitocina y la bradiquinina.	Las enfermedades asociadas con MME incluyen: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Axonal, tipo 2T y la ataxia espinocerebelosa 43. Entre sus vías relacionadas están: los agentes que actúan sobre la vía del sistema de renina-angiotensina, la farmacodinámica y las vías de desarrollo de las células B. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad peptidasa y la actividad endopeptidasa.	Biológicamente importante en la destrucción de péptidos opioides como Met y Leu-encefalinas. Capaz de romper la angiotensina-1, la angiotensina-2 y la angiotensina 1-9. Participa en la degradación del factor natriurético auricular (ANF). Actividad elastasa inducible por UV.
NCAPD2 ID: 9918	Condensin complex subunit 1 ID: Q15021		Las enfermedades asociadas con NCAPD2 incluyen: Microcefalia 21, Primaria, Autosómica Recesiva y Microcefalia. Entre sus vías relacionadas están: el Ciclo Celular, Mitótico y Prometafase Mitótico. Las	Subunidad reguladora del complejo de condensina, un complejo requerido para la conversión de cromatina de interfase en cromosomas condensados de tipo mitótico. Al

			anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a histonas.	principio de la neurogénesis, puede desempeñar un papel esencial para garantizar la precisa condensación del cromosoma mitótico en las células madre de las neuronas, afectando en última instancia la acumulación de neuronas y el tamaño de la corteza.
POMT1 ID: 10585	Protein O-mannosyl-transferase 1 ID: Q9Y6A1	La proteína codificada por este gen es una O-manosiltransferasa que requiere la interacción con el producto del gen POMT2 para la función enzimática. La proteína codificada se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico. Los defectos en este gen son la causa del síndrome de Walker-Warburg (WWS) y de la distrofia muscular de la cintura y de las extremidades tipo 2K (LGMD2K).	Las enfermedades asociadas con POMT1 incluyen: la distroflicanopatía muscular, tipo C1 y distroflicanopatía muscular, tipo B1. Entre sus vías relacionadas están la glicosilación y el metabolismo de O-ligados. Las anotaciones de la ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad manosiletransferasa.	Transfiere residuos de manosilo al grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina. La coexpresión de POMT1 y POMT2 es necesaria para la actividad enzimática, la expresión de POMT1 o POMT2 solo es insuficiente. Esencialmente dedicado a la O-manosilación de alfa-DAG1 y algunas otras proteínas.
GSTO1 ID: 9446	Glutathione S-transferase omega-1 ID: P78417	La proteína codificada por este gen es una glutatión S-transferasa (GST) de clase omega con actividad tior transferasa y dehidroascorbato reductasa dependientes de glutatión. Los GST están implicados en el metabolismo de los xenobióticos y carcinógenos. La proteína codificada actúa como un homodímero y se encuentra en el citoplasma.	Las enfermedades asociadas con GSTO1 incluyen: el cambio fibroquístico de tipo proliferativo de seno y el adenoma papilar intraquístico. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo de los fármacos vía citocromo P450 y la aterosclerosis. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad oxidorreductasa y actividad glutatión deshidrogenasa (ascorbato).	Exhibe actividad glutatión dependiente de tior transferasa y dehidroascorbato reductasa. Tiene actividad de S- (fenacil) glutatión reductasa. También tiene actividad glutatión S-transferasa. Participa en la biotransformación del arsénico inorgánico y reduce el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsónico.
GPX1 ID: 2876	Glutathione peroxidase 1 ID: P07203	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de la glutatión peroxidasa, cuyos miembros catalizan la reducción de hidroperóxidos orgánicos y del peróxido de hidrógeno (H2O2) por el glutatión, y de este modo protegen a las células contra el daño oxidativo. Otros estudios indican que el H2O2 también es esencial para la transducción de señales mediada por el factor de crecimiento, la función mitocondrial y el mantenimiento del equilibrio redox del tior; por lo tanto, al limitar la acumulación de H2O2, las glutatión peroxidasa también participan en la modulación de estos procesos. También es una selenoproteína, que contiene el aminoácido raro selenocisteína (Sec) en su sitio activo. Este gen contiene una repetición de trinucleótidos GCG en el marco en la región de codificación, y se han encontrado tres alelos con 4, 5 o 6 repeticiones en la población humana. El alelo con 4 repeticiones de GCG se ha asociado significativamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.	Las enfermedades asociadas con GPX1 incluyen: la deficiencia de glutatión peroxidasa y la enfermedad de Keshan. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo del selenio y las selenoproteínas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión al dominio SH3 y la unión al selenio.	Protege la hemoglobina en los eritrocitos de la degradación oxidativa.
APOE ID: 348	Apolipoprotein E ID: P02649	La proteína codificada por este gen es la principal apoproteína del quilomicrón. Se une a receptores celulares periféricos y específicos de hígado, y es esencial para el catabolismo normal de los componentes de lipoproteínas ricos en triglicéridos. Este gen se localiza en el cromosoma 19 junto con los genes relacionados con la apolipoproteína C1 y C2. Las mutaciones en este gen dan lugar a disbetalipoproteinemia familiar, o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), en la que el aumento de colesterol y triglicéridos en plasma es la consecuencia de un barrido deficiente de los restos de quilomicrón y VLDL.	Las enfermedades asociadas con APOE incluyen: glomerulopatía lipoproteínica e hiperlipoproteinemia tipo III. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y la red relacionada con apoptosis debido a la alteración de Notch3 en el cáncer de ovario. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y unión a receptores de señalización. Un parólogo importante de este gen es APOA4.	Es una proteína asociada con partículas lipídicas, que funciona principalmente en el transporte de lípidos mediado por lipoproteínas entre los órganos a través del plasma y los fluidos intersticiales. Componente central de las lipoproteínas plasmáticas involucrado en su producción, conversión y depuración. Se asocia con quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL, pero muestra una unión preferencial HDL. También se une a una amplia gama de receptores celulares LDL/LDLR, LRP1, LRP2 y LRP8 y VLDLR que media la captación celular de las partículas de lipoproteína que contienen APOE.

▪ Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

En la tabla 48 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 48. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
MAPT ID: 4137	Microtubule-associated protein tau ID: P10636	Este gen codifica la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) cuya transcripción experimenta un empalme alternativo regulado y complejo, que da lugar a varias especies de ARNm. Los transcritos de MAPT se expresan diferencialmente en el sistema nervioso, dependiendo de la etapa de la maduración neuronal y el tipo de neurona. Las mutaciones del gen MAPT se han asociado con varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia frontotemporal, la degeneración cortico-basal y la parálisis supranuclear progresiva.	Las enfermedades asociadas con MAPT incluyen: la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick. Entre sus vías relacionadas están: la vía de señalización del receptor Kit y la vía de señalización IL-2. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a proteínas quinasa y la unión de microtúbulos.	Promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos. Involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal. El extremo C se une a los microtúbulos axonales, mientras que el extremo N se une a los componentes de la membrana plasmática neural, lo que sugiere que tau funciona como una proteína enlazadora entre ambos. La polaridad axonal está predeterminada por la localización de TAU/MAPT en el dominio del cuerpo celular definido por el centrosoma. Las isoformas cortas permiten la plasticidad del citoesqueleto, mientras que las isoformas más largas pueden jugar un papel preferencial en su estabilización.
ABCA7 ID: 10347	ATP binding cassette subfamily A member 7 ID: Q81ZY2	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de transportadores de unión a ATP (ABC), las cuales, transportan varias moléculas a través de membranas extracelulares e intracelulares. Los genes ABC se dividen en siete subfamilias distintas (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína es un miembro de la subfamilia ABC1, los cuales, constituyen la única subfamilia que se encuentra exclusivamente en eucariotas multicelulares. Este transportador se ha detectado predominantemente en tejidos mielo-linfáticos con mayor expresión en leucocitos periféricos, timo, bazo y médula ósea.	Las enfermedades asociadas con ABCA7 incluyen: la enfermedad de Alzheimer 9 y la foliculosis conjuntival. Entre sus vías relacionadas están: el transporte de Colesterol y Esfingolípidos / Reciclaje de la membrana plasmática en el pulmón, la fosforilación mediada por CDK y la eliminación de Cdc6. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de transportador y actividad ATPasa, asociadas al movimiento transmembrana de sustancias.	Desempeña un papel en la homeostasis de los lípidos y la fagocitosis mediada por macrófagos. Se une a APOA1 y facilita el flujo de salida de fosfolípidos y colesterol mediado por apolipoproteínas. Puede regular la homeostasis de la ceramida celular durante la diferenciación de queratinocitos. Participa en la organización de balsas lipídicas. Juega un papel en la fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos. Participa en el barrido del péptido beta amiloide por células de microglía y macrófagos. Limita la producción de beta amiloide al desempeñar un papel en la regulación de la endocitosis y/o procesamiento de APP.
LIPA ID: 3988	Lysosomal acid lipase/cholesterol ester hydrolase ID: P38571	Este gen codifica la lipasa A o la lipasa ácida lisosomal (también conocida como colesterol éster hidrolasa). Esta enzima actúa en el lisosoma para catalizar la hidrólisis de los ésteres de colesterol y los triglicéridos. Las mutaciones en este gen pueden resultar en la enfermedad de Wolman y en la enfermedad de almacenamiento del éster de colesterol.	Las enfermedades asociadas con LIPA incluyen: la deficiencia de lipasa ácida lisosomal y la enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo lisosomal y el metabolismo de xenobióticos (biotransformación Fase I, no P450). Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad de la lipasa y la actividad de la esterol esterasa.	Es crucial para la hidrólisis intracelular de los ésteres de colesterol y los triglicéridos que se han internalizado a través de endocitosis mediada por receptores de partículas de lipoproteínas. Importante para mediar en el efecto de la captación de LDL (lipoproteína de baja densidad) en la supresión de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa y la activación de la formación de éster de colesterol celular endógeno.
HMMR ID: 3161	Hyaluronan mediated motility receptor ID: O75330	La proteína codificada por este gen está involucrada en la motilidad celular. Se expresa en el tejido mamario y, junto con otras proteínas, forma un complejo con BRCA1 y BRCA2, por lo que potencialmente se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama.	Las enfermedades asociadas con HMMR incluyen: cáncer de mama y fibrosarcoma. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo de los glicosaminoglicanos y el ciclo celular mitótico. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión al ácido hialurónico.	Participa en la motilidad celular. Receptor para ácido hialurónico (HA). También puede estar involucrado en la transformación celular y la formación de metástasis, y en la regulación de la actividad de la quinasa regulada extracelular (ERK). Puede actuar como regulador de la adipogénesis.

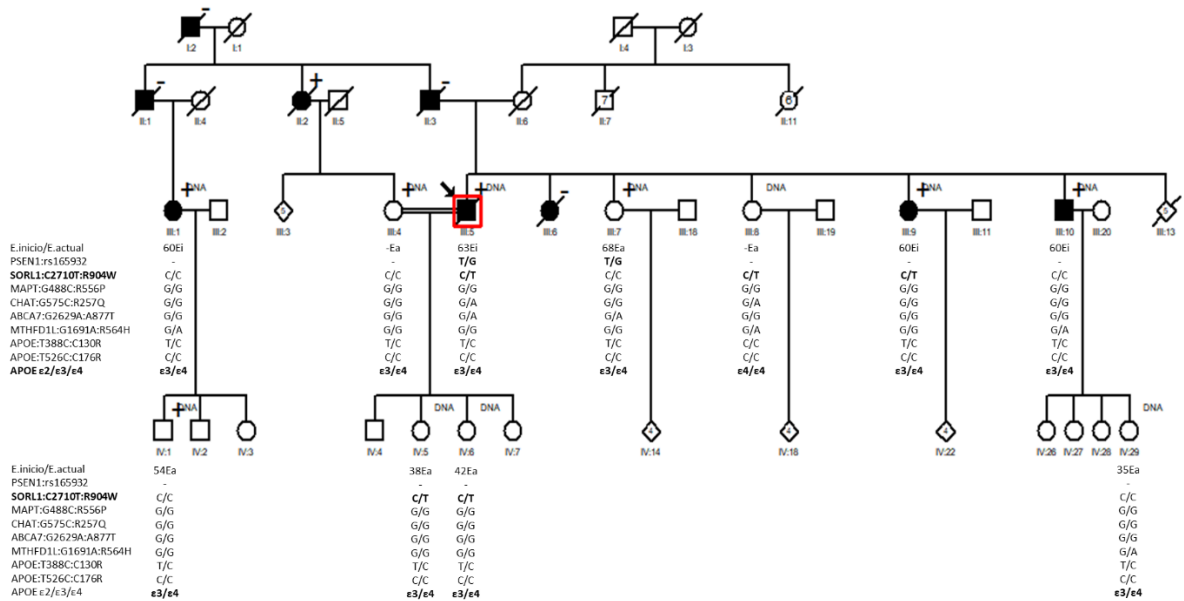
- **Validación de variantes candidatas**

Las variantes identificadas en el análisis de exoma se validaron mediante el método *gold estándar*, Secuenciación Sanger.

- Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

En la figura 11 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de las variantes PSEN1:rs165932, SORL1:C2710T:R904W, MAPT:G488C:R556P, CHAT:G575C:R257Q, ABCA7:G2629A:A877T, MTHFD1L:G1691A:R564H, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R y el haplotipo APOE $\epsilon_2/\epsilon_3/\epsilon_4$ en la Familia 1 con Alzheimer Familiar (F1AF). Tanto el individuo afectado (III:5) como el individuo no afectado (III:7) secuenciados son heterocigotos G/T para la variante rs165932 del gen PSEN1. La variante SORL1:C2710T:R904W se identificó en dos de los miembros afectados (III:5 y III:9) y en tres de los miembros no afectados (III:6, IV:5 y IV:6) de la familia. La variante MAPT:G488C:R556P identificada inicialmente en el análisis de exoma en el individuo afectado (III:10) no se logró identificar mediante la secuenciación Sanger en ninguno de los miembros de la familia. La variante CHAT:G575C:R257Q se identificó en uno de los miembros afectados (III:5) y en uno de los miembros no afectados (III:8) de la familia. La variante ABCA7:G2629A:A877T se identificó en uno de los miembros afectados (III:5) y en ninguno de los miembros no afectados de la familia. La variante MTHFD1L:G1691A:R564H se identificó en dos de los miembros afectados (III:1 y III:10) y en dos de los miembros no afectados (III:8 y IV:29) de la familia. La variante APOE:T388C:C130R se identificó en todos los miembros afectados (III:1, III:5, III:9 y III:10) y no afectados (III:4, III:7, III:8, IV:1, IV:5, IV:6 y IV:29) de la familia. Cuatro de los miembros afectados (III:1, III:5, III:9 y III:10) y seis de los miembros no afectados (III:4, III:7, IV:1, IV:5, IV:6 y IV:29) de la familia portan el haplotipo ϵ_3/ϵ_4 y solo uno de los miembros no afectados (III:8) porta el haplotipo ϵ_4/ϵ_4 para APOE.

Figura 11. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, SORL1:C2710T:R904W, MAPT:G488C:R556P, CHAT:G575C:R257Q, ABCA7:G2629A:A877T, MTHFD1L:G1691A:R564H, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 1 con Alzheimer familiar (F1AF).



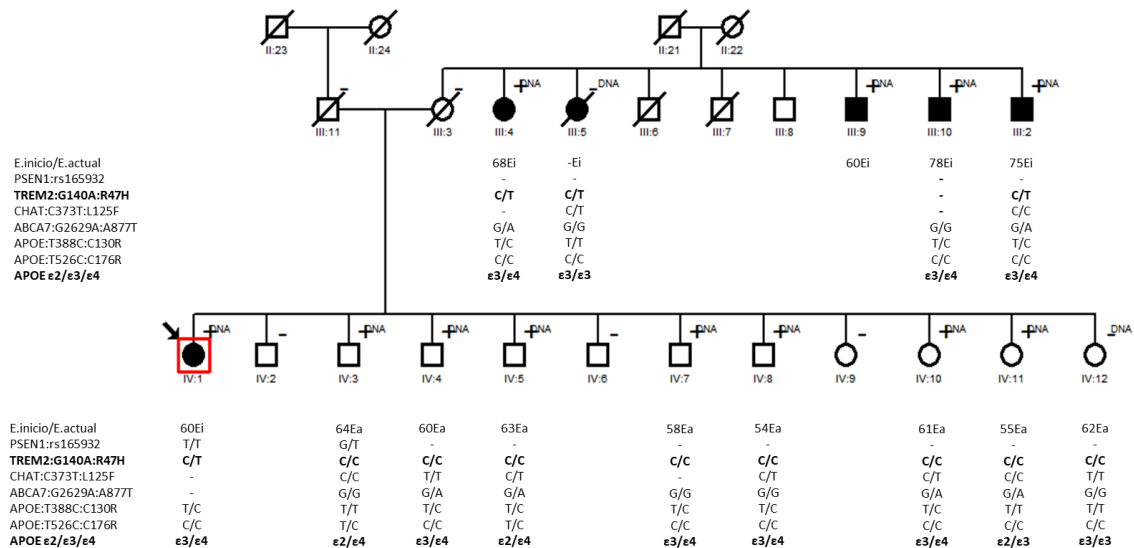
Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual. **APOE ε2/ε3/ε4:** Haplotipo APOE.

▪ Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

En la figura 12 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de las variantes PSEN1:rs165932, TREM2:G140A:R47H, CHAT:C373T:L125F, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R y el haplotipo APOE ε2/ε3/ε4 en la Familia 2 con Alzheimer Familiar (F2AF). El individuo afectado (IV:1) es homocigoto T/T y el individuo no afectado (IV:3) es heterocigoto G/T para la variante rs165932 del gen PSEN1. La variante TREM2:G140A:R47H se identificó en todos los miembros afectados (III:5, III:4, III:2 y IV:1) y no se identificó en ninguno de los ocho miembros no afectados (IV:3, IV:4, IV:5, IV:7, IV:8, IV:10, IV:11 y IV:12) de la familia secuenciados. La variante CHAT:C373T:L125F se identificó en uno de los miembros afectados (III:5) y en cinco de los miembros no afectados (IV:4, IV:5,

IV:8, IV:10 y IV:12) de la familia. La variante ABCA7:G2629A:A877T se identificó todos los miembros afectados (III:4 y III:2) y en cuatro de los miembros no afectados (IV:4, IV:5, IV:10 y IV:11) de la familia. La variante APOE:T388C:C130R se identificó en cuatro de los miembros afectados (III:10, III:4, III:2 y IV:1) y en cinco de los miembros no afectados (IV:4, IV:5, IV:7, IV:8, IV:10) de la familia. La variante APOE:T526C:C176R se identificó en todos los miembros afectados (III:5, III:4, III:2, III:10 y IV:1) y no afectados (IV:3, IV:4, IV:5, IV:7, IV:8, IV:10, IV:11 y IV:12) de la familia. Cuatro de los miembros afectados (III:10, III:4, III:2 y IV:1) y tres de los miembros no afectados (IV:4, IV:7 y IV:10) de la familia portan el haplotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$, un miembro afectado (III:5) y uno no afectado (IV:12) portan el haplotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, dos de los miembros no afectados (IV:3, IV:5), portan el haplotipo $\epsilon 2/\epsilon 4$ y uno de los miembros no afectados (IV:11) porta el haplotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ para APOE.

Figura 12. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, TREM2:G140A:R47H, CHAT:C373T:L125F, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 2 con Alzheimer familiar (F2AF).

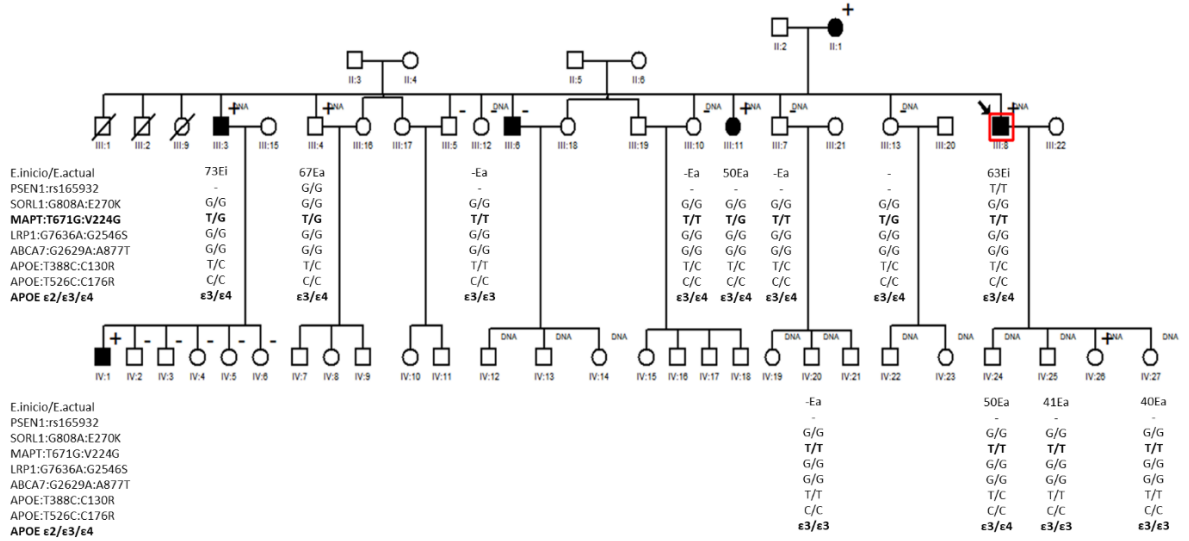


Números romanos: Generación. Números arábigos: Identificador (ID). Cuadrados: Género Masculino. Círculos: Género Femenino. Rombos: Otros hermanos. Figuras con línea diagonal: Miembros de la familia fallecidos. Doble línea: Unión consanguínea. DNA: Miembros de la Familia con muestra de ADN. +: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. Flecha: Caso índice. Ei: Edad de inicio. Ea: Edad actual. APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$: Haplotipo APOE.

- Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

En la figura 13 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de las variantes PSEN1:rs165932, SORL1:G808A:E270K, MAPT:T671G:V224G, LRP1:G7636A:G2546S, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R y el haplotipo APOE ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 en la Familia 3 con Alzheimer Familiar (F3AF). El individuo afectado (III:8) es homocigoto T/T y el individuo no afectado (III:4) es homocigoto G/G para la variante rs165932 del gen PSEN1. La variante SORL1:G808A:E270K identificada inicialmente en el análisis de exoma en el individuo afectado (III:8) no se logró identificar mediante la secuenciación Sanger en ninguno de los miembros de la familia. La variante MAPT:T671G:V224G se identificó en dos de los miembros afectados (III:3 y III:11) y en dos de los miembros no afectados (III:4 y III:13) de la familia. La variante LRP1:G7636A:G2546S identificada inicialmente en el análisis de exoma en el individuo afectado (III:3) no se logró identificar mediante la secuenciación Sanger en ninguno de los miembros de la familia. La variante ABCA7:G2629A:A877T no se identificó en ninguno de los miembros afectados (III:3, III:8 y III:11) ni en ninguno de los miembros no afectados (III:4, III:7, III:12, III:13, IV:20, IV:24, IV:25 y IV:27) secuenciados de la familia. La variante APOE:T388C:C130R se identificó en los tres miembros (III:3, III:8 y III:11) y en cinco de los miembros no afectados (III:10, III:4, III:7, III:13 y IV:24) de la familia. La variante APOE:T526C:C176R se identificó en todos los miembros afectados (III:3, III:8 y III:11) y no afectados (III:4, III:7, III:12, III:13, IV:20, IV:24, IV:25 y IV:27) de la familia. Tres de los miembros afectados (III:3, III:8 y III:11) y cinco de los miembros no afectados (III:4, III:7, III:10, III:13 y IV:24) de la familia portan el haplotipo ϵ 3/ ϵ 4 y cuatro de los miembros no afectados (III:12, IV:20, IV:25 y IV:27) portan el haplotipo ϵ 3/ ϵ 3 para APOE.

Figura 13. Genotipos las variantes PSEN1:rs165932, TREM2:G140A:R47H, CHAT:C373T:L125F, ABCA7:G2629A:A877T, APOE:T388C:C130R, APOE:T526C:C176R en la Familia 3 con Alzheimer familiar (F3AF).



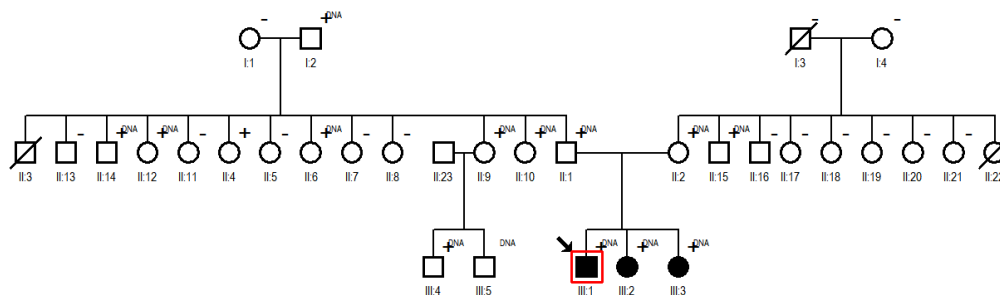
Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadros:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual. **APOE ε2/ε3/ε4:** Haplotipo APOE.

9.2.2 Familias con Ataxia

- Construcción de la genealogía y análisis del patrón de herencia
 - Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de tres generaciones con 32 individuos entre los cuales 3 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual, no se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, los padres de los individuos afectados no expresan el fenotipo, los miembros afectados de la familia son de género femenino y masculino. Figura 14.

Figura 14. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Ataxia (F1AT).



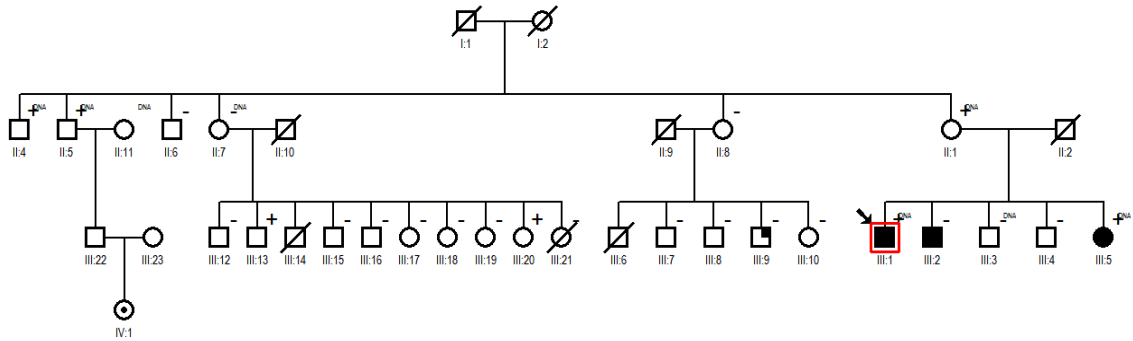
Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 2 con Ataxia (F2AT)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cuatro generaciones con 35 individuos entre los cuales 3 se encontraron afectados, y dos dudosos (sin fenotipo confirmado). Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual, no se encuentran individuos afectados en todas las

generaciones, los padres de los individuos afectados no expresan el fenotipo y los miembros afectados de la familia son de género femenino y masculino. Figura 15.

Figura 15. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

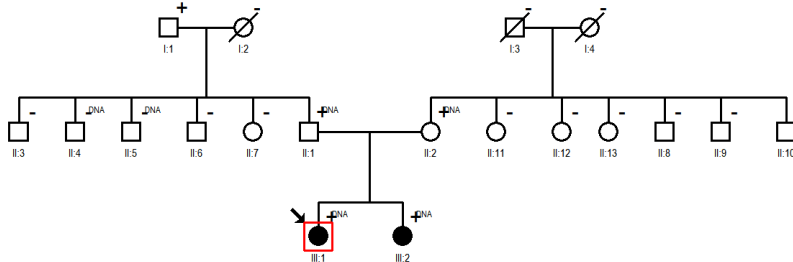


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

○ Familia 3 con Ataxia (F3AT) (F3AT)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de tres generaciones con 19 individuos entre los cuales 2 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual, no se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, los padres de los individuos afectados no expresan el fenotipo, en este caso los dos miembros afectados de la familia son de género femenino. Figura 16.

Figura 16. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

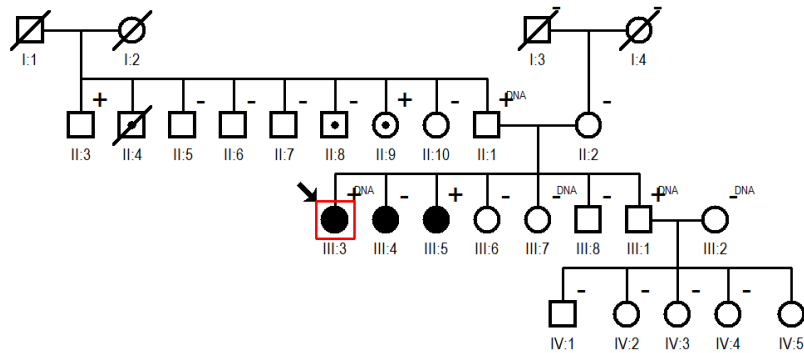


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 4 con Ataxia (F4AT)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cuatro generaciones con 27 individuos entre los cuales 3 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual, no se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, los padres de los individuos afectados no expresan el fenotipo, en este caso los dos miembros afectados de la familia son de género femenino. Figura 17.

Figura 17. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

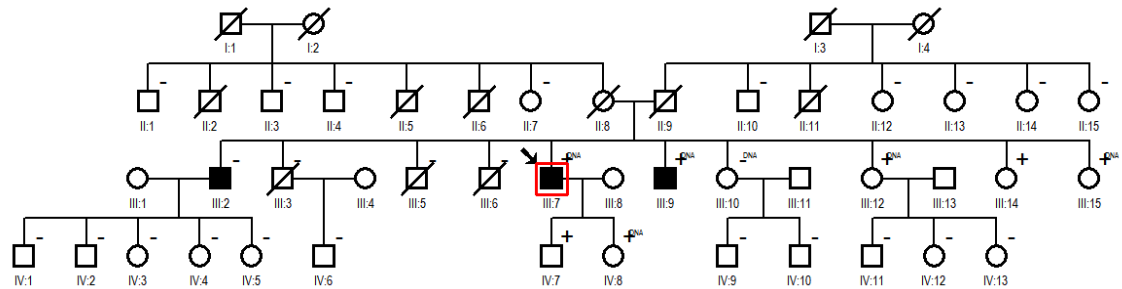


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 5 con Ataxia (F5AT)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cuatro generaciones con 47 individuos entre los cuales 3 se encontraron afectados. Se observó una transmisión que sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual, no se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, los padres de los individuos afectados no expresan el fenotipo, en este caso los dos miembros afectados de la familia son de género masculino. Figura 18.

Figura 18. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).



Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

Las ataxias son un grupo de enfermedades neurológicas raras con una alta heterogeneidad genética. En cuanto a su patrón de herencia se encuentran formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al X y mitocondriales. En las familias estudiadas se observa un patrón de herencia autosómico recesivo.

- Colección de muestras biológicas

Se procesaron alrededor de 90 muestras correspondientes a individuos sanos y afectados de las familias con Ataxia y sus duplicados.

- Secuenciación directa del gen FTL

Se secuenciaron todos los exones e intrones del gen FTL (*ferritin light chain*) que codifica la cadena corta de la proteína ferritina, en la cual, se han encontrado variantes asociadas al fenotipo Neuroferritinopatía (OMIM:134790). La secuenciación se llevó a cabo mediante el método Sanger en tres individuos de la Familia 1 con Ataxia (F1AT), para la cual, se sospecha una posible Neuroferritinopatía. Tabla 49.

Tabla 49. Trio seleccionado para análisis de secuencia directa del gen FTL.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso índice	III:1 (44)	Afectado
	Hermano	III:2 (46)	Afectado
	Hermana	III:3 (45)	Afectado

○ Estandarización y amplificación del gen FTL

Se estandarizaron las condiciones óptimas para la amplificación de cada uno de los exones del gen FTL. Tabla 50 y se amplificaron en los tres miembros de la Familia 1 con Ataxia (F1AT), siguiendo el protocolo de la tabla 51.

Tabla 50. Condiciones óptimas de amplificación de los exones del gen FTL.

Gen FTL	Primers	Tm (°C)	GC%	Tamaño	Amplificación
Promotor + 5UTR + Exon1	F: AACCCCCACCCCTGTAAT	60.29	52.63	947pb	1,5 mM MgCl ₂ 62,8 °C
	R: GCAGCTGGAGGAAATTAGGG	61.08	55.00		
Intron1+ Exon2 + Intron2 + Exon3	F: TGCAGGCCTCCTACACCTAC	60.28	60.00	900 pb	1,5 mM MgCl ₂ 62,8 °C
	R: GAAGGAAATTTGCCCAAAGG	60.77	45.00		
Intron3 + Exon4	F: AGGCCCTTTGGATCTTCAT	59.90	45.00	592 pb	1,5 mM MgCl ₂ 52,3 °C
	R: CAACCCAGCCAGAAGCTTTA	60.38	50.00		
3UTR	F: AACCAAGCCTTGGACCAAATG	59.97	45.00	611 pb	1,5 mM MgCl ₂ 61,8 °C
	R: GCAACTTCCGTGAGGCAGA	62.54	57.89		

Tabla 51. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen FTL en los miembros de la familia 1 con Ataxia.

Fase de la Reacción	Temperatura	Tiempo	# Ciclos
Desnaturalización inicial	94 °C	5 minutos	30
Desnaturalización	94 °C	30 segundos	
Alineamiento	Específica para cada marcador (Tabla17)	1 minuto	
Extensión	72 °C	1 minuto	
Extensión final	72 °C	10 minutos	

- Secuenciación del gen FTL

La calidad de los cromatogramas fue óptima en la mayoría de las secuencias. Las secuencias en las cuales se observaron inconsistencias fueron enviadas nuevamente a la empresa Macrogen para su resecuenciamiento y fueron reanalizadas.

- Identificación de variantes en el gen FTL

No se observaron mutaciones en ninguna de las secuencias de los individuos de la Familia 1 con Ataxia (F1AT). Figuras 19 - 20.

Figura 19. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del promotor y el exón 1 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Aliview versión 1.18.

Promotor + Exon1

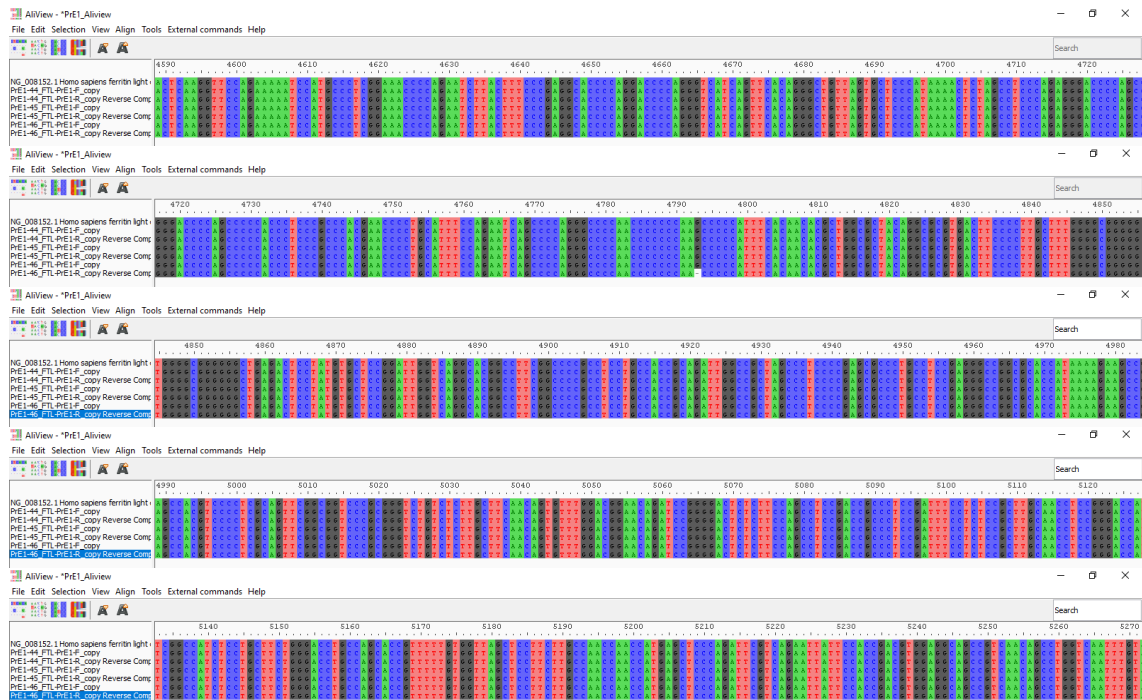


Figura 20. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 1 al exón 3 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Aliview versión 1.18.

Intron1 + Exon2 + Intron2 + Exon3

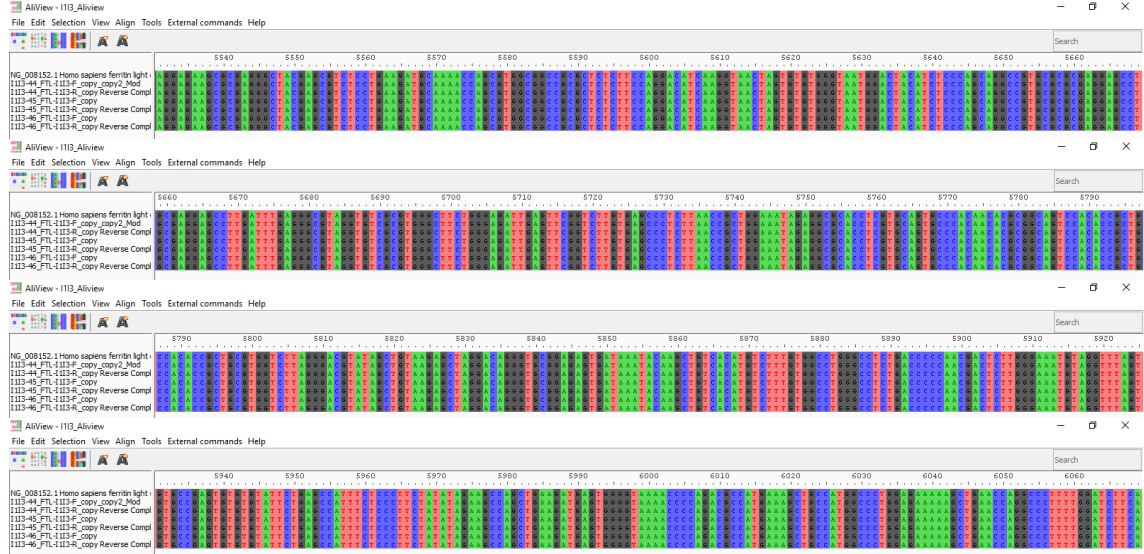


Figura 21. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 3 y el exón 4 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Aliview versión 1.18.

Intron3 + Exon4

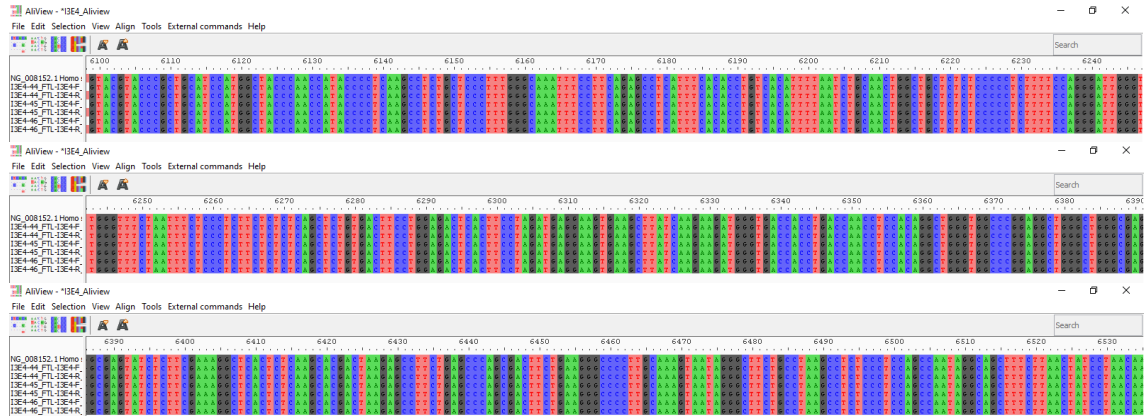
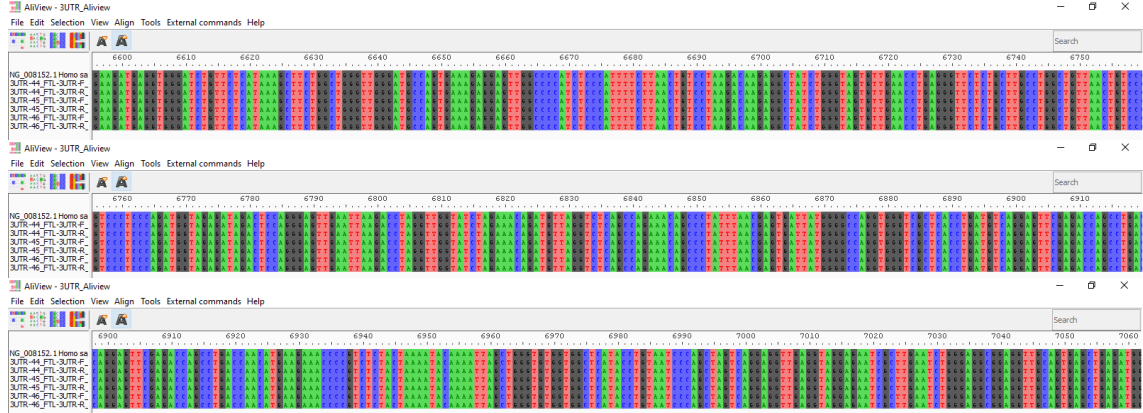


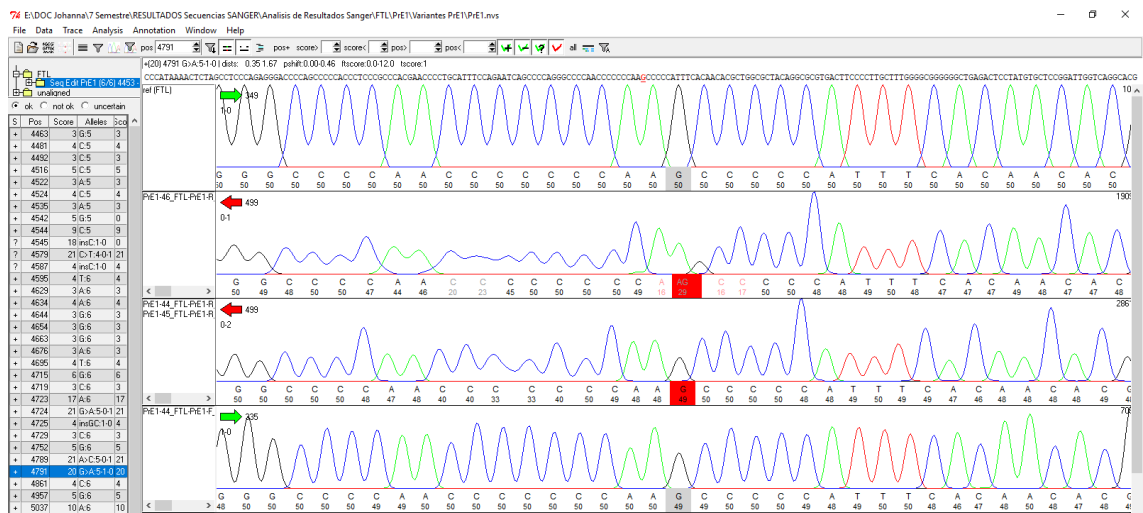
Figura 22. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias del intrón 1 al exón 3 del gen FTL en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con el programa Aliview versión 1.18.

3UTR



Con el programa novoSNP, se reanalizó la presencia de una posible delección del nucleótido G en la posición 4791 de la secuencia Reverse en el individuo 46 identificada inicialmente con el programa Aliview. En el electroferograma se observa la presencia del nucleótido G en esta posición, por lo cual, la posible delección encontrada con el programa Aliview se debe a un error del programa en el reconocimiento de esta base, Figura 23.

Figura 23. Resultados obtenidos del análisis de las secuencias en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) (F1AT) con el programa novoSNP versión 3.0.1.



No se encuentran variantes en las secuencias analizadas del gen FTL en ninguno de los individuos de la Familia 1 con Ataxia (F1AT), por lo cual, se descarta la hipótesis de que el fenotipo pueda estar relacionado con mutaciones en este gen.

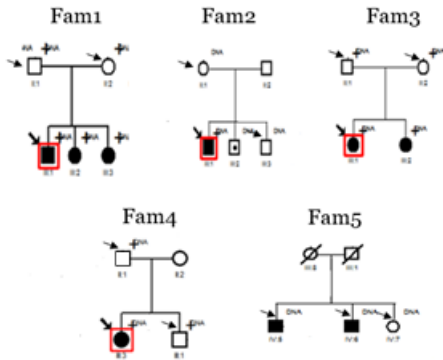
- Análisis de exoma

Para la búsqueda de variantes genéticas relacionadas en las familias con Ataxia se realizó un análisis de exoma en tríos familiares, en algunas de las familias fue posible evaluar más de un hijo afectado, en caso de no contar con el trío completo se evaluó otro familiar en primer grado, Tabla 52.

Tabla 52. Individuos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Ataxia.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Padre	F1II:1 (64)	Sano
	Madre	F1II:2 (65)	Sano
	Hijo	F1III:1 (44)	Afectado
	Hija	F1III:2 (45)	Afectado
	Hija	F1III:3 (46)	Afectado
Fam2	Madre	F2II:1 (128)	Sano
	Hijo	F2III:1 (120)	Afectado
	Hermano	F2III:3 (133)	Sano
	Hermana	F2III:5 (131)	Afectado
Fam3	Padre	F3II:1 (51)	Sano
	Madre	F3II:2 (50)	Sano
	Hija	F3IV:1 (49)	Afectado
	Hija	F3IV:2 (48)	Afectado
Fam4	Padre	F4II:11 (378)	Afectado
	Hijo	F4III:21 (125)	Sano
	Hermano	F4III:1 (132)	Afectado
Fam5	Hijo	F5III:13 (148)	Afectado
	Hermano	F5III:9 (214)	Afectado
	Hermano	F5III:10 (213)	Sano

Figura 24. Tríos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Ataxia.



- Calidad de las secuencias

En general se observaron resultados óptimos en el proceso de secuenciación según los resultados obtenidos a partir de los criterios evaluados por la empresa Macrogen: Número total de bases secuenciadas, número total de lecturas (reads). contenido Citocina/Guanina, contenido Adenina/Timina, Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20, proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30. Tabla 53. La interpretación de los puntajes de calidad Phred se presentan en el Anexo 2. Adicionalmente se evaluaron los siguientes parámetros con la herramienta fastqc v0.11.5: calidad de la secuencia por base nucleotídica, calidad por celda del secuenciador, valores de calidad por secuencia (Phred score), contenido AC/GT Adenina-Citocina/Guanina-Timina), contenido CG (Citocina/Guanina), contenido de N (posiciones en los cuales no fue posible asignar con suficiente confianza la base nucleotídica), distribución de la longitud de la secuencia, niveles de duplicación, secuencias sobrerrepresentadas, contenido de adaptadores y contenido de K-meros (todas las subsecuencias posibles (de longitud $k=7$) identificadas en una lectura obtenida a través de NGS. Las secuencias de las familias con Ataxia cumplieron con los criterios de calidad evaluados. (Datos no mostrados).

Tabla 53. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Ataxia.

	ID	# pares de bases	#Total lecturas	% CG	% AT	% Q20	% Q30
Fam1	F1II:1 (64)	9,363,202,374	92,704,974	50.12	49.88	96.84	93.17
	F1II:2 (65)	7,448,553,858	73,748,058	49.91	50.09	96.83	93.13
	F1III:1 (44)	8,070,615,282	79,907,082	49.59	50.41	96.84	93.18
	F1III:2 (45)	8,094,773,472	80,146,272	51.884	48.12	98.393	95.324
	F1III:3 (46)	6,873,674,382	68,056,182	51.682	48.32	98.573	95.795
Fam2	F2II:1 (128)	7,047,203,492	69,774,292	49.86	50.14	96.84	93.2
	F2II:1 (120)	7,498,092,136	74,238,536	49.78	50.22	96.86	93.16
	F2III:3 (133)	6,985,164,646	69,160,046	49.78	50.22	96.84	93.12
	F2III:3 (131)	7,702,076,584	76,258,184	51.79	48.21	98.71	96.05
Fam3	F3II:1 (51)	6,866,346,024	67,983,624	50.25	49.75	96.86	93.22
	F3II:2 (50)	6,869,482,882	68,014,682	49.75	50.25	96.8	93.1
	F3IV:1 (49)	6,155,431,668	60,944,868	49.95	50.05	96.86	93.2
	F3IV:2 (48)	9,888,077,356	97,901,756	51.813	48.19	98.383	95.317
Fam4	F4II:11 (378)	6,982,363,310	69,132,310	51.33	48.67	97.82	93.55
	F4III:21 (125)	6,147,105,430	60,862,430	49.47	50.53	96.64	92.65
	F4III:1 (132)	6,121,657,268	60,610,468	49.98	50.02	96.85	93.15
Fam5	F5III:13 (148)	6,305,016,708	62,425,908	49.66	50.34	97.96	94.95
	F5III:9 (214)	7,323,282,144	72,507,744	49.88	50.12	97.95	94.91
	F5III:10 (213)	6,656,378,942	65,904,742	49.91	50.09	97.97	94.98

ID: Nombre de la muestra. **#pb x lectura:** Número total de bases. **#Total lecturas:** Número total de lecturas (reads). **%CG:** Contenido Citocina/Guanina. **%AT:** Contenido Adenina/Timina. **%Q20:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20. **%Q30:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30.

- Identificación de variantes genéticas

Por individuo se identificaron en promedio un total de 54.000 variantes. Resultados que están de acuerdo con lo reportado en la literatura. Después de aplicar los filtros antes mencionados para el filtrado de las variantes se obtuvo en promedio 25.000 variantes tipo SNPs (Polimorfismos de un solo nucleótido) y 2500 variantes tipo INDELS (Inserción/Delección) Tabla 54.

Tabla 54. Numero de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las Familias con Ataxia.

Familia	ID	# Variantes (variant calling)			# Variantes (Hard Filtering)		# Var x Familia		
		TOTAL	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	
Fam1	F1II:1 (64)	78223	51029	47085	3934	41543	3192	62451	5797
	F1II:2 (65)		51314	47335	3971	42339	3230		
	F1III:1 (44)		50633	46755	3872	40745	3104		
	F1II:2 (45)		55133	50466	4655	42392	3639		
	F1II:3 (46)		54582	49995	4579	42392	3478		
Fam2	F2III:1 (120)	83397	50496	46515	3974	40748	3165	61254	4805
	F2II:1 (128)		52096	48122	3965	41465	3062		
	F2III:3 (133)		50697	46786	3904	46786	3074		
	F2III:5 (131)		50385	46983	3922	43527	3094		
Fam3	F3IV:1 (48)	78737	57411	52439	4957	46187	4011	62702	5582
	F3IV:1 (49)		51987	48097	3885	40798	2964		
	F3II:1 (51)		52585	48561	4012	42172	3149		
	F3II:2 (50)		51471	47528	3932	41139	3062		
Fam4	F4III:21 (125)	86597	55085	50963	4107	43047	3140	68596	5022
	F4II:11 (378)		50024	46415	3605	38787	2732		
	F4III:1 (132)		51458	47538	3910	40468	2976		
Fam5	F5III:13 (148)	67460	50199	46328	3865	39842	2989	54025	4426
	F5III:9 (214)		50554	46614	3935	40776	3142		
	F5III:10 (213)		50777	46873	3897	40539	3092		

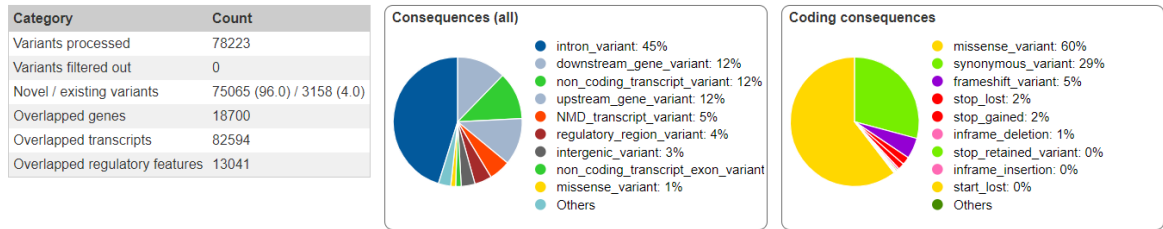
Variantes (variant calling): Número de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes (Variant calling – Haplotype calling). # **Variantes (Hard filtering)**. Número de variantes identificadas después del proceso de filtrado. # **Var x Familia**: Numero de variantes identificadas en cada familia. **SNPs**: Polimorfismos de un solo nucleótido. **INDELS**: Variantes tipo Inserción/Delección.

○ Anotación de Variantes

▪ Familia 1 con Ataxia (F1AT)

De las 78223 variantes identificadas en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) (F1AT) antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 76% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como sinónimas, el 60% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 25.

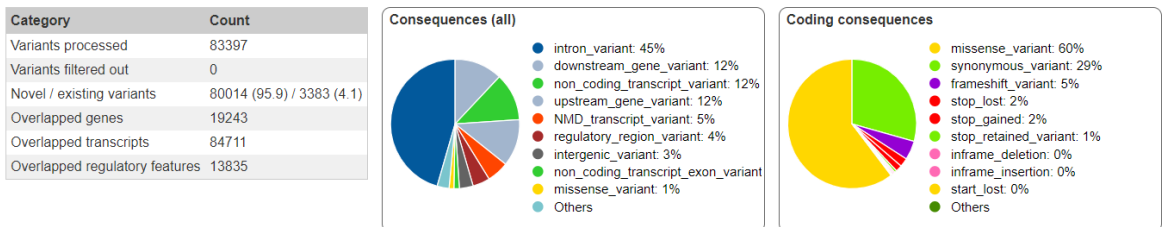
Figura 25. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Ataxia (F1AT) con la herramienta VEP.



▪ Familia 2 con Ataxia (F2AT)

De las 83397 variantes identificadas en la Familia 2 antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, el 29% se clasificaron como sinónimas, el 60% corresponden a variantes de cambio de sentido, el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura y el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 26.

Figura 26. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Ataxia (F2AT) con la herramienta VEP.

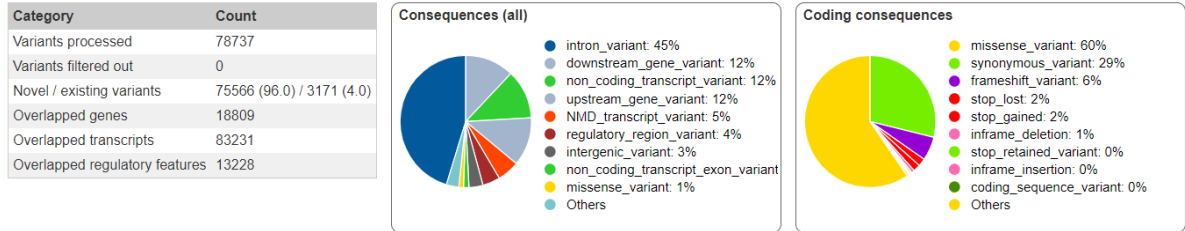


▪ Familia 3 con Ataxia (F3AT)

De las 78737 variantes identificadas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT) (F3AT) antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como sinónimas, de estas, el 6% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 6%

a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 27.

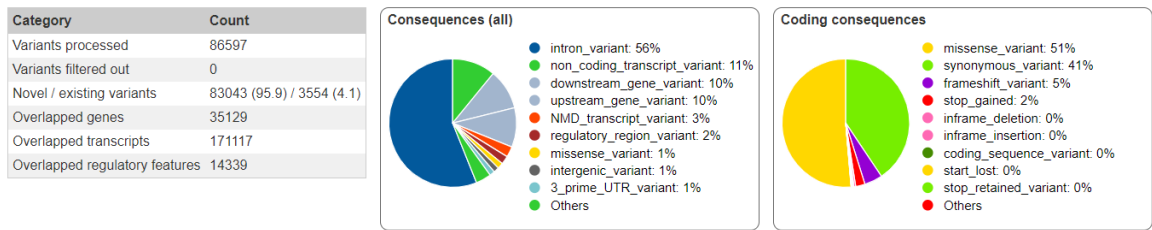
Figura 27. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT) con la herramienta VEP.



▪ Familia 4 con Ataxia (F4AT)

De las 86597 variantes identificadas en la Familia 4 antes de realizar los filtros, el 56% se ubicaron en regiones intrónicas, 13% corriente arriba y 10% corriente abajo de las regiones génicas. El 44% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, el 41% se clasificaron como sinónimas, de estas, el 51% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 28.

Figura 28. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 4 con Ataxia (F4AT) con la herramienta VEP.

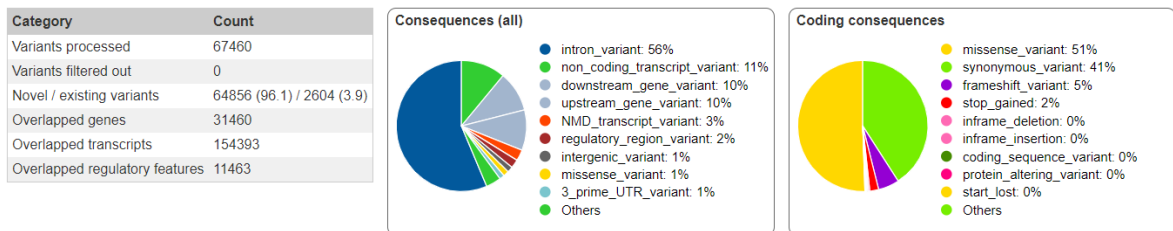


▪ Familia 5 con Ataxia (F5AT)

De las 67460 variantes identificadas en la Familia 5 antes de realizar los filtros, el 56% se ubicaron en regiones intrónicas, 11% corriente arriba y 10% corriente abajo

de las regiones génicas. El 44% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 41% se clasificaron como sinónimas, el 51% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 1 % a variantes de cambio en el marco de lectura el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 29.

Figura 29. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 5 con Ataxia (F5AT) con la herramienta VEP.



Cerca del 50% de las variantes identificadas corresponden a variantes no sinónimas. Estas variantes son importantes porque tienen un efecto mucho mayor en un individuo que una mutación sinónima, en las cuales, el cambio de nucleótido específico en la cadena de DNA no modifica la secuencia de la proteína codificada. Por su parte las mutaciones no sinónimas, ya sea, por inserción, delección o cambio de un nucleótido en la secuencia de DNA podrían causar cambios en cuanto a estructura y función de la proteína que podrían estar directamente relacionadas con el fenotipo.

- **Caracterización de variantes**

- Variantes identificadas asociadas a Ataxia

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de Ataxia según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Para este análisis se consideraron solo las variantes no sinónimas. Estas variantes, aunque han sido asociadas específicamente a Ataxia no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los

siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante), 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas. Los resultados de este análisis se encuentran en el Anexo 7.

Anexo 7. Variantes identificadas asociadas a Ataxia.

- **Priorización de variantes**

La priorización de las variantes se realizó teniendo en cuenta diferentes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas ($DP > 30$). 2. Panel de genes candidatos para la enfermedad de Ataxia. Este panel se diseñó a partir de la información contenida en el panel diseñado por la Universidad de Chicago, el cual, contiene una lista de 484 genes que han sido asociados a diferentes formas de Ataxia (Ataxias autosómicas dominantes, Ataxias autosómicas recesivas y Ataxias ligadas al X), <https://dnatesting.uchicago.edu/tests/ataxia-exome-panel>. Anexo 8.

Anexo 8. Panel genes Ataxia.

3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico recesivo. 5. Frecuencia alélica de la variante (rara $MAF < 0.05$) 6. valores de conservación evolutiva y patogenicidad. Se seleccionaron las variantes candidatas según los criterios de priorización. Se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un $MAF > 0.05$ que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhen2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en el individuo

afectado y estuviera ausente en los individuos sanos, siguiendo el patrón de herencia. Los resultados de este análisis se encuentran en el Anexo 9.

Anexo 9. Variantes identificadas con los criterios de priorización en las Familias con Ataxia.

Estas variantes, aunque han sido asociadas específicamente a diferentes tipos de Ataxia, no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con los criterios establecidos.

- Análisis de variantes no presentes en el Panel

Dado que no se identificaron variantes candidatas en los genes que se encontraban dentro del panel, se decidió ampliar la búsqueda a variantes en genes que no se encontraron presentes en el panel, con el fin de identificar variantes no reportadas previamente. Para este análisis se consideraron las variantes con un $MAF < 0.05$.

- Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Solo la variante rs61731938 localizada en el gen GRIP2 presenta una frecuencia alélica menor a 0.05. En este análisis esta variante se clasifica como desconocida y provee poca información sobre la variante en relación a su frecuencia alélica, conservación evolutiva y efecto patogénico. En las tablas 55-58 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 1 con Ataxia (F1AT). En una búsqueda posterior de esta variante en la base de datos dbSNP (*Short Genetic Variations*) del NCBI se establece que corresponde a una variante sinónima c.2514G>A, p.Thr838. Adicionalmente, la herramienta VEP clasifica esta variante como *NMD_transcript_variant*, una variante ubicada en un transcrito que es blanco de Degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras (NMD: *Nonsense Mediated Decay*).

Tabla 55. Descripción de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II:1 64	F1II:2 65
chr3	14547182	14547182	G	A	exonic	GRIP2	Unknown	UNKNOWN	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	119947985	119947985	G	C	exonic	SYNPO2	non syn	exon3 c.G461C p.G154A	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr7	150557578	150557578	G	A	exonic	AOC1	non syn	exon4 c.G1903A p.V635M	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	61414011	61414011	G	T	exonic	SLC16A9	non syn	exon5 c.C773A p.T258K	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	102295836	102295836	C	G	exonic	HIF1AN	Non syn	exon1 c.C121G p.P41A	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	49067109	49067109	G	-	exonic	SPAG9	stopgain	exon17 c.2271delC p.Y757X	.	.	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 56. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II:1 64	F1II:2 65
chr3	G	A	GRIP2	rs61731938	0.025	0.05	0.0568	0.0514	0.044	0.0449	0.0381	0.0456	0.0465	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	G	C	SYNPO2	rs12645298	0.26	0.39	0.2782	0.4077	0.21	0.2863	0.3954	0.2306	0.3663	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr7	G	A	AOC1	rs11771771	0.062	0.091	0.0950	0.0636	0.084	0.0952	0.0682	0.0872	0.0683	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	G	T	SLC16A9	rs2242206	0.34	0.38	0.3348	0.4723	0.21	0.3447	0.4641	0.2819	0.4222	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	C	G	HIF1AN	rs2295778	0.18	0.21	0.2539	0.2115	0.19	0.2452	0.2067	0.1994	0.1974	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	G	-	SPAG9	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 57. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II:1 64	F1II:2 65
chr3	G	A	GRIP2	rs61731938	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	G	C	SYNPO2	rs12645298	1.000	0.615	1.33	0.817	-0.304	0.879	0.000	8.331	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr7	G	A	AOC1	rs11771771	0.150	0.447	2.35	-0.167	-0.722	0.000	0.001	3.618	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	G	T	SLC16A9	rs2242206	0.955	0.706	2.0	1.182	0.994	0.001	0.004	3.343	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr10	C	G	HIF1AN	rs2295778	1.0	0.442	4.13	3.085	0.935	1.000	0.861	15.762	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	G	-	SPAG9	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región

conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS**: Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 58. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr: Cromosoma. **Gen**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 Score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II 64
chr3	GRIP2	rs61731938	1/1	1/1	1/1	0/1
chr4	SYNPO2	rs12645298	T	P	B	N	P	L	T	N	0.024	T	T	.	0.002	0.657	N	1/1	1/1	1/1	0/1
chr7	AOC1	rs11771771	T	B	B	.	P	.	T	N	0.043	T	T	.	1.281	0.912	N	1/1	1/1	1/1	0/1
chr10	SLC16A9	rs2242206	T	B	B	N	P	N	T	N	0.063	T	T	.	0.007	0.208	N	1/1	1/1	1/1	0/1
chr10	HIF1AN	rs2295778	T	B	B	D	P	L	T	N	0.145	T	T	.	12.15	0.784	D	1/1	1/1	1/1	0/1
chr17	SPAG9	1/1	1/1	1/1	0/1

(D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster**: Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3**: Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP**: Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD**: Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

▪ Familia 2 con Ataxia (F2AT)

En este análisis se identificaron solo dos variantes que según sus genotipos se ajustaron al patrón de herencia propuesto para la familia (autosómico recesivo). De estas solo una, GBP6:c.C443T:p.T148I, presenta una frecuencia menor a 0.05 y se considera Benigna o Tolerante según la mayoría de los predictores de patogenicidad. La variante SLCO1B1: c.T521C: p.V174A, aunque presenta una MAF >0.05 se considera como deletérea para los predictores de patogenicidad consultados. En las Tablas 59-62 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Tabla 59. Descripción de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr1	89846152	89846152	C	T	exonic	GBP6	non syn	exon4 c.C443T p.T148I	.	.	1/1	1/1	0/1	0/1
chr12	21331549	21331549	T	C	exonic	SLCO1B1	non syn	exon6 c.T521C p.V174A	drug response drug response drug response drug response Benign other drug response	rosuvastatin response - Other pravastatin response - Metabolism/PK simvastatin response - Toxicity/ADR hmg coa reductase inhibitors response - Toxicity/ADR cerivastatin response - Toxicity/ADR Rotor syndrome not provided hmg coa reductase inhibitors response - Toxicity/ADR Metabolism/PK	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 60. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3: 133	F2II:1 128
chr1	C	T	GBP6	rs4582772	0.04	0.091	0.0657	0.0679	0.079	0.0690	0.0750	0.0617	0.0835	1/1	1/1	0/1	0/1
chr12	T	C	SLCO1B1	rs4149056	0.088	0.13	0.1294	0.1065	0.11	0.1326	0.1118	0.1354	0.1100	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 61. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3: 133	F2II:1 128
chr1	C	T	GBP6	rs4582772	0.067	0.185	-0.32	-0.875	-0.703	0.000	0.003	8.611	1/1	1/1	0/1	0/1
chr12	T	C	SLCO1B1	rs4149056	0.196	0.133	3.62	7.580	0.915	1.000	0.046	12.676	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 62. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133
chr1	GBP6	rs4582772	T	B	B	N	P	L	T	D	0.017	T	T	.	2.335	0.539	N	1/1	1/1	0/1
chr12	SLCO1B1	rs4149056	D	D	D	N	P	M	T	D	0.192	T	T	.	22.9	0.983	D	1/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

- Familia 3 con Ataxia (F3AT)

En la Familia 3 con Ataxia se identificaron siete variantes que se ajustaron al patrón de herencia propuesto para la familia (autosómico recesivo) con una frecuencia alélica menor a 0.05: CHMP4C:c.G172C:p.G58R, MOGS:c.G184A:p.V62M, ETAA1:c.G1315A:p.G439R, VPS13B:c.G11146A:p.A3716T, TRPC6:c.C1211T:p.A404V, LETM1:c.G344A:p.R115H, y GPATCH8:c.G2591A:p.R864H, De estas solo dos, VPS13B:c.G11146A:p.A3716T y CHMP4C:c.G172C:p.G58R se consideran como deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y Polyphen2 y presentan un valor de CADD mayor a 14. En las Tablas 63-65 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Tabla 63. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr8	100874030	100874030	G	A	exonic	VPS13B	non syn	exon58 c.G11146A p.A3716T	other Uncertain significance	not specified Cohen syndrome	1/1	1/1	0/1	0/1
chr8	82645033	82645033	G	C	exonic	CHMP4C	non syn	exon1 c.G172C p.G58R	.	.	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	42476854	42476854	C	T	exonic	GPATCH8	non syn	exon8 c.G2591A p.R864H	.	.	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	74692191	74692191	C	T	exonic	MOGS	non syn	exon1 c.G184A p.V62M	Benign Likely benign	not specified Congenital disorder of glycosylation	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	1843324	1843324	C	T	exonic	LETM1	non syn	exon3 c.G344A p.R115H	.	.	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	67631129	67631129	G	A	exonic	ETAA1	non syn	exon5 c.G1315A p.G439R	.	.	1/1	1/1	0/1	0/1
chr11	101359750	101359750	G	A	exonic	TRPC6	non syn	exon4 c.C1211T p.A404V	Benign Benign	not specified Focal segmental glomerulosclerosis	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 64. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr8	G	A	VPS13B	rs142476821	0.0016	0.0029	0.0041	0.0024	0.0038	0.0024	0.0014	0.0030	0	1/1	1/1	0/1	0/1
chr8	G	C	CHMP4C	rs199524691	.	.	0.0001	0.0008	.	0.0001	0.0006	3.229e-05	0	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	C	T	GPATCH8	rs149956556	0.005	0.035	0.0032	0.0319	0.0008	0.0042	0.0295	0.0017	0.0346	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	C	T	MOGS	rs79181168	0.017	0.027	0.0564	0.0838	0.042	0.0389	0.0259	0.0379	0.0298	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	C	T	LETM1	rs116753949	0.02	0.037	0.0437	0.0270	0.048	0.0433	0.0274	0.0361	0.0322	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	G	A	ETAA1	rs35777125	0.034	0.035	0.0722	0.0372	0.074	0.0726	0.0417	0.0656	0.0644	1/1	1/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TRPC6	rs36111323	0.064	0.076	0.0986	0.0526	0.088	0.0962	0.0552	0.0824	0.0740	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 65. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way Mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr8	G	A	VPS13B	rs142476821	1.0	0.615	5.66	9.197	1.036	1.000	0.997	19.740	1/1	1/1	0/1	0/1
chr8	G	C	CHMP4C	rs199524691	1.0	0.685	5.32	9.252	0.953	1.000	0.810	18.177	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	C	T	GPATCH8	rs149956556	0.850	0.707	3.18	4.085	0.935	0.997	0.998	10.300	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	C	T	MOGS	rs79181168	1.000	0.767	-0.873	0.286	-0.716	0.684	0.821	6.992	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	C	T	LETM1	rs116753949	0.998	0.707	2.04	0.339	0.935	0.000	0.002	3.648	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	G	A	ETAA1	rs35777125	0.991	0.732	-1.05	-0.255	-0.172	0.000	0.522	2.951	1/1	1/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TRPC6	rs36111323	0.274	0.554	3.92	4.842	-0.245	1.000	0.985	12.471	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 66. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M- CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr8	VPS13B	rs142476821	D	D	D	D	D	L	T	D	0.818	T	T	D	34	0.999	D	1/1	1/1	0/1	0/1
chr8	CHMP4C	rs199524691	D	D	D	D	D	M	T	D	0.91	T	T	D	34	0.999	D	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	GPATCH8	rs149956556	.	B	B	N	D	N	T	.	0.166	T	T	.	22.5	0.995	D	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	MOGS	rs79181168	T	B	B	N	D	L	T	N	0.04	T	T	.	2.719	0.910	D	1/1	1/1	0/1	0/1
chr4	LETM1	rs116753949	T	B	B	N	N	N	.	N	0.062	T	T	.	11.17	0.920	N	1/1	1/1	0/1	0/1
chr2	ETAA1	rs35777125	T	B	B	N	N	N	T	N	0.007	T	T	.	0.037	0.242	N	1/1	1/1	0/1	0/1
chr11	TRPC6	rs36111323	T	D	D	N	P	L	T	N	0.221	T	T	.	19.09	0.970	D	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

▪ Familia 4 con Ataxia (F4AT)

En la Familia 3 con Ataxia se identificaron siete variantes que se ajustaron al patrón de herencia propuesto para la familia (autosómico recesivo) con una frecuencia alélica menor a 0.05: c.C3127G:p.R1043G, c.A3125G:p.Y1042C y

c.G3065A:p.R1022H en el gen ANKRD36B, c.T764G:p.V255G y c.A191G:p.Y64C en el gen ZNF717, c.G175T:p.D59Y en el gen HLA-DRB5, c.G1324Tp.G442C en el gen ANKK1, c.T1100Ap.V367E en el gen RELT, c.C1784Gp.T595Sen el gen KARS y c.G1216Ap.A406T en el gen PES1. De estas solo dos, ANKRD36B:c.A3125G:p.Y1042C y RELT: c.T1100Ap.V367E se consideran como deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y Polyphem2 y presentan un valor de CADD mayor a 14. En las Tablas 67-70 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Tabla 67. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVar isease	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr2	98128194	98128194	G	C	exonic	ANKRD36B	non syn	exon39 c.C3127G p.R1043G	.	.	1/1	0/1	0/1
chr2	98128196	98128196	T	C	exonic	ANKRD36B	non syn	exon39 c.A3125G p.Y1042C	.	.	1/1	0/1	0/1
chr2	98128256	98128256	C	T	exonic	ANKRD36B	non syn	exon39 c.G3065A p.R1022H	.	.	1/1	0/1	0/1
chr3	75788010	75788010	A	C	exonic	ZNF717	non syn	exon5 c.T764G p.V255G	.	.	1/1	0/1	1/1
chr3	75790513	75790513	T	C	exonic	ZNF717	non syn	exon4 c.A191G p.Y64C	.	.	1/1	0/1	1/1
chr6	32489877	32489877	C	A	exonic	HLA-DRB5	Non syn	exon2 c.G175T p.D59Y	.	.	1/1	0/1	1/1
chr11	113270015	113270015	G	T	exonic	ANKK1	non syn	exon8 c.G1324T p.G442C	.	.	1/1	0/1	0/2
chr11	73106185	73106185	T	A	exonic	RELT	non syn	exon10 c.T1100A p.V367E	.	.	1/1	0/1	0/0
chr16	75661803	75661803	G	C	exonic	KARS	non syn	exon14 c.C1784G p.T595S	Benign Benign	not specified Charcot-Marie-Tooth Intermediate	1/1	0/1	0/0
chr22	30975861	30975861	C	T	exonic	PES1	non syn	exon12 c.G1216A p.A406T	.	.	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 68. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr2	G	C	ANKRD36B	0	0	.	.	1/1	0/1	0/1
chr2	T	C	ANKRD36B	0	0	.	.	1/1	0/1	0/1
chr2	C	T	ANKRD36B	5.37e-05	5.129e-05	.	.	1/1	0/1	0/1
chr3	A	C	ZNF717	rs3009006	.	.	0	0	.	0.0032	0.0083	0	0	1/1	0/1	1/1
chr3	T	C	ZNF717	rs2918519	0.002	.	0	0	.	4.528e-05	0	0.0337	0.0230	1/1	0/1	1/1
chr6	C	A	HLA-DRB5	rs138849995	.	.	0.0121	0.0227	.	0.0241	0.0723	0.3281	0.6129	1/1	0/1	1/1
chr11	G	T	ANKK1	rs4938016	0.0054	0.0014	0.0023	0.0049	.	0.0021	0.0039	0.0053	0.0024	1/1	0/1	0/2
chr11	T	A	RELT	rs141011672	0.0092	0.0014	0.0028	0.0015	0.0092	0.0024	0.0018	0.0088	0.0024	1/1	0/1	0/0
chr16	G	C	KARS	rs6834	0.12	0.035	0.0657	0.0261	0.14	0.0578	0.0266	0.1254	0.0274	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 69. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr2	G	C	ANKRD36B	.	0.012	0.031	0.64	3.319	-0.299	1.000	0.011	6.247	1/1	0/1	0/1
chr2	T	C	ANKRD36B	.	0.012	0.031	1.54	1.347	0.523	0.998	0.040	3.736	1/1	0/1	0/1
chr2	C	T	ANKRD36B	.	0.012	0.042	-1.47	-0.877	-1.133	0.001	0.000	5.519	1/1	0/1	0/1
chr3	A	C	ZNF717	rs3009006	0.747	0.310	-2.56	-1.501	-3.778	0.000	0.000	3.294	1/1	0/1	1/1
chr3	T	C	ZNF717	rs2918519	0.517	0.830	-2.57	-3.902	-1.753	0.000	0.002	1.999	1/1	0/1	1/1
chr6	C	A	HLA-DRB5	rs138849995	0.747	0.083	-9.62	-4.106	-3.397	0.000	0.000	4.396	1/1	0/1	1/1
chr11	G	T	ANKK1	rs4938016	0.199	0.283	1.82	-0.236	-1.155	0.000	0.001	2.025	1/1	0/1	0/2
chr11	T	A	RELT	rs141011672	0.747	0.522	4.83	0.478	0.961	0.556	0.998	10.704	1/1	0/1	0/0
chr16	G	C	KARS	rs6834	0.747	0.878	5.82	6.417	1.048	1.000	0.755	15.609	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 70. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr2	ANKRD36B	.	.	B	B	.	.	M	.	.	0.193	.	.	.	0.268	0.223	D	1/1	0/1	0/1
chr2	ANKRD36B	.	.	D	P	.	.	M	.	.	0.539	.	.	.	1.961	0.455	N	1/1	0/1	0/1
chr2	ANKRD36B	.	.	P	B	.	.	N	.	.	0.436	.	.	.	2.507	0.687	N	1/1	0/1	0/1
chr3	ZNF717	rs3009006	T	B	B	.	P	N	T	N	0.296	T	T	T	0.005	0.840	N	1/1	0/1	1/1
chr3	ZNF717	rs2918519	T	B	B	.	P	.	T	N	0.162	T	T	T	0.009	0.621	N	1/1	0/1	1/1
chr6	HLA-DRB5	rs138849995	T	B	B	N	N	N	T	N	0.111	T	T	.	0.001	0.179	N	1/1	0/1	1/1
chr11	ANKK1	rs4938016	T	B	B	N	P	L	T	N	0.194	T	T	.	7.259	0.277	N	1/1	0/1	0/2
chr11	RELT	rs141011672	D	P	B	N	D	M	T	N	0.211	T	T	.	25.5	0.980	D	1/1	0/1	0/0
chr16	KARS	rs6834	T	B	B	D	P	N	T	N	0.103	T	T	.	23.3	0.979	D	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4III:2I:** Miembro de la familia afectado. **F4III:1I:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

- Familia 5 con Ataxia (F5AT)

En la Familia 5 con Ataxia se identificaron 14 variantes que se ajustaron al patrón de herencia propuesto para la familia (autosómico recesivo) con una frecuencia alélica menor a 0.05. De estas, siete, KCNQ4:c.G1013A:p.R338Q, SPATA6:c.G640A:p.E214K, ZNF41:c.C1810T:p.P604S, SDCBP2:c.G469A:p.G157R, SPIN2A:c.C710T:p.S237F, SHROOM4:c.G4101T:p.L1367F y NHSL2: c.C2494T:p.R832C, se consideran como deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y Polyphem2 y presentan un valor de CADD mayor a 14. En las Tablas 71-74 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Tabla 71. Variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr1	41285904	41285904	G	A	exonic	KCNQ4	non syn	exon7 c.G1013A p.R338Q	.	.	1/1	1/1	0/0
chr1	48865121	48865121	C	T	exonic	SPATA6	non syn	exon6 c.G640A p.E214K	.	.	1/1	1/1	0/0
chr1	36636854	36636854	G	A	exonic	MAP7D1	non syn	exon2 c.G329A p.R110Q	.	.	1/1	1/1	0/0
chr1	43675499	43675499	C	T	exonic	CFAP57	non syn	exon11 c.C1841T p.S614L	.	.	1/1	1/1	0/0
chr1	41976345	41976345	T	C	exonic	HIVEP3	non	exon8	.	.	1/1	1/1	0/0

							syn	c.A6995G p.E2332G												
chr1	42047208	42047208	C	G	exonic	HIVEP3	non syn	exon3 c.G3261C p.Q1087H	.	.			1/1	1/1	0/0					
chr20	1292989	1292989	C	T	exonic	SDCBP2	non syn	exon3 c.G469A p.G157R	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	47307101	47307101	G	A	exonic	ZNF41	non syn	exon4 c.C1810T p.P604S	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	57162321	57162321	G	A	exonic	SPIN2A	non syn	exon2 c.C710T p.S237F	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	48337468	48337468	C	T	exonic	FTSJ1	non syn	exon5 c.C325T p.P109S	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	50341377	50341377	C	A	exonic	SHROOM4	non syn	exon8 c.G4101T p.L1367F	Benign Benign	not specified not provided			1/1	1/1	0/0					
chrX	71359892	71359892	C	T	exonic	NHSL2	non syn	exon6 c.C2494T p.R832C	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	48682972	48682972	A	G	exonic	HDAC6	non syn	exon29 c.A3598G p.N1200D	.	.			1/1	1/1	0/0					
chrX	49142551	49142551	G	A	exonic	PPP1R3F	Non syn	exon4 c.G361A p.G121R	.	.			1/1	1/1	0/0					

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 72. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr1	G	A	KCNQ4	rs191761250	0.0006	0.0029	9.528e-05	0.0002	.	7.668e-05	9.139e-05	6.464e-05	0	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	SPATA6	rs77303590	0.007	0.0086	0.0145	0.0071	0.018	0.0153	0.0069	0.0140	0.0072	1/1	1/1	0/0
chr1	G	A	MAP7D1	rs112601844	0.012	0.017	0.0279	0.0116	0.029	0.0280	0.0142	0.0283	0.0131	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	CFAP57	rs41301054	0.017	0.055	0.0270	0.0225	0.028	0.0281	0.0233	0.0286	0.0263	1/1	1/1	0/0
chr1	T	C	HIVEP3	rs140839222	0.04	0.048	0.0748	0.0804	0.02	0.0422	0.0531	0.0232	0.0576	1/1	1/1	0/0
chr1	C	G	HIVEP3	rs17363472	0.049	0.12	0.0560	0.0888	0.043	0.0566	0.0927	0.0358	0.1062	1/1	1/1	0/0
chr20	C	T	SDCBP2	rs4814111	0.034	0.089	0.0686	0.1023	0.05	0.0721	0.1050	0.0649	0.1014	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	ZNF41	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	SPIN2A	1/1	1/1	0/0
chrX	C	T	FTSJ1	rs200713075	0.0005	0.0038	3.423e-05	0.0003	.	0.0002	0.0014	9.282e-05	0.0032	1/1	1/1	0/0
chrX	C	A	SHROOM4	rs28362302	0.0085	0.05	0.0111	0.0853	0.0023	0.0140	0.0823	0.0028	0.0440	1/1	1/1	0/0
chrX	C	T	NHSL2	rs149819079	0.015	0.11	0.0239	0.2128	0.0011	0.0297	0.1908	0.0052	0.1484	1/1	1/1	0/0
chrX	A	G	HDAC6	rs151130423	0.026	0.19	0.0255	0.2286	0.0016	0.0325	0.2123	0.0059	0.1648	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	PPP1R3F	rs186790332	0.031	0.22	0.0348	0.3492	0.0017	0.0418	0.2488	0.0069	0.1934	1/1	1/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 73. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr1	G	A	KCNQ4	rs191761250	0.983	0.450	5.44	10.003	0.953	1.000	0.997	16.741	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	SPATA6	rs77303590	0.159	0.428	5.68	3.671	0.935	1.000	1.000	18.785	1/1	1/1	0/0
chr1	G	A	MAP7D1	rs112601844	0.458	0.854	1.99	1.152	1.036	0.163	0.997	5.287	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	CFAP57	rs41301054	0.747	0.310	5.75	7.340	0.914	1.000	0.607	19.942	1/1	1/1	0/0
chr1	T	C	HIVEP3	rs140839222	0.318	0.372	1.34	0.607	0.144	0.023	0.005	4.119	1/1	1/1	0/0
chr1	C	G	HIVEP3	rs17363472	0.305	0.321	3.86	0.376	0.892	0.969	0.502	12.773	1/1	1/1	0/0
chr20	C	T	SDCBP2	rs4814111	0.747	0.372	4.7	7.844	0.852	1.000	0.989	17.433	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	ZNF41	.	0.747	.	3.69	4.120	0.884	1.000	0.996	12.580	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	SPIN2A	.	0.310	.	2.69	7.958	0.685	1.000	0.944	10.631	1/1	1/1	0/0
chrX	C	T	FTSJ1	rs200713075	0.747	.	3.83	1.336	0.833	0.997	0.993	7.828	1/1	1/1	0/0
chrX	C	A	SHROOM4	rs28362302	0.218	.	3.54	1.323	0.935	1.000	0.941	5.688	1/1	1/1	0/0
chrX	C	T	NHSL2	rs149819079	0.747	.	5.41	2.403	0.932	0.973	0.998	15.333	1/1	1/1	0/0
chrX	A	G	HDAC6	rs151130423	0.251	.	5.52	2.854	1.194	0.994	0.993	8.204	1/1	1/1	0/0
chrX	G	A	PPP1R3F	rs186790332	0.238	.	2.5	0.466	0.091	0.153	0.907	4.216	1/1	1/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 74. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas no presentes en el panel identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr1	KCNQ4	rs191761250	D	D	P	D	D	L	D	D	0.214	D	D	D	32	1.000	D	1/1	1/1	0/0
chr1	SPATA6	rs77303590	D	D	D	D	D	L	T	N	0.304	T	T	.	26.6	0.999	D	1/1	1/1	0/0
chr1	MAP7D1	rs112601844	T	B	B	N	N	N	T	N	0.078	T	T	.	22.5	0.996	N	1/1	1/1	0/0
chr1	CFAP57	rs41301054	D	P	B	D	D	M	T	D	0.425	T	T	.	28.1	0.999	D	1/1	1/1	0/0
chr1	HIVEP3	rs140839222	T	B	B	N	N	N	T	N	0.024	T	T	.	1.192	0.954	N	1/1	1/1	0/0
chr1	HIVEP3	rs17363472	T	P	B	N	P	M	T	N	0.1	T	T	.	0.318	0.204	N	1/1	1/1	0/0
chr20	SDCBP2	rs4814111	D	D	D	D	P	M	T	D	0.338	T	T	.	35	0.999	D	1/1	1/1	0/0
chrX	ZNF41	.	D	D	D	N	D	L	T	D	0.419	T	T	D	24.1	0.999	D	1/1	1/1	0/0
chrX	SPIN2A	.	D	D	D	N	D	M	T	D	0.78	T	T	T	25.8	0.998	D	1/1	1/1	0/0
chrX	FTSJ1	rs200713075	T	B	B	N	D	L	T	N	0.12	T	T	T	17.46	0.990	D	1/1	1/1	0/0
chrX	SHROOM4	rs28362302	D	D	D	N	D	M	T	D	0.357	T	T	.	24.7	0.996	D	1/1	1/1	0/0
chrX	NHSL2	rs149819079	D	D	D	D	P	L	T	D	0.733	T	T	.	34	0.999	D	1/1	1/1	0/0
chrX	HDAC6	rs151130423	D	B	B	N	P	M	T	D	0.141	T	T	.	23.7	0.995	D	1/1	1/1	0/0
chrX	PPP1R3F	rs186790332	T	B	B	N	P	N	T	N	0.169	T	T	.	0.096	0.108	N	1/1	1/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes > 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante).

M-CAP: Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). CADD: Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). DANN: Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). FathmmMKL: Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). F5III:13: Miembro de la familia afectado. F5III:9: Miembro de la familia afectado. F5III:10: Miembro de la familia no afectado.

- Análisis de variantes candidatas
 - Interpretación clínica de las variantes candidatas

La interpretación de clínica de las variantes genéticas se llevó a cabo teniendo en cuenta la guía propuesta por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP) actualizado en el 2015 (114). Anexo 4. En las tablas se encuentran los resultados obtenidos de las plataformas InterVar <http://wintervar.wglab.org/> y VarSoma <https://varsome.com/> para la clasificación de cada una de las variantes candidatas identificadas en las familias con Ataxia.

- Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Según los resultados de la plataforma *Varsome*, solo una de las variantes candidatas identificadas en la familia 1 Ataxia (F1AT) se clasifica como patogénica: la variante SPAG9:c.2271delC:p.Y757X se considera PM2 (Patogénica moderado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma (1000 Genomas, ExAC o gnomAD) y PP3 (Patogénica soportado) debido a que múltiples predictores de patogenicidad (DANN, GERP, dbNSFP, FATHMM, MetaLR, MetaSVM, Mutation Assessor, MutationTaster, PROVEAN, SIFT y/o LRT) predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. Las demás variantes se consideran benignas BA1 (Benigna solo) dado que se encuentran en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma (1000 genomas, ExAC, gnomAD), BS1 (Benigna fuerte) dado que la frecuencia alélica es mayor de lo esperado para el

trastorno, BP4 (Benigna moderado) debido a que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético o BP6 (Benigna soportado) debido a que fuentes confiables informan que la variante es benigna. Los resultados arrojados por la plataforma *Intervar* son consecuentes a los encontrados con la plataforma *Varsome*. Excepto para la variante AOC1:c.G1903A:p.V635M y SLC16A9:c.C773A:p.T258K que se consideran PM1 (Patogénica moderado) por estar ubicada en un punto caliente mutacional y/o dominio funcional crítico y bien establecido. Tabla 75.

Tabla 75. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Gene	Change	dbSNP	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II:1 64	F1II:2 65	Varsome	Intervar
chr3	GRIP2	UNKNOWN	rs61731938	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	-	BS1
chr4	SYNPO2	exon3:c.G461C:p.G154A	rs12645298	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB4, PB6	BA1, BS1, BP4
chr7	AOC1	exon4:c.G1903A:p.V635M	rs11771771	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB4	BA1, PM1
chr10	SLC16A9	exon5:c.C773A:p.T258K	rs2242206	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB4, PB6	BA1, PB4, PB6, PM1
chr10	HIF1AN	exon1:c.C121G:p.P41A	rs2295778	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB6	BA1, BS1
chr17	SPAG9	exon17:c.2271delC:p.Y757X		1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	PM2, PP3	-

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado, **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **VUS:** Variante de significado incierto. **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2:** Miembro de la familia afectado. **F1III:3:** Miembro de la familia afectado. **F1II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2:** Miembro de la familia no afectado.

- Familia 2 con Ataxia (F2AT)

En la Familia 2 con Ataxia (F2AT), según la plataforma *Varsome* las dos variantes candidatas identificadas se clasifican como benignas BA1 (Benigna solo), BP4 (Benigna moderado) y BP6 (Benigna soportado) dado que se encuentran en una frecuencia mayor a 0.05 en los proyectos de secuenciación del genoma o exoma, múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético y fuentes confiables informan que la variante es benigna. Según la plataforma *Intervar*, estas variantes se clasifican adicionalmente como PM1 (Patogénica moderado) por estar ubicada en un punto caliente mutacional y/o dominio funcional crítico y bien establecido. Tabla 76.

Tabla 76. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Gene	Change	dbSNP	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128	Varsome	Intervar
chr1	GBP6	exon4:c.C443T:p.T148I	rs4582772	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB4, PB6	BA1, BS1, PB4, PM1
chr12	SLCO1B1	exon6:c.T521C:p.V174A	rs4149056	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, PB4, PB6	BA1, BS1, BP1, PM1

Gen: Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado. **VUS:** Variante de significado incierto. **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

- Familia 3 con Ataxia (F3AT)

Según la plataforma *Varsome*, en la familia 3 con Ataxia (F3AT) solo una de las variantes candidatas se considera patogénica, la variante CHMP4C:c.G172C:p.G58R se considera PM2 (Patogénica moderado) y PP3 (Patogénica soportado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma y debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico. Adicionalmente, la variante GPATCH8:c.G2591A:p.R864H se considera como VUS (variante de significado incierto) dado que se desconoce el efecto de la alteración genética específica sobre la función del gen o no hay datos genéticos suficientes para confirmar definitivamente que la variante está asociada con el riesgo de desarrollar una enfermedad. Según la plataforma *Intervar*, la variante LETM1:c.G344A:p.R115H se clasifica como PM2 (Patogénica moderado) y la variante VPS13B:c.G11146A:p.A3716T se clasifica como PM1 (Patogénica moderado) por estar ubicada en un punto caliente mutacional y / o dominio funcional crítico y bien establecido y PP5 (Patogénica soportado) debido a que fuentes confiables informan que la variante es patogénica. Tabla 77.

Tabla 77. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Gene	Change	dbSNP	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50	Varsome	Intervar
chr8	VPS13B	exon58:c.G11146A:p.A3716T	rs142476821	1/1	1/1	0/1	0/1	BP1	BP1, BS1, PM1, PP5
chr8	CHMP4C	exon1:c.G172C:p.G58R	rs199524691	1/1	1/1	0/1	0/1	PM2, PP3	VUS
chr17	GPATCH8	exon8:c.G2591A:p.R864H	rs149956556	1/1	1/1	0/1	0/1	VUS	VUS
chr2	MOGS	exon1:c.G184A:p.V62M	rs79181168	1/1	1/1	0/1	0/1	BP4, BP6	BS1, PB4, BP6
chr4	LETM1	exon3:c.G344A:p.R115H	rs116753949	1/1	1/1	0/1	0/1	BP4	PM2
chr2	ETAA1	exon5:c.G1315A:p.G439R	rs35777125	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, BP4	BA1, BS1, BP4
chr11	TRPC6	exon4:c.C1211T:p.A404V	rs36111323	1/1	1/1	0/1	0/1	BA1, BP4, BP6	PM2

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado, **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **VUS:** Variante de significado incierto. **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

- Familia 4 con Ataxia (F4AT)

En la Familia 4 con Ataxia (F4AT), según la plataforma *Varsome*, tres variantes se clasifican como VUS (Variantes de significado incierto), c.C3127G:p.R1043G y c.A3125G:p.Y1042C en el gen ANKRD36B y c.T1100A:p.V367E en el gen RELT. Las demás variantes se clasifican como benignas BA1 (Benigna solo), BP4 (Benigna moderado) y BP6 (Benigna soportado). Según la plataforma *Intervar*, cuatro variantes, ZNF717:c.A191G:p.Y64C, HLA-DRB5:c.G175T:p.D59Y, ANKK1:c.G1324T:p.G442C y PES1:c.G1216A:p.A406T se clasifican como PM1 (Patogénica moderado) por estar ubicada en un punto caliente mutacional y / o dominio funcional crítico y bien establecido y tres variantes, c.C3127G:p.R1043G, c.A3125G:p.Y1042C y c.G3065A:p.R1022H en el gen ANKRD36B como PM2 (Patogénica moderado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma. Tabla 78.

Tabla 78. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Gene	Change	dbSNP	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132	Varsome	Intervar
chr2	ANKRD36B	exon39:c.C3127G:p.R1043G	.	1/1	0/1	0/1	VUS	PM2
chr2	ANKRD36B	exon39:c.A3125G:p.Y1042C	.	1/1	0/1	0/1	VUS	PM2
chr2	ANKRD36B	exon39:c.G3065A:p.R1022H	.	1/1	0/1	0/1	BP4	PM2
chr3	ZNF717	exon5:c.T764G:p.V255G	rs3009006	1/1	0/1	1/1	BP4	BP4
chr3	ZNF717	exon4:c.A191G:p.Y64C	rs2918519	1/1	0/1	1/1	BP4	BS1, PM1, BP4
chr6	HLA-DRB5	exon2:c.G175T:p.D59Y	rs138849995	1/1	0/1	1/1	BP4	BA1, BS1, PM1, BP4
chr11	ANKK1	exon8:c.G1324T:p.G442C	rs4938016	1/1	0/1	0/2	BP4	BA1, BS1, PM1, BP4
chr11	RELT	exon10:c.T1100A:p.V367E	rs141011672	1/1	0/1	0/0	VUS	VUS, BS1
chr16	KARS	exon14:c.C1784G:p.T595S	rs6834	1/1	0/1	0/0	BA1, BP6	BA1, BS1, BS2, BP6
chr22	PES1	exon12:c.G1216A:p.A406T	.	1/1	0/1	0/0	BA1, BP4, BP6	BA1, BS1, PM1

Gen: Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BS1:** Benigna fuerte. **BS2:** Benigna fuerte. **BPI:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportada. **BP6:** Benigna soportada. **BS1:** Benigna fuerte. **PM1:** Patogénica moderado, **PM2:** Patogénica moderado. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **VUS:** Variante de significado incierto. **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

▪ Familia 5 con Ataxia (F5AT)

Según la plataforma Varsome, en la familia en la familia 5 con Ataxia (F5AT), cuatro variantes candidatas se clasifican como PP3 (Patogénica soportado) debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico: KCNQ4:c.G1013A:p.R338Q, SPATA6:c.G640A:p.E214K, CFAP57:c.C1841T:p.S614L y SDCBP2:c.G469A:p.G157R, y tres se clasifican como PM2 (Patogénica moderado) por encontrarse ausente en controles o presentar una frecuencia extremadamente baja en proyectos de secuenciación del genoma o exoma: KCNQ4 :c.G1013A:p.R338Q, ZNF41:c.C1810T:p.P604S y SPIN2A:c.C710T:p.S237F y una variantes se clasifica como VUS (Variantes de significado incierto): SPATA6:c.G640A:p.E214K. Las demás variantes se clasifican como benignas BA1 (Benigna solo), BP4 (Benigna moderado) y BP6 (Benigna soportado). Los resultados de la plataforma Intervar son similares excepto para las variantes FTSJ1:c.C325T:p.P109S, SHROOM4:c.G4101T:p.L1367F y HDAC6:c.A3598G:p.N1200D que se clasifican como PM1 (Patogénica moderado) por estar ubicada en un punto caliente mutacional y / o dominio funcional crítico y bien establecido. Tabla 79.

Tabla 79. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Gene	Change	dbSNP	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213	Varsome	Intervar
chr1	KCNQ4	exon7:c.G1013A:p.R338Q	rs191761250	1/1	1/1	0/0	PP2, PP3	PM2, BS2, PP3
chr1	SPATA6	exon6:c.G640A:p.E214K	rs77303590	1/1	1/1	0/0	VUS	BS1
chr1	MAP7D1	exon2:c.G329A:p.R110Q	rs112601844	1/1	1/1	0/0	BP4	BS1, BP4
chr1	CFAP57	exon11:c.C1841T:p.S614L	rs41301054	1/1	1/1	0/0	PP3	PM1, BS1
chr1	HIVEP3	exon8:c.A6995G:p.E2332G	rs140839222	1/1	1/1	0/0	BP4	BS1, BP4
chr1	HIVEP3	exon3:c.G3261C:p.Q1087H	rs17363472	1/1	1/1	0/0	BA1, PB4, BP6	BS1
chr20	SDCBP2	exon3:c.G469A:p.G157R	rs4814111	1/1	1/1	0/0	PP3, BP6	BA1, PS1, PM1
chrX	ZNF41	exon4:c.C1810T:p.P604S	.	1/1	1/1	0/0	PM2, BP1	PM1, PM2
chrX	SPIN2A	exon2:c.C710T:p.S237F	.	1/1	1/1	0/0	PM2	PM2
chrX	FTSJ1	exon5:c.C325T:p.P109S	rs200713075	1/1	1/1	0/0	BP4	PM1
chrX	SHROOM4	exon8:c.G4101T:p.L1367F	rs28362302	1/1	1/1	0/0	BP6	PM1, BS1, PB6
chrX	NHSL2	exon6:c.C2494T:p.R832C	rs149819079	1/1	1/1	0/0	VUS	BS1
chrX	HDAC6	exon29:c.A3598G:p.N1200D	rs151130423	1/1	1/1	0/0	BP6	PM1, BS1, BS2
chrX	PPP1R3F	exon4:c.G361A:p.G121R	rs186790332	1/1	1/1	0/0	BP4	BS1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BPI:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportada. **BP6:** Benigna soportada. **BS1:** Benigna fuerte **BS2:** Benigna fuerte **PS1:** Patogénica fuerte. **PM1:** Patogénica moderado. **PM2:** Patogénica moderado. **PM4:** Patogénica moderado. **PP2:** Patogénica soportada. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte **VUS:** Variante de significado incierto. **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

○ **Función de los genes/proteínas candidatas**

La función de las proteínas en las cuales se encontraron variantes en las familias con Ataxia se presenta a continuación. Tablas 80-84.

▪ **Familia 1 con Ataxia (F1AT)**

En la tabla 80 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 1 con Ataxia (F1AT), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 80. Función de los genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
GRIP2 ID: 80852	Glutamate receptor-interacting protein 2 ID: Q9C0E4	No hay información disponible.	Entre sus vías relacionadas se encuentran: el tráfico de receptores AMPA y la transmisión a través de sinapsis químicas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad tipo andamio para la formación de complejos de señalización	Puede desempeñar un papel como andamio para el ensamblaje de complejos de señalización multiproteicos y como mediador del tráfico de proteínas asociadas en una ubicación subcelular específica en las neuronas.
SYNPO2 ID: 171024	Synaptopodin-2 ID: Q9UMS6	No hay información disponible.	Las enfermedades asociadas con SYNPO2 incluyen: Miopatía, Miofibrilar, 2. Las anotaciones de Ontología Genética (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión de actina y la unión de alfa-actinina muscular.	Actividad de unión a actina. Puede inducir la formación de redes de actina F de una manera específica de isoforma. Participa en la formación del autofagosoma. Puede desempeñar un papel en la autofagia selectiva asistida por chaperones (CASA) involucrada en el mantenimiento de las líneas Z en el músculo estriado bajo tensión mecánica. Participa en la regulación de la migración celular.
AOC1 ID: 26	Amiloride-sensitive amine oxidase [copper-containing] ID: P19801	Este gen codifica una glicoproteína de membrana de unión a metales que desamina por oxidación la putrescina, la histamina y compuestos relacionados. La proteína codificada es inhibida por la amilorida, un diurético que actúa cerrando los canales de iones de sodio epiteliales.	Las enfermedades asociadas con AOC1 incluyen: la Phlyctenulosis y la neuropatía diabética autonómica. Entre sus vías relacionadas están el citocromo P450 y metabolismo de la tirosina. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: unión a los iones de calcio.	Cataliza la degradación de compuestos como la putrescina, histamina, espermina y espermidina, sustancias involucradas en las respuestas alérgicas e inmunitarias, proliferación celular, diferenciación tisular, formación de tumores y posiblemente apoptosis. Desempeña un papel en la regulación de la función reproductiva femenina.
SLC16A9 ID: 220963	Monocarboxylate transporter 9 ID: Q7R7Y1	No hay información disponible.	Las enfermedades asociadas con SLC16A9 incluyen: la gota. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad simportador y actividad de transportador transmembrana del ácido monocarboxílico.	Transportador de monocarboxilato unido a protones. Puede catalizar el transporte de monocarboxilato a través de la membrana plasmática.
HIF1AN ID: 55662	Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha inhibitor ID: Q9NWT6	No hay información disponible.	Las enfermedades asociadas con HIF1AN incluyen: la hipoxia y la nefronoptosis 16. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la fosforilación mediada por CDK, la eliminación de Cdc6 y la señalización de supervivencia HIF-1 inducida por terapia fotodinámica. Las anotaciones de la Ontología Genética (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y actividad oxidoreductasa.	Funciona como un sensor de oxígeno. Participa en la represión transcripcional a través de la interacción con HIF1A, VHL e histonas deacetilasas. También hidroxila los residuos de Asp y His dentro de las ARD de ANK1 y TNKS2, respectivamente. Regula negativamente la actividad de NOTCH1, acelerando la diferenciación miogénica. Regula positivamente la actividad de ASB4, promoviendo la diferenciación vascular.
SPAG9 ID: 9043	C-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 4 ID: O60271	Este gen codifica un miembro de la familia de antígenos tumorales. La proteína codificada funciona como una proteína de andamiaje que organiza estructuralmente las proteínas quinasas activadas por mitógenos y media la señalización de la quinasa c-Jun-terminal. Esta proteína también se une a la kinesina-1 y puede estar involucrada en el transporte de membrana mediada por microtúbulos. Esta proteína puede jugar un papel importante en el crecimiento y desarrollo del tumor.	Las enfermedades asociadas con SPAG9 incluyen: la cardiomiopatía hipertrófica familiar, 2 y Variola Minor. Entre sus vías relacionadas están: la biología del desarrollo y los eventos de tráfico de Arf6. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a la kinesina y la actividad del andamio MAP-quinasa.	El grupo de proteínas de andamiaje (JIP) media selectivamente la señalización JNK mediante la agregación de componentes específicos de la cascada MAPK para formar un módulo funcional de señalización JNK. La isoforma 5 puede jugar un papel en la interacción espermatozoide-huevo.

▪ Familia 2 con Ataxia (F2AT)

En la tabla 81 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 2 con Ataxia

(F2AT), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 81. Función de los genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
GBP6 ID: 163351	Guanylate-binding protein 6 ID: Q6ZN66	Las proteínas de unión al guanilato, como el GBP6, son inducidas por el interferón e hidrolizan el GTP (Guanosin trifosfato) tanto a GDP (Guanosin difosfato) como a GMP (Guanosin monofosfato).	Entre sus vías relacionadas están: la señalización de citoquinas en el sistema inmune y la señalización del interferón gamma. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a GTP y la actividad GTPasa. Un parólogo importante de este gen es GBP7.	Unión a GTP (Guanosin trifosfato), GDP (Guanosin difosfato) y GMP (Guanosin monofosfato)
SLCO1B1 ID: 10599	Solute carrier organic anion transporter family member 1B1 ID: Q9Y6L6	Este gen codifica un miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos específico del hígado. La proteína codificada es un receptor transmembrana que media la captación independiente de sodio de numerosos compuestos endógenos, como la bilirrubina, el 17-beta-glucuronosil estradiol y el leucotrieno C4. Esta proteína también participa en la eliminación de compuestos farmacológicos como las estatinas, la bromosulfotaleína y la rifampicina de la sangre hacia los hepatocitos. Los polimorfismos en el gen que codifica esta proteína se asocian con una función alterada del transportador.	Las enfermedades asociadas con SLCO1B1 incluyen: hiperbilirrubinemia, tipo de rotor y toxicidad de estatinas. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la vía del metotrexato, la farmacocinética y el metabolismo. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de transportador transmembrana de aniones orgánicos independientes del sodio.	Media la absorción de Na ⁺ independiente de aniones orgánicos como pravastatina, taurocolato, metotrexato, sulfato dehidroepiandrosterona, 17-beta-glucuronosil estradiol, sulfato de estrona, prostaglandina E2, tromboxano B2, leucotrieno C3, leucotrieno E4, tiroxina y triyodotironina. Participa en la depuración de ácidos biliares y aniones orgánicos del hígado.

- Familia 3 con Ataxia (F3AT)

En la tabla 82 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 82. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
VPS13B ID: 157680 FAM3	Vacuolar protein sorting-associated protein 13B ID: Q7Z7G8	Este gen codifica una proteína transmembrana que puede participar en el transporte mediado por vesículas y la clasificación de proteínas dentro de la célula. Esta proteína puede desempeñar un papel en el desarrollo y la función del ojo, el sistema hematológico y el sistema nervioso central. Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome de Cohen.	Las enfermedades asociadas con VPS13B incluyen: el síndrome de Cohen y la neutropenia.	Puede estar involucrada en la clasificación y tráfico de proteínas en el aparato de Golgi

CHMP4C ID: 92421	Charged multivesicular body protein 4c ID: Q96CF2	CHMP4C pertenece a la familia de proteínas modificadoras de cromatina/proteínas del cuerpo multivesicular cargadas (CHMP). Estas proteínas son componentes del complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte III (ESCRT-III), un complejo involucrado en la degradación de las proteínas receptores de superficie y la formación de cuerpos multivesiculares endocíticos (MVB). Algunos CHMP tienen distribuciones tanto nucleares como citoplásmicas/vesiculares, y uno de estos CHMP, CHMP1A (MIM 164010), se requiere tanto para la formación de MVB como para la regulación de la progresión del ciclo celular	Entre sus vías relacionadas están: el ciclo de vida del VIH y la brotación y maduración del virión del VIH. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad de homodimerización de proteínas.	Componente central del complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte III (ESCRT-III) que participa en la formación de cuerpos multivesiculares (MVB) y para la clasificación de proteínas de carga endosomal en los MVB. Los MVB contienen vesículas intraluminales (ILV) que se generan por invaginación y escisión de la membrana limitante del endosoma y en su mayoría se envían a los lisosomas, lo que permite la degradación de las proteínas de membrana, como receptores de membrana, enzimas lisosómicas y lípidos. La maquinaria de la ESCRT también funciona en eventos de fisión de membrana equivalentes, como las etapas terminales de la citocinesis y la liberación de virus envueltos por membrana (VIH-1 y otros lentivirus)
GPATCH8 ID: 23131	G patch domain-containing protein 8 ID: Q9UKJ3	La proteína codificada por este gen contiene un dominio de procesamiento de ARN, un dominio de dedo de zinc, una región rica en lisina y una región rica en serina. Se cree que mutaciones en la región rica en serina de la proteína está asociada con la hiperuricemia.	Las enfermedades asociadas con GPATCH8 incluyen: hiperuricemia. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a ácidos nucleicos.	No hay información disponible.
MOGS ID: 7841	Mannosyl-oligosaccharide glucosidase ID: Q13724	Este gen codifica la primera enzima en la vía del procesamiento de oligosacáridos N ligados. Esta proteína se encuentra en el lumen del retículo endoplasmático. Los defectos en este gen son una causa del trastorno congénito de glicosilación tipo IIb (CDGIIb). Se han encontrado dos variantes de transcripción que codifican diferentes isoformas para este gen.	Las enfermedades asociadas con MOGS incluyen: el trastorno congénito de glicosilación, tipo IIb y el sarcoma osteogénico multifocal sincrono. Entre sus vías relacionadas están: el procesamiento de proteínas en el retículo endoplasmático y el metabolismo. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad de glucosidasa.	Escinde el residuo de glucosa en enlace alfa 1,2 distal del precursor de oligosacáridos Glc3Man9GlcNAc2 de una manera muy específica.
LETM1 ID: 3954	Mitochondrial proton/calcium exchanger protein ID: O95202	Este gen codifica una proteína que se localiza en la membrana mitocondrial interna. La proteína funciona para mantener las formas tubulares mitocondriales y es necesaria para la morfología mitocondrial normal y la viabilidad celular. Las mutaciones en este gen causan el síndrome de Wolf-Hirschhorn, un síndrome de malformación compleja causado por la eliminación de partes del brazo corto distal del cromosoma 4. Se han identificado pseudogenes relacionados en los cromosomas 8, 15 y 19.	Las enfermedades asociadas con LETM1 incluyen: el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión de iones de calcio.	Antiportador mitocondrial de protones/calcio que media el flujo de calcio dependiente de protones de la mitocondria. Crucial para el mantenimiento de las redes tubulares mitocondriales y para el ensamblaje de los supercomplejos de la cadena respiratoria. Requerido para el mantenimiento de la forma tubular y la organización de las crestas. De la mitocondria.
ETAA1 ID: 54465	Ewing's tumor-associated antigen 1 ID: Q9NY74	No hay información disponible.	No hay información disponible.	Replicación de la proteína de respuesta al estrés que se acumula en los sitios de daño del ADN y promueve la progresión e integridad de la horquilla de replicación.
TRPC6 ID: 7225	Short transient receptor potential channel 6 ID: Q9Y210	La proteína codificada por este gen forma un canal de calcio activado por receptores en la membrana celular. El canal es activado por diacilglicerol y se cree que está bajo el control de un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol. La activación de este canal se produce independientemente de la proteína quinasa C y no se desencadena por niveles bajos de calcio intracelular. Los defectos en este gen son una causa de glomerulosclerosis segmentaria focal 2 (FSGS2)	Las enfermedades asociadas con TRPC6 incluyen: glomerulosclerosis focal segmentaria 2 y síndrome nefrótico resistente a los esteroides idiopática familiar con hialinosis segmentaria focal. Entre sus vías relacionadas están la biología del desarrollo y los canales de PRT. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión y la actividad de canales de calcio	Forma un canal permeable de cationes de calcio no selectivo activado por receptor. Probablemente es operado por un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol activado por receptores tirosina quinasas o receptores acoplados a proteína G.

▪ Familia 4 con Ataxia (F4AT)

En la tabla 83 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 4 con

Ataxia (F4AT), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 83. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
ANKRD36B ID: 57730	Ankyrin repeat domain-containing protein 36B ID: Q8N2N9	No hay información disponible.	No hay información disponible.	No hay información disponible.
ZNF717 ID:100131 827	zinc finger protein 717 ID: Q9BY31	Este gen codifica una proteína de dedos de zinc y regiones de unión características de la familia Kruppel, que pertenece a un gran grupo de reguladores de la transcripción en los mamíferos. Estas proteínas se unen a los ácidos nucleicos y desempeñan funciones importantes en diversas funciones celulares, incluida la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, y en la regulación de la replicación y la transcripción viral. Se identificó un pseudogen de este gen en el cromosoma 1.	Entre sus vías relacionadas se encuentran: la expresión génica y la infección por el virus 1 del herpes simple. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a ácidos nucleicos y actividad de factor de transcripción de unión a ADN.	Puede estar involucrado en la regulación transcripcional.
HLA-DRB5 ID: 3127	HLA class II histocompatibility antigen, DR beta 5 chain ID: Q30154	HLA-DRB5 pertenece a los parálogos de la cadena beta de HLA (antígeno leucocitario humano) clase II. Esta molécula de clase II es un heterodímero que consiste en una cadena alfa (DRA) y una cadena beta (DRB), ambas ancladas en la membrana. Desempeña un papel central en el sistema inmunológico presentando péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas de clase II se expresan en células presentadoras de antígeno (APC: linfocitos B, células dendríticas, macrófagos).	Las enfermedades asociadas con HLA-DRB5 incluyen: la enfermedad autoinmune del sistema nervioso central y la artritis reumatoide. Entre sus vías relacionadas están: el rechazo de aloinjerto y la respuesta inmune NFAT en la respuesta inmune. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión antígeno peptídico.	Se une a los péptidos derivados de antígenos que acceden a la ruta endocítica de las células presentadoras de antígenos (APC) y los presenta en la superficie celular para su reconocimiento por las células T CD4. La hendidura de unión al péptido acomoda péptidos de 10-30 residuos. Los péptidos presentados por las moléculas MHC de clase II se generan principalmente por la degradación de proteínas que acceden a la ruta endocítica, donde se procesan mediante proteasas lisosomales y otras hidrolasas.
ANKK1 ID: 255239	Ankyrin repeat and protein kinase domain-containing protein 1 ID: Q8NFD2	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de proteínas Serin/Treonin quinasas involucradas en las vías de transducción de señales. No está claro si este gen desempeña algún papel en los trastornos neuropsiquiátricos previamente asociados con Taq1A RFLP.	Las enfermedades asociadas con ANKK1 incluyen: la alexitimia y el trastorno de control de impulso. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad transferasa, transferencia de grupos que contienen fósforo y actividad tirosin quinasa.	
RELT ID: 84957	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 19L ID: Q96924	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Este receptor es especialmente abundante en tejidos hematológicos. Se ha demostrado que activa la ruta NF-kappaB y se une selectivamente al factor 1 asociado con el receptor de TNF (TRAF1). Este receptor es capaz de estimular la proliferación de células T en presencia de señalización de CD3, lo que sugiere su papel regulador en la respuesta inmune.	Entre sus vías relacionadas están: la señalización inducida por PEDF (fracción activa del factor derivado de epitelio pigmentario) y la ruta TRAF (factor asociado con el receptor de TNF).	Induce la activación de las cascadas MAPK14/p38 y MAPK8/JNK MAPK, cuando se sobreexpresan. Puede jugar un papel en la apoptosis.
KARS ID: 3735	Lysine-tRNA ligase ID: Q15046	Las aminoacil-tRNA sintetasas son una clase de enzimas que une a los ARNt con sus aminoácidos afines. La lisil-ARNt sintetasa es un homodímero localizado en el citoplasma que pertenece a la familia de sintetasas de ARNt de clase II. Se ha demostrado que es un objetivo de los autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes humanas, la polimiositis o la dermatomiositis.	Las enfermedades asociadas con KARS incluyen: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, recesivo y la sordera, 89, autosómico recesivo. Entre sus vías relacionadas se encuentran el metabolismo y la Aminoacilación del ARNt. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen la unión de ácido nucleico y la unión de ARNt. Un parálogo importante de este gen es DARS2.	Cataliza la unión específica de un aminoácido a su ARNt análogo en una reacción de 2 pasos: el aminoácido (AA) se activa primero con ATP para formar AA-AMP y luego se transfiere al extremo aceptor del ARNt. Cuando se secreta, actúa como una molécula de señalización que induce una respuesta inmune a través de la activación de monocitos/macrófagos. Cataliza la síntesis de la molécula de señalización diadenosina tetrafosfato (Ap4A), y de ese modo media la interrupción del complejo entre HINT1 (histidine triad nucleotide binding protein 1) y MITF (melanocyte inducing transcription factor). y la

				activación concomitante de la actividad transcripcional de MITF
PES1 ID: 23481	Pescadillo homolog ID: O00541	Este gen codifica una proteína nuclear que contiene un dominio de interacción C-terminal del gen BRCA1 asociado al cáncer de mama. La proteína codificada interactúa con BOP1 y WDR12 para formar el complejo PeBoW, que desempeña un papel crítico en la proliferación celular a través del procesamiento pre-rRNA y la maduración de la subunidad ribosomal 60S. La expresión de este gen puede desempeñar un papel importante en la proliferación y tumorigenicidad del cáncer de mama.	Las enfermedades asociadas con PES1 incluyen: la deficiencia de Transcobalamina II y la enfermedad de la arteria pulmonar. Entre sus vías relacionadas están: la expresión génica y el procesamiento de ARNr en el núcleo y el citosol. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión al complejo ribonucleoproteínico.	Componente del complejo PeBoW, que se requiere para la maduración de los ARN ribosómicos 28S y 5.8S y la formación del ribosoma 60S.

▪ Familia 5 con Ataxia (F5AT)

En la tabla 84 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 5 con Ataxia (F5AT), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 84. Función de genes/proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
KCNQ4 ID: 9132	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 4 ID: P56696	La proteína codificada por este gen forma un canal de potasio que se cree que desempeña un papel crítico en la regulación de la excitabilidad neuronal, particularmente en las células sensoriales de la cóclea. La corriente generada por este canal es inhibida por los receptores de acetilcolina muscarínica M1 y activada por retigabina, un nuevo fármaco anticonvulsivo. La proteína codificada puede formar un canal de potasio homomultimérico o heteromultimérico en asociación con la proteína codificada por el gen KCNQ3. Los defectos en este gen son una causa de sordera neurosensorial no síndrómica tipo 2 (DFNA2), una forma autosómica dominante de pérdida auditiva progresiva.	Las enfermedades asociadas con KCNQ4 incluyen: sordera, pérdida de audición no síndrómica autosómica dominante 2A (DFNA2). Entre sus vías relacionadas se encuentran: los canales de potasio y la transmisión a través de las sinapsis químicas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de canal iónico y la actividad del canal de potasio.	Importante en la regulación de la excitabilidad neuronal. Puede ser la base de una corriente de potasio involucrada en la regulación de la excitabilidad de las células sensoriales de la cóclea. Los canales KCNQ4 están bloqueados por linopirdin, XE991 y bepridil, mientras que el clofilium no tiene un efecto significativo. El agonista muscarínico oxotremorina-M suprime fuertemente la corriente de KCNQ4 en células CHO en las que los canales de KCNQ4 clonados se coexpresaron con los receptores muscarínicos M1.
SPATA6 ID: 54558	Spermatogenesis-associated protein 6 ID: Q9NWH7	No hay información disponible.	Las enfermedades asociadas con SPATA6 incluyen: Insuficiencia espermatogénica 16 y Defecto del septo auricular 2.	Necesario para la formación de la pieza de conexión de espermatozide durante la espermiogénesis. La pieza de conexión del espermatozide es esencial para unir el flagelo en desarrollo a la cabeza durante la espermiogénesis tardía. Puede estar involucrado en el transporte de microfilamentos a base de miosina a través de la interacción con las subunidades de miosina.
MAP7D1 ID: 55700	MAP7 domain-containing protein 1 ID: Q3KQU3	No hay información disponible.	Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de molécula estructural.	Organización de los microtúbulos del citoesqueleto.
CFAP57 ID: 149465	Cilia- and flagella-associated protein 57 ID: Q96MR6	Esta proteína codificada por este gen pertenece a la familia de proteínas que contienen repeticiones WD, que funcionan en la formación de complejos proteína-proteína en una variedad	Las enfermedades asociadas con CFAP57 incluyen: el síndrome de Van Der Woude 2 y el síndrome de Van Der Woude 1.	Motilidad celular dependiente de los cilios

		de vías biológicas. Se cree que este miembro de la familia funciona en el desarrollo craneofacial, posiblemente en la fusión de los labios y el paladar. Una mutación sin sentido en este gen está asociada con el síndrome de Van der Woude 2.		
HIVEP3 ID: 59269	Transcription factor HIVEP3 ID: Q5T1R4	Este gen codifica a un miembro de la familia de proteínas de unión al potenciador del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. Esta proteína actúa como un factor de transcripción y es capaz de regular la transcripción mediada por el factor nuclear kappaB mediante la unión del motivo kappaB en los genes diana. Esta proteína también se une a la secuencia de señal de recombinación que flanquea las regiones V, D y J de los receptores de inmunoglobulina y células T.	Las enfermedades asociadas con HIVEP3 incluyen: la presbicia y la enfermedad de acomodación ocular.	Actúa como factor de transcripción; se une a secuencias de señal de reconocimiento (heptámero Rss) para la recombinación somática de la inmunoglobulina y segmentos de genes del receptor de células T; También se une al motivo kappa-B de genes como S100A4, involucrado en la progresión y diferenciación celular. El motivo Kappa-B es un elemento regulador de los genes que se encuentra en los promotores y potenciadores de los genes involucrados en la inmunidad, la inflamación y el crecimiento y que responde a antígenos virales, mitógenos y citoquinas.
SDCBP2 ID: 27111	Syntenin-2 ID: Q9H190	La proteína codificada por este gen contiene dos dominios PDZ de clase II. Los dominios PDZ facilitan las interacciones proteína-proteína mediante la unión al extremo C-terminal citoplasmático de las proteínas transmembrana. Las proteínas que contienen dominios PDZ median la señalización celular y la organización de complejos de proteínas. La proteína codificada se une al fosfatidilinositol 4, 5-bisfosfato (PIP2) y desempeña un papel en la organización nuclear y la división celular.	Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de homodimerización de proteínas y unión al extremo C-terminal de proteínas.	Se une al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2). Puede desempeñar un papel en la organización de PIP2 nuclear, división celular y supervivencia celular.
ZNF41 ID: 7592	Zinc finger protein 41 ID: P51814	Este gen codifica una proteína que contiene dominios KRAB-A y KRAB-B con múltiples motivos de unión a ADN de dedos de zinc y regiones de unión características de la familia Kruppel. Un estudio inicial sugirió que este gen podría estar asociado con una discapacidad cognitiva ligada a X, pero un estudio posterior cuestionó este hallazgo.	Las enfermedades asociadas con ZNF41 incluyen: la discapacidad intelectual no sindrómica ligada al X y la enfermedad ocular de Aland Island. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la expresión génica y la infección por el virus 1 del herpes simple. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a ácidos nucleicos y actividad de factor de transcripción de unión a ADN.	Puede estar involucrado en la regulación transcripcional.
SPIN2A ID: 54466	Spindlin-2A ID: Q99865	Este gen codifica uno de los tres miembros de la familia de genes DXF34, ubicado en una región de 100 kb del cromosoma Xp11.21.	No hay información disponible.	Puede estar involucrado en la regulación de la progresión del ciclo celular.
FTSJ1 ID: 24140	Putative tRNA (cytidine(32)/guanine(34)-2'-O)-methyltransferase ID: Q9UET6	Este gen codifica un miembro de la superfamilia metiltransferasa. La proteína codificada se localiza en el nucleolo, se une a la S-adenosilmetionina, y puede estar involucrada en el procesamiento y modificación del ARN ribosomal. Las mutaciones en este gen se asocian con discapacidad cognitiva.	Las enfermedades asociadas con FTSJ1 incluyen: la discapacidad intelectual no específica vinculada al X y el síndrome de delección del cromosoma 15q24. Entre sus vías relacionadas están: la expresión génica y el procesamiento de ARNt. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad metiltransferasa.	Metila la 2'-O-ribosa de los nucleótidos en las posiciones 32 y 34 del bucle anticodón del ARNt.
SHROOM4 ID: 57477	Protein Shroom4 ID: Q9ULL8	Este gen codifica un miembro de la familia APX/Shroom, que contiene un dominio PDZ N-terminal y un motivo ASD2 C-terminal. La proteína codificada puede desempeñar un papel en la arquitectura del citoesqueleto. Las mutaciones en este gen se han relacionado con el síndrome de Stocco dos Santos, ligado al X, caracterizado por discapacidades cognitivas.	Las enfermedades asociadas con SHROOM4 incluyen: el Síndrome de Retardo Mental Vinculado a Stocco Dos Santos y el Síndrome de Stocco Dos Santos. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: unión a filamentos de actina.	Probable regulador de la arquitectura del citoesqueleto que juega un papel importante en el desarrollo. Puede regular la arquitectura celular y citoesquelética mediante la modulación de la distribución espacial de la miosina II.
NHSL2 ID: 340527	NHS-like protein 2 ID: Q5HYW2	No hay información disponible.	No hay información disponible.	Diferenciación celular
HDAC6 ID: 10013	Histone deacetylase 6 ID: Q9UBN7	Las histonas desempeñan un papel crítico en la regulación transcripcional, la progresión del ciclo celular y los eventos del desarrollo. La acetilación/desacetilación de histonas altera la estructura del cromosoma y afecta el acceso del factor de transcripción al ADN. La proteína codificada por este gen pertenece a la clase II de la familia de las histonas desacetilasas/acuc/apha. Esta proteína posee actividad de histona desacetilasa y reprime la transcripción.	Las enfermedades asociadas con HDAC6 incluyen: condrodisplasia con Platypondyly, braquidactilia distintiva, hidrocefalia, y microftalmia y enfermedad de Alexander. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la Regulación/Acetilación de la cromatina y la Señalización por NOTCH1. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a enzimas y la unión a la proteína ligasa de ubiquitina.	Responsable de la desacetilación de los residuos de lisina en la parte N-terminal de las histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4). Juega un papel central en la motilidad celular dependiente de los microtúbulos a través de la desacetilación de tubulina. Participa en la regulación epigenética mediada por MTA1 de la expresión de ESR1 en el cáncer de mama. Desempeña un papel clave en la degradación de las proteínas mal plegadas, media el transporte de proteínas mal plegadas a una estructura citoplásmica yuxta nuclear llamado "agresoma"

PPP1R3F ID: 89801	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3F ID: Q6ZSY5	Este gen codifica una proteína que se ha identificado como una de las subunidades reguladoras de la proteína fosfatasa tipo 1 (PP1). Una o dos de estas subunidades, junto con la subunidad catalítica forman la holoenzima PP1, donde la subunidad reguladora, regula la especificidad del sustrato y/o la orientación del compartimento celular.	Entre sus vías relacionadas están: la señalización inducida por PEDF y la regulación del metabolismo de los lípidos dependiente de cascadas de señalización de la insulina. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a la proteína fosfatasa y la unión al glucógeno.	Subunidad dirigida a glucógeno de la proteína fosfatasa 1 (PP1).
----------------------	--	--	--	--

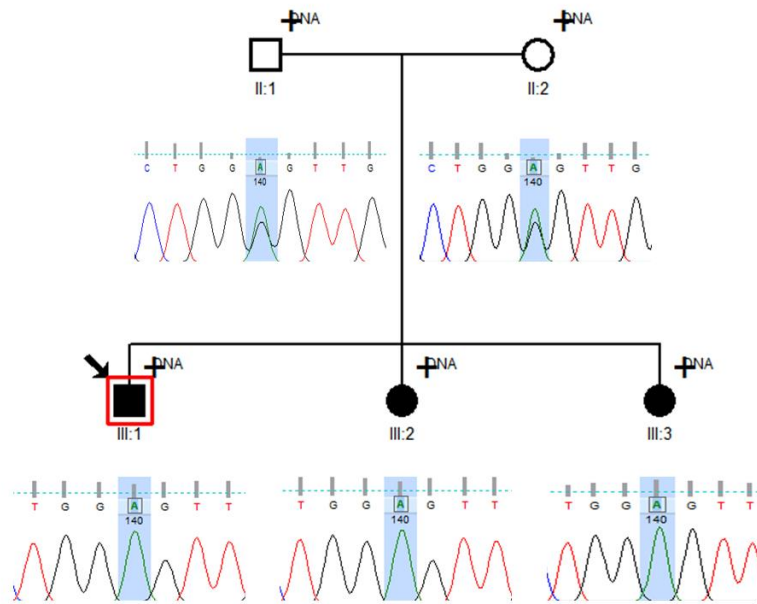
- **Validación de variantes candidatas**

Las variantes identificadas en el análisis de exoma se validaron mediante el método *gold estándar*, Secuenciación Sanger. Se evaluaron dos variantes candidatas en dos de las familias con Ataxia. La variante rs61731938 en el gen GRIP2 en la Familia 1 con Ataxia y la variante VPS13B:c.G11146A:p.A3716T.

- Familia 1 con Ataxia (F1AT)

En la figura 30 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de la variante rs61731938 en el gen GRIP2 en la Familia 1 con Ataxia (F1AT). Los padres no afectados II:1 y II:2 son heterocigotos A/G para la variante y los tres hijos afectados III:1, III:2 y III:3 son homocigotos A/A para la variante como se observa en el cromatograma.

Figura 30. Genotipos la variante rs61731938 en el gen GRIP2 en la Familia 1 con Ataxia (F1AT).

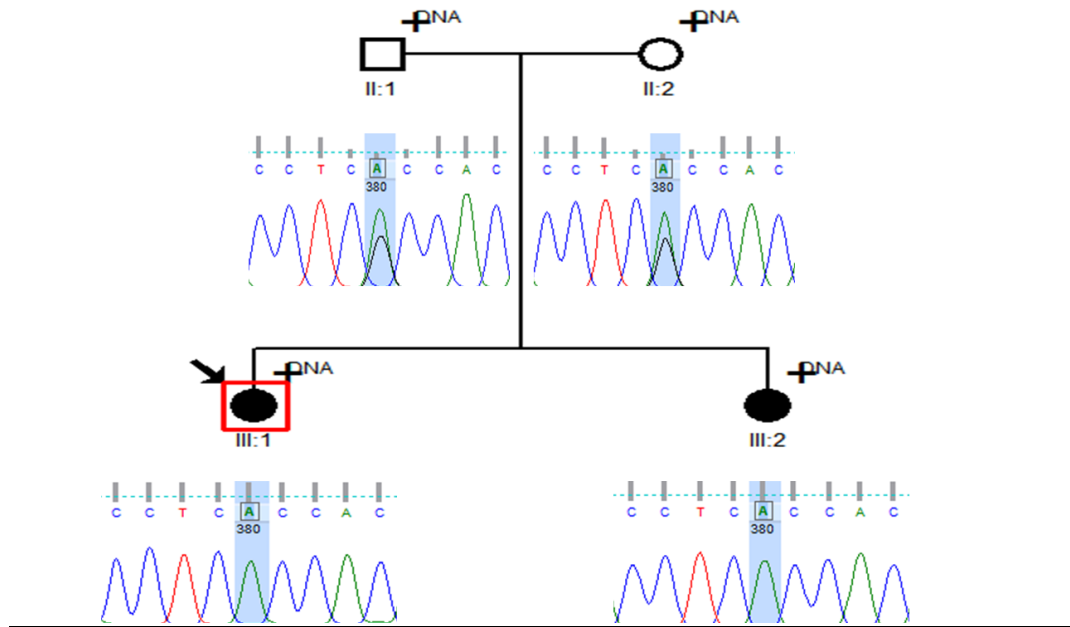


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual.

○ Familia 3 con Ataxia (F3AT)

En la figura 31 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de la variante VPS13B:c.G11146A:p.A3716T en la Familia 3 con Ataxia (F3AT). Los padres no afectados II:1 y II:2 son heterocigotos A/G para la variante y los tres hijos afectados III:1 y III:2 son homocigotos A/A para la variante como se observa en el cromatograma.

Figura 31. Genotipos la variante VPS13B:c.G11146A:p.A3716T en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).



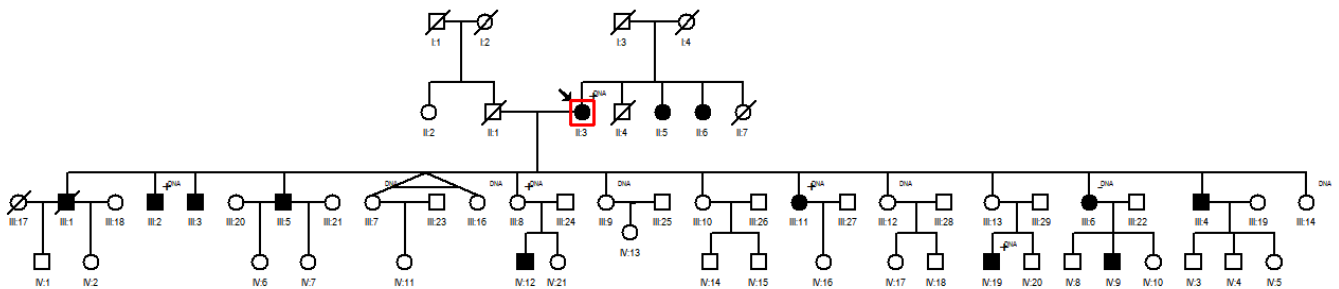
Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual.

9.2.3 Familias con Temblor esencial

- Construcción de la genealogía y análisis del patrón de herencia
 - Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cinco generaciones con 60 individuos de los cuales 13 se encontraron afectados. Se observó un patrón de herencia autosómico dominante en el cual se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, la proporción de hombres y mujeres es proporcional. Figura 32.

Figura 32. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

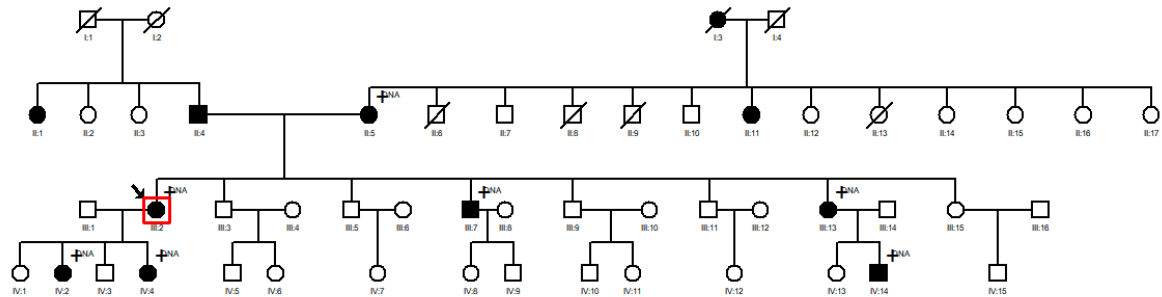


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

- Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

Se logró la reconstrucción de una genealogía de cinco generaciones con 52 individuos de los cuales 11 se encontraron afectados. Se observó un patrón de herencia autosómico dominante en el cual se encuentran individuos afectados en todas las generaciones, la proporción de hombres y mujeres es proporcional. Figura 33.

Figura 33. Genealogía de los individuos informativos de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).



Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice.

El patrón de herencia observado en las familias analizadas es consistente con lo reportado en la literatura en las familias con Temblor esencial. El fenotipo segrega siguiendo un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta.

- Colección de muestras biológicas

Se procesaron alrededor de 40 muestras correspondientes a individuos sanos y afectados de las familias con Temblor Esencial y sus duplicados.

- Búsqueda de variantes genéticas
 - Selección de los marcadores STRs

Se seleccionaron cuatro marcadores genéticos tipo STRs, en cada uno de los loci candidatos de temblor esencial (ETM1, ETM2, ETM3 y ETM4), teniendo en cuenta los siguientes criterios: distancia genética entre los marcadores, heterocigocidad y rango alélico. Se seleccionaron marcadores con una distancia menor a 3 cM (centiMorgan), una heterocigocidad mayor a 0.6 y un rango alélico entre 100 y 500 pares de bases. Tabla 85.

Tabla 85. Información de los Loci candidatos seleccionados para evaluar en las familias con temblor esencial.

Locus	Región	Marcadores	Distancia genética	Heterocigocidad	Rango alélico
ETM1	3q13	D3S1558	2.40 cM	0.87	152-166 bps
		D3S3515		0.72	266-286 bps
		D3S1267	2.80 cM	0.88	129-167 bps
		D3S1589	2.67 cM	0.81	159-169 bps
ETM2	2p25-p22	D2S224	2.70 cM	0.63	165-183 bps
		D2S2150		0.78	154-186 bps
		D2S2200	2.18 cM	0.84	158-182 bps
		D2S171	2.65 cM	0.87	253-281 bps
ETM3	6p23	D6S1630	2.69 cM	0.70	279-301 bps
		D6S274		0.81	170-186 bps
		D6S285	1.61 cM	0.74	207-211 bps
		D6S422	1.43 cM	0.76	191-221 bps
ETM4	5q35	D5S625	2.05 cM	0.74	224 238 bps
		D5S429		0.80	160 186 bps
		D5S2069	3.24 cM	0.71	293 313 bps
		D5S498	2.28 cM	0.78	171 189 bps

○ Estandarización de los marcadores STRs

Se estandarizaron las condiciones óptimas para la amplificación de cada uno de los 16 marcadores microsatélites, Tabla 86, mediante PCR convencional y electroforesis horizontal en geles de agarosa y se amplificaron en cada uno de los miembros de las familias con temblor esencial siguiendo el protocolo el perfil térmico que se describe en la Tabla 87.

Anexo 10. Amplificación de los marcadores STRs en las familias con Temblor esencial.

Tabla 86. Condiciones óptimas de amplificación para cada uno de los marcadores STR evaluados en las familias con Temblor esencial.

Locus	Región	Marcador	Primers	Amplificación	
				[MgCl ₂]	T°
ETM1	3q13	D3S1558	Fw: CCTTAATGTGCTCATGGAAG Rv: GGGTGCATCATTTTAACCA	1,5 mM MgCl ₂	59,8 °C
		D3S3515	Fw: GCTAATGGCTACCAGAATTG Rv: TGACCAGTTGGAAGAACC	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D3S1267	Fw: ACTAAGTGGCCACACAGAAA Rv: AGTCACCCATACCAAGGAAG	1,5 mM MgCl ₂	59,8 °C
		D3S1589	Fw: CATTTTGTGCTATGTATTTTTACT Rv: AATGCTGGCTACGGTG	1,5 mM MgCl ₂	59,8 °C
ETM2	2p25-p22	D2S224	Fw: TTCAACCAAGTTGAGCCTCT Rv: GTTTAATGTTAAGGATTGACC	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D2S150	Fw: CTGACTGCTCCCAAAA Rv: CTGAAACCCCATTCGTTTA	1,5 mM MgCl ₂	59,8 °C
		D2S220	Fw: TATATGTCTCTTGGTTGGCA Rv: TAACTGGTCTCAGAGCCAG	1,5 mM MgCl ₂	59,8 °C
		D2S171	Fw: TGGCAGGCAGAGGTTA Rv: GTGCAAAGGCCAGAG	1,5 mM MgCl ₂	63,8 °C
ETM3	6p23	D6S1630	Fw: TGCAGGATGTTAATGACCATTC Rv: AGTCTGTAGGGAGTATGGAGGTG	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D6S274	Fw: CTCATCTGTTGAATGGGGAT Rv: CTTAAATGCTATGCCTCCG	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D6S285	Fw: TGTGAAATGGAGAATGACACAGACA Rv: TCCAATAGAAATCAAGCCCTGGTT	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D6S422	Fw: TTAGGGGACTGTGGG Rv: TGCCTACATGGTGAAGAC	1,5 mM MgCl ₂	60,8 °C
ETM4	5q35	D5S625	Fw: ATGATTCTGGGGATGTGTCTGTCTG Rv: ATGCTGGGATTATAGCCGTGC	1,5 mM MgCl ₂	65,8 °C
		D5S429	Fw: TGTGTACCAGCATGGTTGAT Rv: CTAGTTAAGGTTGCCAGTTTTTC	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D5S2069	Fw: TTACCAGCCATGATTTAGG Rv: GGAAGCCATATGTTTGAAT	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C
		D5S498	Fw: TTTTGGACTCACAAGCCTA Rv: TCCAGAGAAACACAACCAAC	1,5 mM MgCl ₂	57,8 °C

Tabla 87. Perfil de Temperatura para la amplificación de los exones del gen PSEN1 en los miembros de las familias con Temblor esencial.

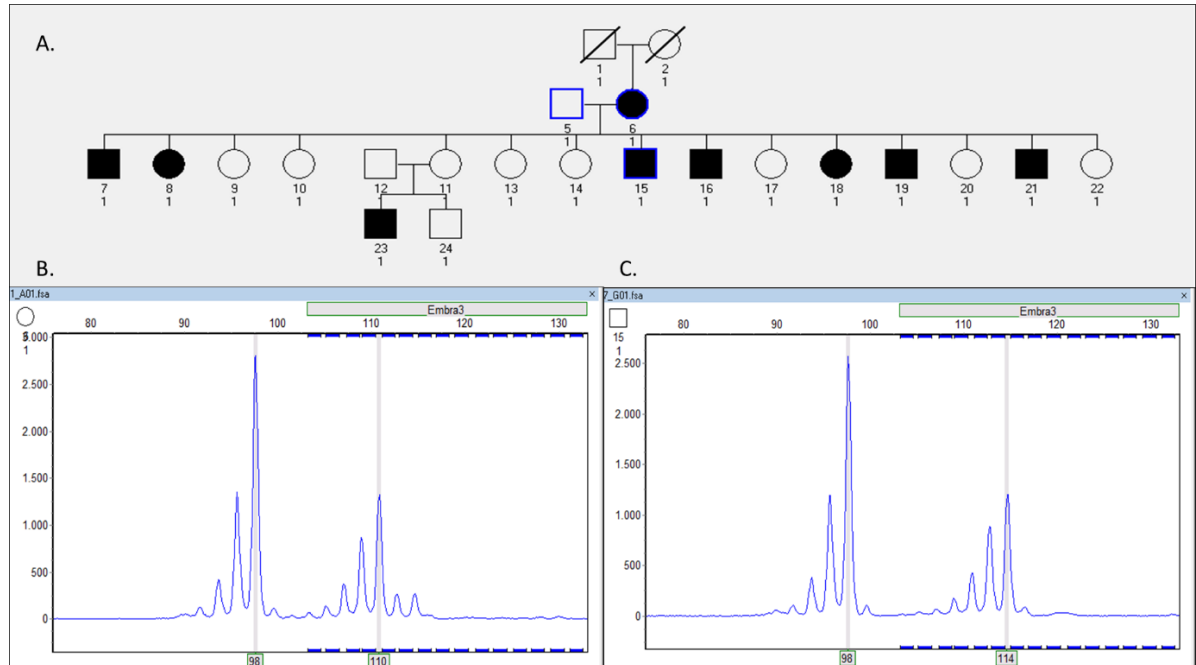
Fase de la Reacción	Temperatura	Tiempo	# Ciclos
Desnaturalización inicial	94 °C	5 minutos	30
Desnaturalización	94 °C	30 segundos	
Alineamiento	Específica para cada marcador (Tabla17)	1 minuto	
Extensión	72 °C	1 minuto	
Extensión final	72 °C	10 minutos	

○ Genotipificación marcadores STRs

En el proceso de genotipificación por electroforesis capilar se observaron picos bien definidos que permitieron la asignación correcta de alelos para todas las muestras

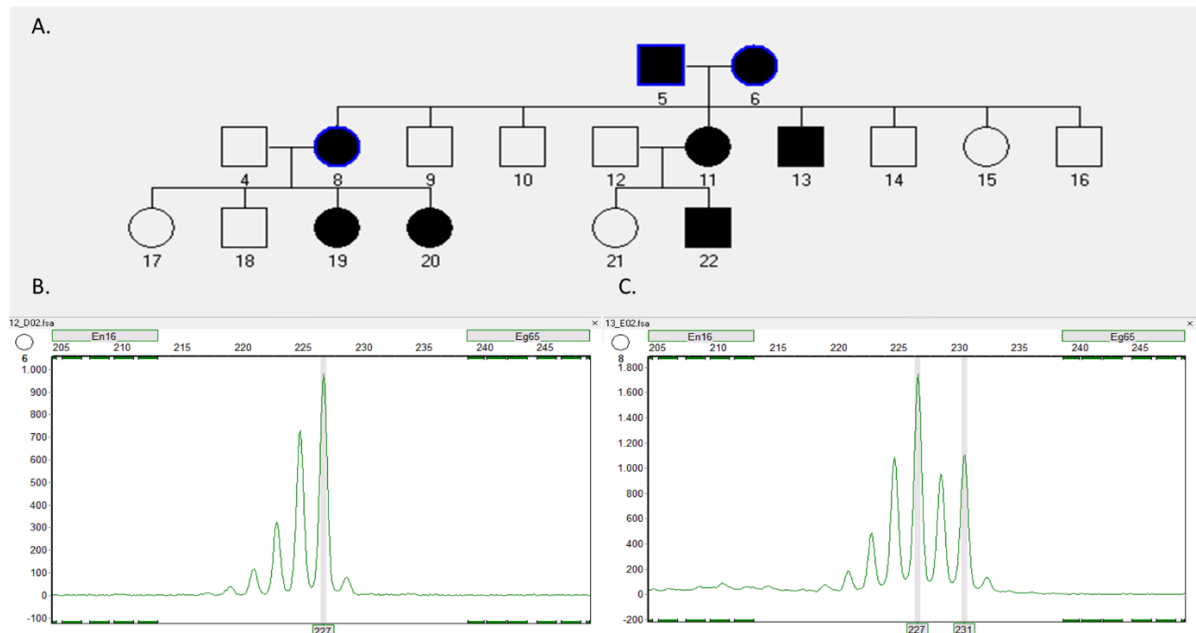
evaluadas en las dos familias con temblor esencial. En las Figuras 34 y 35 se muestran dos ejemplos de los genotipos identificados en las familias con temblor esencial.

Figura 34. Genotipos del marcador D3S1267 del locus ETM1 en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) con el programa GeneMaker V3.0.0.



A. Pedigrí de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE). B. Genotipo heterocigoto (98-110) del individuo 6 (mujer afectada) de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE). C. Genotipo heterocigoto (98-114) del individuo 15 (hombre afectado) de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE). Los picos azules corresponden a los genotipos de cada individuo. Los números bajo los picos corresponden al tamaño de cada alelo.

Figura 35. Genotipos del marcador D5S625 del locus ETM4 en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) con el programa GeneMaker V3.0.0.



A. Pedigrí de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE). B. Genotipo homocigoto (227-227) del individuo 6 (mujer afectada) de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE). C. Genotipo heterocigoto (227-231) del individuo 8 (mujer afectada) de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE). Los picos verdes corresponden a los genotipos de cada individuo. Los números bajo los picos corresponden al tamaño de cada alelo.

- **Análisis de ligamiento genético**

- **Cálculo de poder de ligamiento genético**

Se estimó el poder para detectar ligamiento en las familias con Temblor esencial mediante simulaciones en los programas SLINK, MSIM y ISIM del paquete LINKAGE en la familia 1 con temblor esencial. Los parámetros utilizados para este análisis fueron los siguientes: Numero de réplicas= 1000, frecuencia del alelo de riesgo= 0.01, frecuencia del marcador= 0.5. Dado que en el fenotipo de temblor esencial se ha reportado penetrancia incompleta, se consideraron valores de penetrancia entre 0.5 y 0.99 para el cálculo de poder de ligamiento.

▪ Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

Los resultados de poder de ligamiento en la familia 1 muestran que teniendo en cuenta una penetrancia de 0.5 es posible estimar valores de ligamiento cercanos a 2 y teniendo en cuenta una penetrancia de 0.99 valores cercanos a 3. Tabla 88. Considerando una penetrancia de 0.99 existe una probabilidad de 74% de obtener valores superiores a 1 y 38% de obtener valores mayores a 2. Tabla 89. Maximizando los valores de recombinación se es posible estimar un valor de ligamiento máximo de 3.001353. Tabla 90. Considerando una penetrancia de 0.99 existe una probabilidad de 8.9% de obtener valores superiores a 3. Tabla 91. Valores entre 0 y 1 indican posible ligamiento, valores entre 1 y 2 indican alta probabilidad de ligamiento y valores superiores a 3 indican ligamiento establecido. Teniendo en cuenta estos resultados el análisis de esta familia puede arrojar valores superiores a 3 que son indicativo de ligamiento.

Anexo 11. Interpretación de los valores de ligamiento (Lod Score).

Tabla 88. Valores de Ligamiento (Lod Score) calculados con el programa MSIM considerando diferentes valores de recombinación y penetrancia en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Pen	Teta	Media	DS	LOD Min	LOD Max
0.50	0.010	1.121245	0.606700	-2.262442	1.880366
	0.110	0.913527	0.422403	-1.007848	1.515983
	0.210	0.656263	0.304280	-0.547988	1.118314
	0.310	0.378848	0.186393	-0.273358	0.684207
	0.410	0.118645	0.066624	-0.097930	0.242153
	Max Lod	1.165118	0.497735	0.000000	1.880366
0.60	0.010	1.231053	0.678461	-2.600067	2.077107
	0.110	1.016509	0.473041	-1.128456	1.684270
	0.210	0.741619	0.343488	-0.604539	1.253845
	0.310	0.438227	0.213859	-0.296685	0.779752
	0.410	0.141531	0.077942	-0.103838	0.282584
	Max Lod	1.281767	0.555253	0.000000	2.077107
0.70	0.010	1.330733	0.752950	-2.972300	2.275082
	0.110	1.113134	0.529437	-1.261429	1.853891
	0.210	0.824234	0.386195	-0.667861	1.390553
	0.310	0.497624	0.243287	-0.322366	0.876692
	0.410	0.165831	0.090591	-0.109846	0.325258
	Max Lod	1.386744	0.621176	0.000000	2.275082
0.80	0.010	1.416062	0.842191	-3.417510	2.483115
	0.110	1.205654	0.596778	-1.436425	2.033334
	0.210	0.908019	0.435612	-0.750945	1.536200
	0.310	0.560532	0.276736	-0.355270	0.981137
	0.410	0.193275	0.105556	-0.117106	0.373250
	Max Lod	1.479069	0.701169	0.000000	2.483115
0.90	0.010	1.459270	0.977028	-4.117857	2.707694

	0.110	1.289979	0.683515	-1.714240	2.228947
	0.210	0.994402	0.495498	-0.874664	1.696801
	0.310	0.629560	0.316290	-0.402178	1.098188
	0.410	0.225672	0.123929	-0.127049	0.429693
	Max Lod	1.550329	0.798981	0.000000	2.707694
0.99	0.010	1.137297	1.494404	-7.001071	2.953388
	0.110	1.343442	0.813981	-2.255928	2.445284
	0.210	1.080564	0.571825	-1.077144	1.876795
	0.310	0.705907	0.364279	-0.473198	1.231807
	0.410	0.264679	0.146829	-0.141501	0.497446
	Max Lod	1.611120	0.916339	0.000000	2.953388

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **Teta(Θ):** Fracción de recombinación (0.10-0.41). **Media:** Media del valor de ligamiento calculado. **SD:** Desviación estándar. **LOD min:** Valor de ligamiento mínimo calculado. **LOD máx:** valor de ligamiento máximo calculado. **Max Lod:** Valor de ligamiento máximo considerando el verdadero valor de recombinación.

Tabla 89. Numero de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor de ligamiento (Lod Score) calculado con el programa MSIM en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Pen	LOD	Replicas	Porcentaje
0.5	1	678	67.800
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.6	1	727	72.700
	2	79	7.900
	3	0	0.000
0.7	1	713	71.300
	2	79	7.900
	3	0	0.000
0.8	1	736	73.600
	2	363	36.300
	3	0	0.000
0.9	1	736	73.600
	2	368	36.800
	3	0	0.000
0.99	1	740	74.000
	2	380	38.000
	3	0	0.000

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **LOD:** Valor de ligamiento. **Replicas:** Numero de replicas. **Porcentaje:** Porcentaje de replicas que obtuvieron determinado valor de ligamiento.

Tabla 90. Valores de ligamiento (Lod Score) calculados con el programa ISIM maximizando el valor de recombinación a diferentes valores de penetrancia en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Pen	Teta	Media	DS	LOD Min	LOD Max
0.5	-	1.224533	0.488004	-0.096322	1.915178
0.6	-	1.344434	0.550223	-0.098649	2.114574
0.7	-	1.454085	0.618948	-0.101208	2.315175
0.8	-	1.548516	0.708102	-0.103464	2.525828
0.9	-	1.622626	0.816728	-0.248769	2.753031
0.9999	-	1.656171	0.990723	-0.302299	3.001353

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **Teta(Θ):** Fracción de recombinación (0.10-0.41). **Media:** Media del valor de ligamiento calculado. **SD:** Desviación estándar. **LOD min:** Valor de ligamiento mínimo calculado. **LOD máx:** valor de ligamiento máximo calculado.

Tabla 91. Número de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor ligamiento (Lod Score) calculado con el programa ISIM en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Pen	LOD	Replicas	Porcentaje
0.5	1	731	73.100
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.6	1	750	75.000
	2	89	8.900
	3	0	0.000
0.7	1	735	73.500
	2	291	29.100
	3	0	0.000
0.8	1	757	75.700
	2	392	39.200
	3	0	0.000
0.9	1	767	76.700
	2	398	39.800
	3	0	0.000
0.99	1	762	76.200
	2	413	41.300
	3	89	8.900

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **LOD:** Valor de ligamiento. **Réplicas:** Numero de replicas. **Porcentaje:** Porcentaje de replicas que obtuvieron determinado valor de ligamiento.

- Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

Los resultados de poder de ligamiento en la familia 2 muestran que teniendo en cuenta una penetrancia de 0.5 a 0.99 no posible estimar valores de ligamiento mayores a 1 Tabla 92. Considerando una penetrancia de 0.99 existe una probabilidad de 0% de obtener valores superiores a 1, el valor máximo calculado fue de 0.997477. Tabla 93. Valores entre 0 y 1 indican posible ligamiento, valores entre 1 y 2 indican alta probabilidad de ligamiento y valores superiores a 3 indican ligamiento establecido. Maximizando los valores de recombinación se es posible estimar un valor de ligamiento máximo de 3.001353. Tabla 94. Considerando una penetrancia de 0.99 existe una probabilidad de 12.2% de obtener valores superiores a 1. Tabla 95. Teniendo en cuenta estos resultados el análisis de esta familia puede arrojar valores superiores a 1 que son indicativo de posible ligamiento.

Tabla 92. Valores de Ligamiento (Lod Score) calculados con el programa MSIM considerando diferentes valores de recombinación y penetrancia en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Pen	Teta	Media	DS	LOD Min	LOD Max
0.50	0.010	0.195148	0.229360	-1.077859	0.524318
	0.110	0.114596	0.121366	-0.304381	0.330991
	0.210	0.055414	0.062244	-0.134624	0.172369
	0.310	0.020713	0.025426	-0.055359	0.069199
	0.410	0.004116	0.005509	-0.012401	0.014617
	Max Lod	0.223410	0.169541	0.000000	0.524318
0.60	0.010	0.242670	0.254009	-1.070304	0.603355
	0.110	0.143208	0.136765	-0.320762	0.382602
	0.210	0.068442	0.068901	-0.135850	0.197514
	0.310	0.024808	0.027211	-0.053723	0.072587
	0.410	0.004770	0.005727	-0.012274	0.014536
	Max Lod	0.270270	0.196746	0.000000	0.603355
0.70	0.010	0.295573	0.291656	-1.052361	0.701114
	0.110	0.177959	0.160355	-0.337875	0.450961
	0.210	0.085188	0.080135	-0.138274	0.233418
	0.310	0.030186	0.030634	-0.052471	0.083926
	0.410	0.005620	0.006232	-0.012456	0.014706
	Max Lod	0.325419	0.231453	0.000000	0.701114
0.80	0.010	0.347686	0.348002	-1.069852	0.812452
	0.110	0.217188	0.192837	-0.371828	0.534250
	0.210	0.105558	0.096287	-0.161252	0.280877
	0.310	0.036938	0.035905	-0.060687	0.100097
	0.410	0.006677	0.007059	-0.013049	0.016357
	Max Lod	0.387782	0.270326	0.000000	0.812452
0.90	0.010	0.380503	0.439351	-1.289029	0.921972
	0.110	0.254023	0.232704	-0.481439	0.621050
	0.210	0.126756	0.115513	-0.204723	0.334269
	0.310	0.044234	0.042356	-0.071127	0.119593
	0.410	0.007800	0.008072	-0.014036	0.018964
	Max Lod	0.451729	0.303705	0.000000	0.921972
0.99	0.010	0.346930	0.628671	-2.512226	0.997477
	0.110	0.274470	0.266248	-0.607920	0.683309
	0.210	0.140375	0.130228	-0.230251	0.374484
	0.310	0.048968	0.047023	-0.076881	0.134609
	0.410	0.008456	0.008704	-0.014982	0.020811
	Max Lod	0.491131	0.327506	0.000000	0.997477

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **Teta(θ):** Fracción de recombinación (0.10-0.41). **Media:** Media del valor de ligamiento calculado. **SD:** Desviación estándar. **LOD min:** Valor de ligamiento mínimo calculado. **LOD máx:** valor de ligamiento máximo calculado. **Max Lod:** Valor de ligamiento máximo considerando el verdadero valor de recombinación.

Tabla 93. Numero de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor de ligamiento (Lod Score) calculado con el programa MSIM en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Pen	LOD	Replicas	Porcentaje
0.5	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.6	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.7	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.8	1	0	0.000
	2	0	0.000

	3	0	0.000
0.9	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.99	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **LOD:** Valor de ligamiento. **Réplicas:** Número de replicas. **Porcentaje:** Porcentaje de replicas que obtuvieron determinado valor de ligamiento.

Tabla 94. Valores de ligamiento (Lod Score) calculados con el programa ISIM maximizando el valor de recombinación a diferentes valores de penetrancia en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Pen	Teta	Media	DS	LOD Min	LOD Max
0.5	-	0.235579	0.176958	-0.105640	0.544808
0.6	-	0.283638	0.206380	-0.130160	0.626406
0.7	-	0.340412	0.243317	-0.197439	0.726716
0.8	-	0.403966	0.284694	-0.337945	0.840317
0.9	-	0.465769	0.328088	-0.788481	0.951548
0.9999	-	0.510990	0.341321	-0.051196	1.027985

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **Teta(θ):** Fracción de recombinación (0.10-0.41). **Media:** Media del valor de ligamiento calculado. **SD:** Desviación estándar. **LOD min:** Valor de ligamiento mínimo calculado. **LOD máx:** valor de ligamiento máximo calculado.

Tabla 95. Número de réplicas en la simulación que se asignan a cada valor ligamiento (Lod Score) calculado con el programa ISIM en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Pen	LOD	Replicas	Porcentaje
0.5	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.6	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.7	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.8	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.9	1	0	0.000
	2	0	0.000
	3	0	0.000
0.99	1	122	12.200
	2	0	0.000
	3	0	0.000

Pen: Penetrancia (0.50-0.99). **LOD:** Valor de ligamiento. **Réplicas:** Numero de replicas. **Porcentaje:** Porcentaje de replicas que obtuvieron determinado valor de ligamiento.

- Análisis de Inconsistencias mendelianas

Se revisaron cada uno de los genotipos con el fin de identificar las inconsistencias mendelianas y se volvieron a genotipificar cuando fue necesario hasta corregir todas las inconsistencias.

- Análisis de ligamiento genético

Se evaluó la presencia de ligamiento genético mediante el programa MLINK del paquete LINKAGE versión 5.25. Para este análisis se asumió un patrón de herencia autosómico dominante y se consideraron diferentes valores de penetrancia (de 0.5 a 0.99), una frecuencia del alelo afectado de 0.01 y frecuencias iguales para los alelos de los marcadores. El valor de ligamiento (*Lod Score*) calculado en el análisis de ligamiento se define como la razón de disparidad (*log odds*) de ligamiento a una fracción de recombinación (Θ) específica. Un lod score de 3 representa una disparidad de 1000 a 1 a favor del ligamiento e indica ligamiento establecido, un lod score de 2 representa una disparidad de 100 a 1 a favor del ligamiento e indica ligamiento muy probable, un lod score de 1 representa una disparidad de 10 a 1 a favor del ligamiento e indica ligamiento posible y un lod score de 0 representa una disparidad de 1 a 1 a favor del ligamiento e indica posible asociación al azar, mientras que un lod score de -2 representa una disparidad de 100 a 1 en contra de ligamiento e indica asociación al azar establecida. Anexo 11.

- Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

En el análisis de ligamiento genético de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) se encontraron valores negativos de ligamiento en la mayoría de los marcadores analizados en los loci ETM2, ETM3 y ETM4, lo cual, indica ausencia de ligamiento. Solo en los marcadores del locus ETM1 se encontraron valores de ligamiento positivos. Tablas 96-101. El valor de ligamiento más alto fue de 0.85 en el marcador

D3S1267 a una fracción de recombinación de 0.1 asumiendo una penetrancia del 60% y 70%. Este resultado provee evidencia de posible ligamiento en esta región genética. Tabla 96 y 97.

Tabla 96. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 50% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
50% (0.5)	ETM1	3q13	D3S1558	0.19	0.25	0.19	0.09	0.00
			D3S3515	0.24	0.19	0.14	0.07	0.00
			D3S1267	0.83	0.62	0.38	0.15	0.00
			D3S1589	0.08	0.16	0.12	0.04	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.62	-0.36	-0.21	-0.09	0.00
			D2S150	-0.62	-0.36	-0.21	-0.09	0.00
			D2S220	-0.56	-0.23	-0.09	-0.03	0.00
			D2S171	-0.62	-0.36	-0.21	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.38	0.30	0.20	0.09	0.00
			D6S274	-0.71	-0.32	-0.12	-0.03	0.00
			D6S285	-0.39	-0.15	-0.03	0.02	0.00
	ETM4	5q35	D6S422	-0.56	-0.26	-0.10	-0.02	0.00
			D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-1.08	-0.59	-0.30	-0.11	0.00
			D5S2069	-0.36	-0.12	-0.02	0.01	0.00
				D5S498	-0.32	-0.13	-0.05	-0.01

Tabla 97. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 60% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
60% (0.6)	ETM1	3q13	D3S1558	0.20	0.27	0.21	0.10	0.00
			D3S3515	0.25	0.20	0.14	0.08	0.00
			D3S1267	0.85	0.65	0.40	0.16	0.00
			D3S1589	0.09	0.18	0.14	0.05	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.64	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
			D2S150	-0.64	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
			D2S220	-0.55	-0.19	-0.06	-0.02	0.00
			D2S171	-0.64	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.18	0.18	0.14	0.08	0.00
			D6S274	-0.83	-0.36	-0.14	-0.03	0.00
			D6S285	-0.49	-0.20	-0.05	0.01	0.00
	ETM4	5q35	D6S422	-0.67	-0.30	-0.11	-0.03	0.00
			D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-1.21	-0.65	-0.32	-0.12	0.00
			D5S2069	-0.46	-0.16	-0.03	0.01	0.00
				D5S498	-0.41	-0.17	-0.07	-0.02

Tabla 98. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 70% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
70% (0.7)	ETM1	3q13	D3S1558	0.19	0.28	0.23	0.11	0.00
			D3S3515	0.25	0.20	0.14	0.08	0.00
			D3S1267	0.85	0.66	0.42	0.17	0.00
			D3S1589	0.08	0.19	0.15	0.06	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.66	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
			D2S150	-0.66	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
			D2S220	-0.50	-0.14	-0.03	-0.01	0.00
			D2S171	-0.66	-0.38	-0.21	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	-0.1	0.01	0.06	0.06	0.00
			D6S274	-0.92	-0.40	-0.15	-0.03	0.00
			D6S285	-0.57	-0.24	-0.07	0.01	0.00
			D6S422	-0.76	-0.33	-0.13	-0.03	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-1.35	-0.71	-0.35	-0.13	0.00
			D5S2069	-0.55	-0.19	-0.04	0.01	0.00
			D5S498	-0.52	-0.23	-0.09	-0.02	0.00

Tabla 99. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 80% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
80% (0.8)	ETM1	3q13	D3S1558	0.13	0.28	0.23	0.11	0.00
			D3S3515	0.25	0.20	0.14	0.08	0.00
			D3S1267	0.80	0.65	0.43	0.18	0.00
			D3S1589	0.03	0.18	0.16	0.06	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
			D2S150	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
			D2S220	-0.45	-0.08	0.02	0.01	0.00
			D2S171	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	-0.49	-0.20	-0.03	0.03	0.00
			D6S274	-1.04	-0.46	-0.17	-0.04	0.00
			D6S285	-0.63	-0.27	-0.08	0.00	0.00
			D6S422	-0.85	-0.37	-0.14	-0.03	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-1.54	-0.80	-0.39	-0.14	0.00
			D5S2069	-0.62	-0.22	-0.06	0.00	0.00
			D5S498	-0.69	-0.31	-0.13	-0.03	0.00

Tabla 100. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 90% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
90% (0.9)	ETM1	3q13	D3S1558	0.01	0.24	0.23	0.12	0.00
			D3S3515	0.25	0.20	0.14	0.08	0.00
			D3S1267	0.67	0.62	0.44	0.18	0.00
			D3S1589	-0.10	0.15	0.16	0.07	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
			D2S150	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
			D2S220	-0.42	-0.02	0.07	0.03	0.00
			D2S171	-0.66	-0.38	-0.22	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	-1.09	-0.47	-0.13	0.01	0.00
			D6S274	-1.22	-0.54	-0.20	-0.05	0.00
			D6S285	-0.66	-0.29	-0.08	0.00	0.00
			D6S422	-0.97	-0.42	-0.16	-0.03	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-1.84	-0.94	-0.44	-0.15	0.00
			D5S2069	-0.68	-0.24	-0.06	-0.00	0.00
			D5S498	-0.98	-0.45	-0.18	-0.04	0.00

Tabla 101. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 99% en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
99% (0.99)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.32	0.15	0.22	0.12	0.00
			D3S3515	0.25	0.20	0.14	0.08	0.00
			D3S1267	0.34	0.53	0.43	0.19	0.00
			D3S1589	-0.43	0.06	0.15	0.07	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	-0.67	-0.39	-0.22	-0.09	0.00
			D2S150	-0.67	-0.39	-0.22	-0.09	0.00
			D2S220	-0.47	0.03	0.13	0.06	0.00
			D2S171	-0.67	-0.39	-0.22	-0.09	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	-1.95	-0.76	-0.23	-0.01	0.00
			D6S274	-1.61	-0.68	-0.25	-0.06	0.00
			D6S285	-0.69	-0.30	-0.08	0.00	0.00
			D6S422	-1.17	-0.48	-0.18	-0.04	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	-0.00	-0.00	-0.00	-0.00	0.00
			D5S429	-2.44	-1.16	-0.52	-0.17	0.00
			D5S2069	-0.79	-0.26	-0.07	-0.00	0.00
			D5S498	-1.58	-0.67	-0.26	-0.06	0.00

▪ Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

En la familia 2 con Temblor esencial (F2TE), se encontraron valores negativos de ligamiento para los marcadores del locus ETM1 en los demás locus se reportaron valores positivos. Tablas 102-107. Los valores de ligamiento más altos fueron de 0,68 y 0.63 a una fracción de recombinación de 0.1 y una penetrancia del 99%, en

los marcadores D5S429 y D5S2069 respectivamente, ubicados en el locus ETM4. Tabla 102. Este resultado provee evidencia posible ligamiento a esta región genética.

Tabla 102. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 50% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
50% (0.5)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.10	-0.09	-0.04	-0.01	0.00
			D3S3515	-0.07	-0.04	-0.02	-0.01	0.00
			D3S1267	-0.17	-0.11	-0.05	-0.01	0.00
			D3S1589	0.14	0.08	0.03	0.01	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.14	0.08	0.04	0.01	0.00
			D2S150	0.20	0.12	0.05	0.01	0.00
			D2S220	0.18	0.09	0.04	0.01	0.00
			D2S171	-0.05	-0.00	0.01	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.18	0.1	0.04	0.01	0.00
			D6S274	0.18	0.1	0.04	0.01	0.00
			D6S285	0.18	0.1	0.04	0.01	0.00
			D6S422	0.29	0.14	0.05	0.01	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.11	0.08	0.04	0.01	0.00
			D5S429	0.25	0.09	0.02	0.00	0.00
			D5S2069	0.30	0.16	0.07	0.02	0.00
			D5S498	0.17	0.06	0.02	0.00	0.00

Tabla 103. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 60% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
60% (0.6)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.14	-0.11	-0.05	-0.01	0.00
			D3S3515	-0.09	-0.05	-0.02	-0.01	0.00
			D3S1267	-0.19	-0.12	-0.05	-0.01	0.00
			D3S1589	0.13	0.07	0.03	0.01	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.13	0.07	0.03	0.01	0.00
			D2S150	0.18	0.11	0.05	0.01	0.00
			D2S220	0.20	0.11	0.05	0.01	0.00
			D2S171	-0.08	-0.01	0.01	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.20	0.11	0.05	0.01	0.00
			D6S274	0.20	0.11	0.05	0.01	0.00
			D6S285	0.20	0.11	0.05	0.01	0.00
			D6S422	0.37	0.19	0.07	0.01	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.11	0.08	0.04	0.01	0.00
			D5S429	0.33	0.14	0.04	0.01	0.00
			D5S2069	0.35	0.18	0.07	0.02	0.00
			D5S498	0.23	0.09	0.03	0.01	0.00

Tabla 104. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 70% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
70% (0.7)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.21	-0.13	-0.06	-0.01	0.00
			D3S3515	-0.12	-0.06	-0.03	-0.01	0.00
			D3S1267	-0.24	-0.14	-0.06	-0.01	0.00
			D3S1589	0.09	0.06	0.03	0.01	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.14	0.07	0.03	0.01	0.00
			D2S150	0.16	0.10	0.05	0.01	0.00
			D2S220	0.23	0.13	0.06	0.01	0.00
			D2S171	-0.10	-0.01	0.01	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.23	0.13	0.06	0.01	0.00
			D6S274	0.23	0.13	0.06	0.01	0.00
			D6S285	0.23	0.13	0.06	0.01	0.00
			D6S422	0.46	0.24	0.09	0.02	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.10	0.08	0.04	0.01	0.00
			D5S429	0.42	0.19	0.06	0.01	0.00
			D5S2069	0.41	0.21	0.08	0.02	0.00
			D5S498	0.29	0.13	0.04	0.01	0.00

Tabla 105. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 80% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
80% (0.8)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.33	-0.17	-0.07	-0.02	0.00
			D3S3515	-0.19	-0.09	-0.04	-0.01	0.00
			D3S1267	-0.34	-0.17	-0.07	-0.02	0.00
			D3S1589	0.03	0.04	0.02	0.00	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.15	0.07	0.02	0.00	0.00
			D2S150	0.13	0.1	0.05	0.02	0.00
			D2S220	0.26	0.15	0.07	0.02	0.00
			D2S171	-0.12	-0.01	0.02	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.26	0.15	0.07	0.02	0.00
			D6S274	0.26	0.15	0.07	0.02	0.00
			D6S285	0.26	0.15	0.07	0.02	0.00
			D6S422	0.56	0.30	0.11	0.02	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.09	0.08	0.05	0.01	0.00
			D5S429	0.52	0.25	0.08	0.01	0.00
			D5S2069	0.49	0.24	0.09	0.02	0.00
			D5S498	0.36	0.17	0.06	0.01	0.00

Tabla 106. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 90% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
90% (0.9)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.52	-0.22	-0.08	-0.02	0.00
			D3S3515	-0.29	-0.13	-0.06	-0.01	0.00
			D3S1267	-0.51	-0.22	-0.08	-0.02	0.00
			D3S1589	-0.07	0.00	0.01	0.00	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.18	0.07	0.02	0.00	0.00
			D2S150	0.06	0.08	0.05	0.02	0.00
			D2S220	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D2S171	-0.13	0.00	0.02	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S274	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S285	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S422	0.65	0.36	0.14	0.02	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.07	0.07	0.05	0.01	0.00
			D5S429	0.61	0.31	0.10	0.02	0.00
			D5S2069	0.57	0.29	0.10	0.02	0.00
			D5S498	0.41	0.20	0.08	0.02	0.00

Tabla 107. Resultados del análisis de ligamiento bipuntual considerando una penetrancia del 99% en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Penetrancia	Locus	Región	Marcador	Fracción de Recombinación				
				0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
99% (0.99)	ETM1	3q13	D3S1558	-0.67	-0.25	-0.09	-0.02	0.00
			D3S3515	-0.37	-0.16	-0.06	-0.02	0.00
			D3S1267	-0.68	-0.26	-0.09	-0.02	0.00
			D3S1589	-0.15	-0.02	0.00	0.00	0.00
	ETM2	2p25-p22	D2S224	0.19	0.07	0.02	0.00	0.00
			D2S150	-0.11	0.04	0.05	0.02	0.00
			D2S220	0.30	0.18	0.08	0.02	0.00
			D2S171	-0.14	0.01	0.03	0.01	0.00
	ETM3	6p23	D6S1630	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S274	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S285	0.28	0.17	0.08	0.02	0.00
			D6S422	0.65	0.36	0.14	0.02	0.00
	ETM4	5q35	D5S625	0.03	0.07	0.05	0.02	0.00
			D5S429	0.68	0.35	0.12	0.02	0.00
			D5S2069	0.63	0.32	0.11	0.02	0.00
			D5S498	0.44	0.22	0.08	0.02	0.00

Se encontró evidencia de posible ligamiento en el marcador D3S1267 del locus ETM1 en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) localizado en la región 3q13 y en los marcadores D5S429 y D5S2069 del locus ETM4 en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) localizado en la región 5q35. Sin embargo, teniendo en cuenta no se encontró evidencia fuerte de ligamiento entre los loci candidatos evaluados y el fenotipo temblor esencial en las dos familias analizadas, dado que no se encontraron

valores de ligamiento mayores a 3, la estrategia se orientó a la búsqueda de variantes genéticas mediante el análisis de todo el exoma por secuenciación de última generación (WES) en los miembros afectados y no afectados de cada una de las familias con Temblor esencial.

- Análisis de exoma

Se secuenciaron las regiones codificantes del genoma mediante secuenciación de última generación (WES) y se obtuvo los datos crudos para 4 individuos por familia pertenecientes a las familias con Temblor Esencial. Tabla 108.

Tabla 108. Individuos seleccionados para análisis de exoma en las familias con Temblor Esencial.

Familia	Parentesco	ID	Estatus
Fam1	Caso Índice	F1II:3 (174)	Afectado
	Hija	F1III:6 (70)	Afectado
	Hijo	F1II:2 (74)	Afectado
	Hija	F1II:8 (77)	Sana
Fam2	Caso Índice	F2III:2 (341)	Afectado
	Hija	F2IV:4 (342)	Afectado
	Hija	F2IV:2 (439)	Afectado
	Hermano	F2III:7 (440)	Afectado

- Calidad de las secuencias

En general se observaron resultados óptimos en el proceso de secuenciación según los resultados obtenidos a partir de los criterios evaluados por la empresa MacroGen: Número total de bases secuenciadas, número total de lecturas (reads). contenido Citocina/Guanina, contenido Adenina/Timina, Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20, proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30. Tabla 109. La interpretación de los puntajes de calidad Phred se presentan en el Anexo 2. Adicionalmente se evaluaron los siguientes parámetros con la herramienta fastqc v0.11.5: calidad de la secuencia por base nucleotídica, calidad por celda del secuenciador, valores de calidad por secuencia

(Phred score), contenido AC/GT Adenina-Citocina/Guanina-Timina), contenido CG (Citocina/Guanina), contenido de N (posiciones en los cuales no fue posible asignar con suficiente confianza la base nucleotídica), distribución de la longitud de la secuencia, niveles de duplicación, secuencias sobrerrepresentadas, contenido de adaptadores y contenido de K-meros (todas las subsecuencias posibles (de longitud k=7) identificadas en una lectura obtenida a través de NGS. Las secuencias de las familias con temblor esencial cumplieron con los criterios de calidad evaluados (Datos no mostrados).

Tabla 109. Resultados obtenidos a partir de la secuenciación para cada una de las muestras de las familias con Temblor esencial.

	ID	# pb x lectura	# Total lecturas	% CG	% AT	% Q20	% Q30
Fam1	F1II:3 (174)	7,625,642,208	75,501,408	48.59	51.41	97.18	92.98
	F1III:6 (70)	6,849,346,512	67,815,312	48.82	51.18	97.46	93.48
	F1II:2 (74)	10,630,276,058	105,250,258	51.909	48.09	98.273	95.033
	F1II:8 (77)	13,926,375,150	92,227,650	51.82	48.18	98.24	95.0
Fam2	F2III:2 (341)	7,075,530,962	70,054,762	48.25	51.75	97.26	93.17
	F2IV:4 (342)	7,682,604,188	76,065,388	48.3	51.7	97.01	92.66
	F2IV:2 (439)	13,617,815,408	90,184,208	52.75	47.25	98.22	94.96
	F2III:7 (440)	9,146,384,462	90,558,262	52.039	47.96	98.434	95.333

ID: Nombre de la muestra. **#pb x lectura:** Número total de bases. **#Total lecturas:** Número total de lecturas (reads). **%CG:** Contenido Citocina/Guanina. **%AT:** Contenido Adenina/Timina. **%Q20:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 20. **%Q30:** Proporción de lecturas que tienen un puntaje de calidad Phred mayor a 30.

- Identificación de variantes genéticas

Por individuo se identificaron en promedio un total de 55.000 variantes. Resultados que están de acuerdo con lo reportado en la literatura. Después de aplicar los filtros antes mencionados para el filtrado de las variantes se obtuvo en promedio 28.000 variantes tipo SNPs (Polimorfismos de un solo nucleótido) y 2600 variantes tipo INDELS (Inserción/Delección) Tabla 110.

Tabla 110. Numero de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes y filtrado de variantes con el programa GATK en las familias con Temblor esencial.

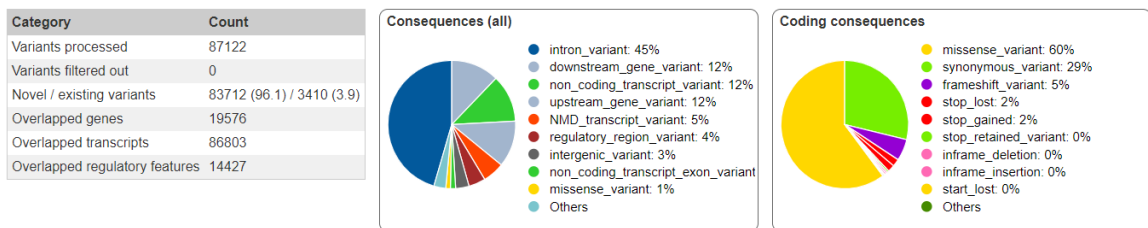
Familia	ID	# Variantes (variant calling)			# Variantes (Hard Filtering)		# Var x Dúo		
		TOTAL	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	SNPs	INDELS	
Fam1	F1III:6 (174)	87122	56684	52084	4588	14855	70622	6764	
	F1II:3 (70)		58654	53928	4716	31715			2469
	F1II:2 (74)		60866	55476	5379	49158			4393
	F1II:8 (77)		62006	56305	5691	51099			4721
Fam2	F2III:2 (341)	84522	55133	50571	4556	17491	67278	6696	
	F2IV:4 (342)		55028	50406	4613	17791			1877
	F2IV:2 (439)		57414	51757	5642	46853			4532
	F2III:7 (440)		56880	47833	2297	44455			3802

Variantes (variant calling): Número de variantes identificadas en el proceso de llamado de variantes (Variant calling – Haplotype calling). # **Variantes (Hard filtering)**. Número de variantes identificadas después del proceso de filtrado. # **Var x Familia**: Numero de variantes identificadas en cada familia. **SNPs**: Polimorfismos de un solo nucleótido. **INDELS**: Variantes tipo Inserción/Delección.

- Anotación de Variantes
 - Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

De las 87122 variantes identificadas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como sinónimas, de estas, el 60% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 5% a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 36.

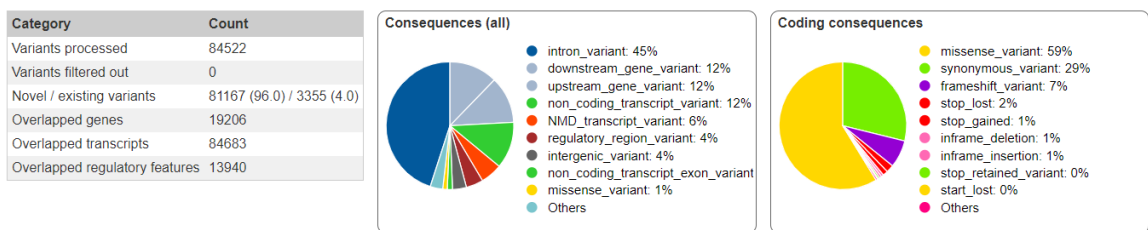
Figura 36. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) con la herramienta VEP.



▪ Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

De las 84522 variantes identificadas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) antes de realizar los filtros, el 45% se ubicaron en regiones intrónicas, 12% corriente arriba y 12% corriente abajo de las regiones génicas. El 55% restante corresponden a variantes ubicadas en regiones codificantes, de estas, el 29% se clasificaron como sinónimas, el 59% corresponden a variantes de cambio de sentido y el 7% a variantes de cambio en el marco de lectura, el 2% corresponden a variantes de pérdida o ganancia de un codón de parada. Figura 37.

Figura 37. Clasificación de las variantes genéticas encontradas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) con la herramienta VEP.



Cerca del 50% de las variantes identificadas corresponden a variantes no sinónimas. Estas variantes son importantes porque tienen un efecto mucho mayor en un individuo que una mutación sinónima, en las cuales, el cambio de nucleótido específico en la cadena de DNA no modifica la secuencia de la proteína codificada. Por su parte las mutaciones no sinónimas, ya sea, por inserción, delección o cambio de un nucleótido en la secuencia de DNA podrían causar cambios en cuanto a estructura y función de la proteína que podrían estar directamente relacionadas con el fenotipo.

- **Caracterización de variantes**

- Identificación de variantes asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson, según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Para este análisis se consideraron solo las variantes no sinónimas. Estas variantes, aunque han sido asociadas específicamente a temblor esencial o enfermedad de Parkinson no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante), 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas. Los resultados de estos análisis se encuentran en el Anexo 12.

Anexo 12. Identificación de variantes asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson.

Existe un gran número de evidencias reportadas en la literatura que apoyan una relación entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson (189-195), por lo cual, se consideró tener en cuenta en este análisis las variantes relacionadas con Temblor esencial y enfermedad de Parkinson. En este análisis se encontraron variantes de susceptibilidad tanto para el fenotipo temblor esencial como para Parkinson presentes en todos los individuos afectados que estarían aportando al desarrollo del fenotipo. La principal variante candidata que se encontró en este análisis se encontró en gen DRD3. Aunque, la mayoría de predictores de patogenicidad catalogan esta variante como tolerante o benigna, otros estudios han reportado asociación de variantes en este gen con Temblor esencial (158-160). Este gen se encuentra localizado en región 3q13, para la cual, en el análisis de ligamiento

de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) se encontraron resultados que indican posible ligamiento, sin embargo, es posible que existan otras variantes que se encuentren interactuando y aportando al desarrollo del fenotipo en estas familias.

- Variantes identificadas en genes candidatos específicos de Temblor esencial

Se identificaron las variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de Alzheimer familiar DRD3, DNAJC13, CHCHD2 y TENM4, FUS, LINGO1. Estas variantes, aunque se encuentran en genes previamente asociados a temblor esencial no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante). 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas. Los resultados de estos análisis se encuentran en el Anexo 13

Anexo 13. Variantes identificadas en genes candidatos específicos de Temblor esencial.

- Priorización de variantes

La priorización de las variantes se realizó teniendo en cuenta diferentes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas (DP>30). 2. Panel de genes candidatos para Temblor esencial. Este panel se diseñó a partir de la información contenida en la base de datos del El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), de la cual se extrajo una lista de 346 genes asociados con Temblor Esencial y Parkinson. Anexo 14.

Anexo 14. Panel genes temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=parkinson>, y
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=essential+tremor> 3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico recesivo. 5. Frecuencia alélica de la variante (rara MAF<0.05) 6. valores de conservación evolutiva y patogenicidad. Se seleccionaron las variantes candidatas según los criterios de priorización. Se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un MAF>0.05 que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhen2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en el individuo afectado y estuviera ausente en el individuo sano.

- Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

En la familia 2 con Temblor esencial (F2TE) se identificaron nueve variantes que cumplieron los criterios de priorización, TNFRSF1B:c.G694A:p.E232K, TTN:c.C17129T:p.A5710V, DNAJC13,c.C4543T:p.P1515S, VDR:c.G3A:p.M1I, LRRK2:c.G4541A:p.R1514Q, SMPD1:c.107:108insGGC:p.V36delinsVA, ANKH:c.G560A:p.R187Q, TCAP:c.C316T:p.R106C, y CYP2D6:c.G421A:p.G141R. De estas, TTN:c.C17129T:p.A5710V, ANKH:c.G560A:p.R187Q, y TCAP:c.C316T:p.R106C se consideran benignas o probablemente benignas según la base de datos de ClinVar. Tres variantes, VDR:c.G3A:p.M1I, CYP2D6:c.G421A:p.G141R y TCAP:c.C316T:p.R106C se consideran como deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhen2 y presentan valores de CADD mayores a 14. En las Tablas 111-114 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de

conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Tabla 111. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F1III:8 77	F1II:3 70	F1III:2 74	F1III:6 174
chr1	12253062	12253062	G	A	exonic	TNFRSF1B	non syn	exon6 c.G694A p.E232K	.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr2	179589241	179589241	G	A	exonic	TTN	non syn	exon69 c.C17129T p.A5710V	other Benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Cardiovascular phenotype Distal myopathy Markesbery-Griggs type Hereditary myopathy with early respiratory failure Myopathy early-onset with fatal cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Dominant Hypertrophic cardiomyopathy Limb-Girdle Muscular Dystrophy Recessive	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	132221139	132221139	C	T	exonic	DNAJC13	non syn	exon40 c.C4543T p.P1515S	.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr5	14751305	14751305	C	T	exonic	ANKH	Non syn	exon5 c.G560A p.R187Q	Likely benign Likely benign	Chondrocalcinosis Craniometaphyseal dysplasia	0/0	0/1	0/1	0/1
chr11	6411935	6411935	-	GGC	exonic	SMPD1	Non frameshift insertion	exon1 c.107 108insGGC p.V36delinsVA	.	.	0/0	1/1	1/2	1/2
chr12	48272894	48272894	C	T	exonic	VDR	non syn	exon3 c.G3A p.M11	.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	40707778	40707778	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon32 c.G4541A p.R1514Q	Uncertain significance	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/0	0/1	0/1	0/1
chr17	37822174	37822174	C	T	exonic	TCAP	non syn	exon2 c.C316T p.R106C	other Likely benign Benign Benign Benign Likely benign	not specified Primary familial hypertrophic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy 1 Primary familial hypertrophic cardiomyopathy Cardiovascular phenotype Hypertrophic cardiomyopathy	0/0	0/1	0/1	0/1
chr22	42524878	42524878	C	T	exonic	CYP2D6	non syn	exon3 c.G421A p.G141R	.	.	0/0	0/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, inserción). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F1III:8:** Miembro de la familia no afectado. **F1II:3:** Miembro de la familia afectado. **F1III:2:** Miembro de la familia afectado. **F1III:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 112. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr1	G	A	TNFRSF1B	rs5746026	0.023	0.014	0.0288	0.095	0.028	0.0133	0.0247	0.0249	0.095	0/0	0/1	0/1	0/1
chr2	G	A	TTN	rs17355446	0.051	0.14	0.511	0.1873	0.015	0.0058	0.0188	0.0233	0.01591	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	0.012	0.025	0.0208	0.0200	0.02	0.0037	0.0214	0.0161	0.0192	0/0	0/1	0/1	0/1
chr5	C	T	ANKH	rs146886108	0.0018	0.0029	0.0031	0.007	0.0056	0.0007	0.0002	0.00026	0.0024	0/0	0/1	0/1	0/1
chr11	-	GGC	SMPD1	rs775568984	.	.	0.0063	0.0048	.	0.0024	0.0059	0.0044	0.0025	0/0	1/1	1/2	1/2
chr12	C	T	VDR	rs749049677	.	.	0	0.002	.	0	0	0	0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs35507033	0.0016	0.0014	0.0038	0.0013	0.0052	0.0011	0.0018	0.0053	0.0036	0/0	0/1	0/1	0/1
chr17	C	T	TCAP	rs45578741	0.0084	0.049	0.0196	0.01744	0.0036	0.0019	0.0013	0.0059	0.001277	0/0	0/1	0/1	0/1
chr22	C	T	CYP2D6	rs538707090	0.0012	0.0086	0.0016	0.00198	.	9.294e-05	0	0	0.0024	0/0	0/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 113. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr1	G	A	TNFRSF1B	rs5746026	0.999	0.707	2.24	1.293	1.048	0.003	0.003	6.519	0/0	0/1	0/1	0/1
chr2	G	A	TTN	rs17355446	1.000	0.554	6.01	6.549	1.048	1.000	0.994	20.521	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	1.000	0.732	5.81	4.742	0.935	1.000	0.861	16.329	0/0	0/1	0/1	0/1
chr5	C	T	ANKH	rs146886108	1.000	0.732	4.65	2.163	0.068	0.888	0.930	13.739	0/0	0/1	0/1	0/1
chr11	-	GGC	SMPD1	rs775568984	0/0	1/1	1/2	1/2
chr12	C	T	VDR	rs749049677	1.000	0.706	3.44	5.988	0.070	1.000	0.999	12.102	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs35507033	1.000	0.495	5.03	5.841	0.998	1.000	1.000	14.980	0/0	0/1	0/1	0/1
chr17	C	T	TCAP	rs45578741	1.0	0.495	5.71	1.289	0.935	0.912	0.757	17.338	0/0	0/1	0/1	0/1
chr22	C	T	CYP2D6	rs538707090	0.000	0.615	1.39	2.617	-0.398	0.012	0.000	5.022	0/0	0/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 114. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN	Fathmm MKL	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr1	TNFRSF1B	rs5746026	T	B	B	N	N	N	D	N	0.057	T	T	.	5.680	0.966	N	0/0	0/1	0/1	0/1
chr2	TTN	rs17355446	T	P	B	.	D	.	T	N	0.15	T	T	.	22.7	0.988	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs55825559	T	B	B	D	D	M	T	D	0.242	T	T	.	21.8	0.997	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr5	ANKH	rs146886108	T	P	B	D	D	N	D	N	0.241	T	T	D	20.8	0.926	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr11	SMPD1	rs775568984	0/0	1/1	1/2	1/2
chr12	VDR	rs749049677	D	D	P	D	D	.	D	N	0.532	D	D	D	24.3	0.996	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	LRRK2	rs35507033	T	B	B	N	D	N	T	N	0.336	T	T	T	22.8	0.992	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr17	TCAP	rs45578741	D	D	D	D	D	M	D	D	0.881	D	T	.	32	0.981	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr22	CYP2D6	rs538707090	D	P	B	N	N	M	D	D	0.436	T	D	.	23.2	0.896	N	0/0	0/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

- Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

Siete variantes cumplieron los criterios de priorización en la familia 2 con Temblor esencial (F2TE), c.C287A:p.T96K y c.T632C:p.L211P en el gen TREM2, c.C599T:p.S200F en el gen SEPT14, c.G149:8C:p.G500R en el gen ELN, c.G1073A:p.R358H en el gen BRINP1, c.85dupA:p.A28fs en el gen MC1R y c.G2341A:p.V781I en el gen SCN4A. Según la base de datos ClinVar, las variantes TREM2:c.C287A:p.T96K, TREM2:c.T632C:p.L211P y ELN: c.G149:8C:p.G500R se consideran benignas o probablemente benignas. Las variantes TREM2:c.C287A:p.T96K, SEPT14:c.C599T:p.S200F y ELN: c.G149:8C:p.G500R se consideran como deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y Polyphen2 y presentan valores de CADD mayores a 14. En las Tablas 115-118 se describen las características de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad, y los genotipos para cada uno de los miembros de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Tabla 115. Descripción de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440
chr6	41129105	41129105	G	T	exonic	TREM2	non syn	exon2 c.C287A p.T96K	Likely benign Benign	Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy not provided	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	41126655	41126655	A	G	exonic	TREM2	non syn	exon4 c.T632C p.L211P	Likely benign	Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	55902239	55902239	G	A	exonic	SEPT14	non syn	exon6 c.C599T p.S200F	.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	73474825	73474825	G	C	exonic	ELN	non syn	exon21 c.G149 8C p.G500R	Benign Benign Benign	not specified Supravalvular aortic stenosis Cutis Laxa Dominant	0/1	1/1	0/1	0/1
chr9	121971069	121971069	C	T	exonic	BRINP1	non syn	exon7 c.G1073A p.R358H	.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr16	89985750	89985750	-	A	exonic	MC1R	frameshift insertion	exon1 c.85dupA p.A28fs	Uncertain significance Pathogenic	Cutaneous malignant melanoma 5 not provided	0/1	0/1	0/1	0/1
chr17	62034557	62034557	C	T	exonic	SCN4A	non syn	exon13 c.G2341A p.V781I	Benign other Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	Hyperkalemic Periodic Paralysis Type 1 not specified Hyperkalemic Periodic Paralysis Congenital Myasthenic Syndrome Recessive Paramyotonia congenita of von Eulenbug Potassium aggravated myotonia Hypokalemic periodic paralysis	0/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 116. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440
chr6	G	T	TREM2	rs2234253	0.041	0.017	0.0120	0.067	0.039	0.1293	0.0005	0.0373	0.0084	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	A	G	TREM2	rs2234256	0.056	0.022	0.0204	0.082	0.04	0.1313	0.0005	0.0382	0.0119	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	A	SEPT14	rs190406908	0.0004	0.0014	0.0013	0.004	0.0035	0.0009	0.0001	0.0021	0.0012	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	C	ELN	rs17855988	0.04	0.078	0.0712	0.0444	0.072	0.0165	0.0730	0.0602	0.0632	0/1	1/1	0/1	0/1
chr9	C	T	BRINP1	rs17476783	0.0078	0.0086	0.00179	0.00117	0.02	0.0054	0.0056	0.0153	0.0167	0/1	0/1	0/1	0/1
chr16	-	A	MC1R	rs796296176	0.0008	0.0014	0.0023	0.004	0.0029	0.0005	0	0.0016	0.0036	0/1	0/1	0/1	0/1
chr17	C	T	SCN4A	rs62070884	0.0092	0.025	0.097	0.00289	0.0046	0.0020	0.0032	0.0075	0.0239	0/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 117. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way Mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440
chr6	G	T	TREM2	rs2234253	1.000	0.487	5.51	5.766	1.048	1.000	0.682	16.576	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	A	G	TREM2	rs2234256	1.000	0.554	-8.92	-2.328	-0.589	0.000	0.000	2.224	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	A	SEPT14	rs190406908	0.001	0.487	3.3	5.264	0.707	1.000	0.942	12.055	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	C	ELN	rs17855988	1.000	0.653	3.46	3.237	1.045	0.998	0.707	10.662	0/1	1/1	0/1	0/1
chr9	C	T	BRINP1	rs17476783	1.000	0.672	5.79	3.860	0.935	1.000	0.986	19.032	0/1	0/1	0/1	0/1
chr16	-	A	MC1R	rs796296176	0/1	0/1	0/1	0/1
chr17	C	T	SCN4A	rs62070884	1.000	0.661	3.91	7.905	0.852	1.000	0.998	15.018	0/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 118. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas bajo los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN	Fathmm MKL	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440
chr6	TREM2	rs2234253	D	D	D	D	D	M	T	D	0.452	T	T	.	24.8	0.978	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	TREM2	rs2234256	T	B	B	N	N	L	T	N	0.079	T	T	.	0.021	0.645	N	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	SEPT14	rs190406908	D	D	D	N	D	M	T	D	0.689	T	T	T	28.0	0.997	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	ELN	rs17855988	D	D	D	.	P	L	T	D	0.214	T	T	.	23.2	0.997	D	0/1	1/1	0/1	0/1
chr9	BRINP1	rs17476783	T	B	B	D	D	L	T	D	0.119	T	T	.	24.3	0.999	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr16	MC1R	rs796296176	0/1	0/1	0/1	0/1
chr17	SCN4A	rs62070884	T	P	B	D	D	L	D	N	0.661	D	D	.	25.8	0.999	D	0/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

- Análisis de variantes candidatas
 - Interpretación clínica de las variantes candidatas

La interpretación de clínica de las variantes genéticas se llevó a cabo teniendo en cuenta la guía propuesta por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) y la Asociación de Patología Molecular (AMP) actualizado en el 2015 (114). Anexo 6. En las tablas se encuentran los resultados obtenidos de las plataformas InterVar <http://wintervar.wglab.org/> y VarSoma <https://varsome.com/> para la clasificación de cada una de las variantes candidatas identificadas en las familias con Temblor esencial.

- Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

Según los resultados de la plataforma *Varsome*, cuatro variantes identificadas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) fueron clasificadas como Patogénicas: CYP2D6:c.G421A:p.G141R se considera PM2 (Patogénica soportada) dado que se encuentra en una frecuencia extremadamente baja en las bases de datos de secuenciación de exoma y genoma (1000 Genomas ExAC) y SMPD1:c.107:108insGGC:p.V36delinsVA se considera PM2 (Patogénica soportada) y PM4 (Patogénica soportada) dado que se han identificado variantes de tipo INDEL que producen cambios en la longitud de la proteína, TCAP:c.C316T:p.R106C se considera PM2 (Patogénica soportada) y PP3 (Patogénica soportada) dado que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico, VDR:c.G3A:p.M1I, se considera PM2, PP2 y PP3 (Patogénica soportada) y adicionalmente, PVS1 (Patogénica muy fuerte) dado que se considera una variante nula o de pérdida de función (*loss of function variant*, LOF) y la variante LRRK2::c.G4541A:p.R1514Q se considera PP5 (Patogénica soportada) dado que existe evidencia de fuente confiable identifica que la variante es patogénica. Las demás variantes se consideran Benignas, BA1 (Benigna solo) dado que presenta un

MAF>0.05, BP1, BP4 o BP6 (Benigna soportado) dado que fuentes confiables informan que la variante es benigna o múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético. Según la clasificación de la plataforma *Intervar* las variantes TTN:c.C17129T:p.A5710V y DNAJC13:c.C4543T:p.P1515S se consideran PM1 (patogénica moderada) y PP2 (Patogénica soportada) dado que está ubicada en un punto caliente mutacional y/o en un dominio funcional crítico y bien establecido o por que se encuentra en un gen que tiene una baja tasa de variación y en el que las variantes sin sentido son un mecanismo común de enfermedad. Tabla 119.

Tabla 119. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 1 con Temblor esencial (FITE).

Chr	Gene	AA Change	dbSNP	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174	Varsome	Intervar
chr1	TNFRSF1B	exon6:c.G694A:p.E232K	rs5746026	0/0	0/1	0/1	0/1	BP4, BP6	BS1
chr2	TTN	exon69:c.C17129T:p.A5710V	rs17355446	0/0	0/1	0/1	0/1	BA1, BP1, BP6	PM1, PP2, BA1, BP1, BP6
chr3	DNAJC13	exon40:c.C4543T:p.P1515S	rs55825559	0/0	0/1	0/1	0/1	BP6	PM1, PP2, BS1, BS2
chr5	ANKH	exon5:c.G560A:p.R187Q	rs146886108	0/0	0/1	0/1	0/1	BP6	BS1, BS2, BP1, BP6
chr11	SMPD1	exon1:c.107:108insGGC;p.V36delinsVA	rs775568984	0/0	1/1	1/2	1/2	BP4, PM2, PM4	-
chr12	VDR	exon3:c.G3A:p.M1I	rs749049677	0/0	0/1	0/1	0/1	PVS1, PM2, PP2, PP3	PM1, PM2, PP2, PP3
chr12	LRRK2	exon32:c.G4541A:p.R1514Q	rs35507033	0/0	0/1	0/1	0/1	PP5, BP6	BS1, BP6
chr17	TCAP	exon2:c.C316T:p.R106C	rs45578741	0/0	0/1	0/1	0/1	PM2, PP3	PM2, PP3
chr22	CYP2D6	exon3:c.G421A:p.G141R	rs538707090	0/0	0/1	0/1	0/1	PM2	PM2, BP4
chr3	DRD3	exon2:c.G25A:p.G9S	rs6280	0/1	0/1	0/1	1/1	BA1, BP4, BP6	BA1, BS1, BP4, BP6

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BPI:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte **BS2:** Benigna fuerte **PM1:** Patogénica moderado, **PM2:** Patogénica moderado. **PM4:** Patogénica moderado. **PP2:** Patogénica soportada. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte. **PVS1:** Patogénica muy fuerte **VUS:** Variante de significado incierto. **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

- Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

En la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE), según los resultados de la plataforma *Varsome*, cuatro variantes se clasifican como patogénicas: TREM2:c.C287A:p.T96K se clasifica como PP3 (Patogénica soportada) debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico,

SCN4A:c.G2341A:p.V781I se clasifica como PP3 (Patogénica soportada) y PP5 (Patogénica soportado) debido a que fuentes confiables informan que la variante es patogénica, BRINP1:c.G1073A:p.R358H se clasifica como PP3 (Patogénica soportada) y PM2 (Patogénica soportada) debido a que se encuentra en una frecuencia extremadamente baja en las bases de datos de secuenciación de exoma y genoma (1000 Genomas ExAC) y MC1R :c.85dupA:p.A28fs se clasifica como PP3 (Patogénica soportada) y PVS1 (Patogénica muy fuerte) dado que se considera una variante nula o de pérdida de función (*loss of function variant*, LOF). Las demás variantes se consideran Benignas, BA1 (Benigna solo) dado que presenta un MAF>0.05, BP1, BP4 o BP6 (Benigna soportado) dado que fuentes confiables informan que la variante es benigna o múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético. Según la clasificación de la plataforma *Intervar*, la variante SEPT1:c.C599T:p.S200F se clasifica como PM1 (Patogénica moderado) debido a que se encuentra ubicada en un punto caliente mutacional y/o dominio funcional crítico y bien establecido. Tabla 120.

Tabla 120. Interpretación clínica de las variantes candidatas identificadas en el análisis de exoma en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Chr	Gene	AA Change	dbSNP	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440	Varsome	Intervar
chr6	TREM2	exon2:c.C287A:p.T96K	rs2234253	0/1	0/1	0/1	0/1	PP3	PM1, PM2, PP3
chr6	TREM2	exon4:c.T632C:p.L211P	rs2234256	0/1	0/1	0/1	0/1	BP4, BP6	BA1, BS1, BP4, BP6
chr7	SEPT14	exon6:c.C599T:p.S200F	rs190406908	0/1	0/1	0/1	0/1	VUS	PM1
chr7	ELN	exon21:c.G1498C:p.G500R	rs17855988	0/1	1/1	0/1	0/1	BP1	BA1, BS1, BS2, PB1, BP6
chr9	BRINP1	exon7:c.G1073A:p.R358H	rs17476783	0/1	0/1	0/1	0/1	PM2, PP3	BS1
chr16	MC1R	exon1:c.85dupA:p.A28fs	rs796296176	0/1	0/1	0/1	0/1	PVS1, PP3	-
chr17	SCN4A	exon13:c.G2341A:p.V781I	rs62070884	0/1	1/1	0/1	0/1	PP3, PP5, BP6	PM1, PP3, BS1, BS2, BP6
chr3	DRD3	exon2:c.G25A:p.G95	rs6280	1/1	0/1	0/1	0/0		

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **Varsome:** Clasificación de las variantes según la plataforma Varsome. **Intervar:** Clasificación de las variantes según la plataforma Intervar. **BA1:** Benigna solo. **BP1:** Benigna soportada. **BP3:** Benigna soportada. **BP4:** Benigna soportado. **BP6:** Benigna soportado. **BS1:** Benigna fuerte **BS2:** Benigna fuerte **PM1:** Patogénica moderado. **PM2:** Patogénica moderado. **PM4:** Patogénica moderado. **PP2:** Patogénica soportada. **PP3:** Patogénica soportada. **PP5:** Patogénica soportada. **PS3:** Patogénica fuerte. **PS4:** Patogénica fuerte. **PVS1:** Patogénica muy fuerte **VUS:** Variante de significado incierto. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

○ **Función de los genes/proteínas candidatas**

La función de las proteínas en las cuales se encontraron variantes en las familias con Temblor esencial se presenta a continuación. Tablas 120-121.

▪ **Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)**

En la tabla 121 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 121. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
DRD3 ID: 1814	D(3) dopamine receptor ID: P35462	Este gen codifica el subtipo D3 de los cinco receptores de dopamina (D1-D5). La actividad del receptor D3 está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Este receptor está localizado en las áreas límbicas del cerebro, que están asociadas con funciones cognitivas, emocionales y endocrinas. Variaciones genéticas en este gen pueden estar asociada con la susceptibilidad a temblor esencial hereditario 1.	Las enfermedades asociadas con DRD3 incluyen: temblor esencial hereditario, 1 y esquizofrenia. Entre sus vías relacionadas se encuentran: las vías y la farmacodinamia del metilfenidato y las Monoamina GPCRs (receptores acoplados a proteínas G). Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad del receptor acoplado a la proteína G y la unión al fármaco.	Receptor de dopamina cuya actividad está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Promueve la proliferación celular.
LRRK2 ID: 120892	Leucine-rich repeat serine/threonine e-protein kinase 2 ID: Q5S007	Este gen es un miembro de la familia de quinasas de repeticiones ricas en leucina y codifica una proteína con una región de repetición de ankryin, un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio de quinasas, un motivo similar a DFG, un dominio RAS, un dominio de GTPasa, un dominio tipo MLK y un dominio WD40. La proteína está presente en gran parte en el citoplasma, pero también se asocia con la membrana externa mitocondrial. Las mutaciones en este gen se han asociado con la enfermedad de Parkinson-8.	Las enfermedades asociadas con LRRK2 incluyen: la enfermedad de Parkinson 8, la enfermedad de Parkinson hereditaria autosómica de inicio tardío. Entre sus vías relacionadas están: la Señalización por GPCRs y la Ruta de Señalización Wnt y la Pluripotencia. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad de homodimerización de proteínas y la actividad de transferasa, transfiriendo grupos que contienen fósforo.	Regula positivamente la autofagia a través de una activación dependiente de calcio de la vía de señalización CaMKK/AMPK. El proceso implica la activación de los receptores del ácido nicotínico dinucleótido adenina-fosfato (NAADP), el aumento del pH lisosomal y la liberación de calcio de los lisosomas. Junto con RAB29, desempeña un papel en la vía de tráfico retrógrado para el reciclaje de proteínas, entre los lisosomas y el aparato de Golgi. Regula la morfología del proceso neuronal en el SNC. Juega un papel en el tráfico de vesículas sinápticas. Tiene actividad GTPasa. Puede desempeñar un papel en la fosforilación de proteínas fundamentales para la enfermedad de Parkinson.
TNFRSF1B ID: 7133	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B ID: P20333	La proteína codificada por este gen es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF. Esta proteína y el receptor 1 de TNF forman un heterocomplejo que media el reclutamiento de dos proteínas antiapoptóticas, c-IAP1 y c-IAP2, que poseen actividad ubiquitina ligasa E3. La función de las IAP en la señalización del receptor de TNF es desconocida, sin embargo, se cree que c-IAP1 potencia la apoptosis inducida por el TNF mediante la ubiquitinación y degradación del factor 2 asociado al receptor del TNF, que media las señales antiapoptóticas. Estudios en ratones sugieren un papel de protección de	Las enfermedades asociadas con TNFRSF1B incluyen: la micosis fungoide y la enfermedad de Sezary. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la ruta TNFR1 y la ruta de señalización mTOR. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: unión a la proteína ubiquitina ligasa y actividad de receptor activado por el factor de necrosis tumoral.	Receptor con alta afinidad por TNFSF2/TNF-alfa y una afinidad aproximadamente 5 veces menor por TNFSF1/linfotóxina alfa homotrimérica. El complejo TRAF1/TRAF2 recluta los supresores apoptóticos BIRC2 y BIRC3 a TNFRSF1B/TNFR2. Este receptor media la mayoría de los efectos metabólicos de TNF-alfa. La isoforma 2 bloquea la apoptosis inducida por TNF-alfa, lo que sugiere que regula la función del TNF-alfa antagonizando su actividad biológica.

		la apoptosis en las neuronas mediante la estimulación de las vías antioxidantes.		
TTN ID: 7273	Titin ID: Q8WZ42	El producto de este gen se divide en dos regiones, una banda I N-terminal y una banda A C-terminal. La banda I, es la parte elástica de la molécula y la banda A, se cree que actúa como un regulador de proteínas. Contiene sitios de unión para proteínas asociadas con los músculos, por lo que sirve como plantilla de adhesión para el ensamblaje de la maquinaria contráctil en las células musculares. También se ha identificado como una proteína estructural para los cromosomas. Mutaciones en este gen se asocian con cardiomiopatía hipertrófica familiar 9. En pacientes con esclerodermia con enfermedad autoinmune se producen autoanticuerpos contra la titina.	Las enfermedades asociadas con la TTN incluyen: la Distrofia Muscular Tibial, la Distrofia Tardiva y Muscular, distrofia Limb-Girdle autosómica Recesiva 10. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la contracción muscular estriada y la respuesta a niveles Elevados de Ca ²⁺ citosólico. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a ácidos nucleicos y la unión a proteínas.	Componente clave en el ensamblaje y funcionamiento del músculo estriado en vertebrados. Al proporcionar conexiones a nivel de microfilamentos individuales, contribuye al equilibrio fino de fuerzas entre las dos mitades del sarcómero. El tamaño y la extensibilidad de los enlaces cruzados son los principales determinantes de las propiedades de extensibilidad del sarcómero. En las células no musculares, parece desempeñar un papel en la condensación del cromosoma y la segregación de cromosomas durante la mitosis. Podría vincular la red de la lámina con la cromatina o la actina nuclear, o ambas durante la interfase.
DNAJC13 ID: 23317	DnaJ homolog subfamily C member 13 ID: O75165	Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas DnaJ cuyos miembros actúan como co-chaperonas de proteínas de choque térmico mediante la unión a esta última y estimulando la hidrólisis de ATP. La proteína codificada se asocia con la proteína de choque térmico Hsc70 y desempeña un papel en la endocitosis mediada por clatrina. También puede estar involucrada en los mecanismos de transporte post-endocítico a través de sus asociaciones con otras proteínas, incluida la nexina. Las mutaciones en este gen están asociadas con la enfermedad de Parkinson.	Las enfermedades asociadas con DNAJC13 incluyen: la enfermedad de Parkinson hereditaria de inicio tardío y el temblor. Entre sus vías relacionadas están: el Sistema Inmune Innato. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a proteínas.	Participa en el tráfico de membrana a través de endosomas tempranos para reciclar el transporte de endosomas implicados en el reciclaje de la transferrina hasta el transporte tardío de endosomas implicados en la degradación de EGF y EGFR. Participa en la regulación de la tubulación de la membrana endosomal y regula la dinámica de la nexina en la membrana endosomal.
ANKH ID: 56172	Progressive ankylosis protein homolog ID: Q9HCJ1	Este gen codifica una proteína transmembrana de múltiples pasos que se expresa en las articulaciones y otros tejidos y controla los niveles de pirofosfato en las células cultivadas. El control mediado por la anquilosis progresiva de los niveles de pirofosfato se ha sugerido como un posible mecanismo que regula la calcificación del tejido y la susceptibilidad a la artritis en animales superiores. Las mutaciones en este gen se han asociado con displasia craneometafisaria autosómica dominante.	Las enfermedades asociadas con ANKH incluyen: la displasia craneometafisaria, autosómica dominante y condrocalcinosis 2. Entre sus vías relacionadas están: el transporte de glucosa y otros azúcares, sales biliares y ácidos orgánicos, iones metálicos y compuestos de aminas y diversos eventos de transporte y unión. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad del transportador transmembrana de fosfato inorgánico.	Regula los niveles intra y extracelulares de pirofosfato inorgánico (PPI), probablemente funcionando como transportador de PPI.
SMPD1 ID: 6609	Sphingomyelin phosphodiesterase ID: P17405	La proteína codificada por este gen es una esfingomielinasa ácida lisosomal que convierte la esfingomielina en ceramida. La proteína codificada también tiene actividad de fosfolipasa C. Los defectos en este gen son una causa de la enfermedad de Niemann-Pick tipo A (NPA) y la enfermedad de Niemann-Pick tipo B (NPB).	Las enfermedades asociadas con SMPD1 incluyen: la enfermedad de Niemann-Pick, tipo A y la enfermedad de Niemann-Pick, tipo B. Entre sus vías relacionadas están: el metabolismo y el lisosoma. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad hidrolasa y actividad de esfingomielina fosfodiesterasa.	Convierte la esfingomielina en ceramida.
VDR ID: 7421	Vitamin D3 receptor ID: P11473	Este gen codifica el receptor de vitamina D3, que es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción inducibles por ligando. Este receptor también funciona como un receptor para el ácido biliar secundario, el ácido litocólico. Sus blancos posteriores están involucrados en el metabolismo mineral, aunque este receptor regula una variedad de otras vías metabólicas, como las involucradas en la respuesta inmune y el cáncer. Las mutaciones en este gen están asociadas con el raquitismo resistente a la vitamina D tipo II.	Las enfermedades asociadas con VDR incluyen: raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 2A y osteoporosis. Entre sus vías relacionadas están: la Inducción de drogas de la vía de ácidos biliares y los efectores directos de p53. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de factor de transcripción que se une al ADN y actividad de receptor de la hormona esteroide.	Receptor nuclear para el calcitriol, la forma activa de la vitamina D3 que media la acción de esta vitamina en las células. Entra en el núcleo después de la unión de la vitamina D3 donde forma heterodímeros con el receptor X/RXR del retinoide. Los heterodímeros VDR-RXR se unen a elementos de respuesta específicos en el ADN y activan la transcripción de genes diana sensibles a la vitamina D3. Juega un papel central en la homeostasis del calcio.
TCAP ID: 8557	Telethonin ID: O15273	El ensamblaje del sarcómero está regulado por la proteína muscular titina. La titina es una proteína elástica gigante con actividad quinasa que se extiende hasta la mitad de la longitud del sarcómero. Sirve como un andamio al que se unen las miofibrillas y otras proteínas relacionadas con los músculos. Este gen codifica una proteína que se encuentra en el músculo estriado y cardíaco que se une a los dominios Z1-Z2 de la titina y es un sustrato de la quinasa de la titina, interacciones que se cree que son críticas para el ensamblaje del sarcómero. Las mutaciones en este gen están asociadas con la distrofia muscular de la cintura y las extremidades tipo 2G.	Las enfermedades asociadas con TCAP incluyen: distrofia muscular, Limb-Girdle, autosómica recesiva 7 y cardiomiopatía, hipertrófica familiar, 25. Entre sus vías relacionadas están: la contracción muscular estriada y la conducción cardíaca. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen la unión al canal iónico y el componente estructural del músculo.	Factor regulador del ensamblaje muscular. Media el conjunto antiparalelo de las moléculas de titina (TTN) en el disco Z sarcomérico.
CYP2D6 ID: 1565	Cytochrome P450 2D6 ID: P10635	Este gen codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Las proteínas del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas	Las enfermedades asociadas con el CYP2D6 incluyen: el metabolismo de los medicamentos, la baja toxicidad, relacionada con Cyp2d6 y la	Responsable del metabolismo de muchos medicamentos y químicos ambientales que oxidan. Está involucrado en el metabolismo de

		reacciones involucradas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Esta proteína se localiza en el ER y se sabe que metaboliza hasta un 25% de los medicamentos recetados. Sus sustratos incluyen antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos y anticonvulsivantes, bloqueadores betaadrenérgicos, antiarítmicos y antieméticos. El gen es altamente polimórfico en la población humana; ciertos alelos dan como resultado un fenotipo metabolizador deficiente, caracterizado por una capacidad reducida para metabolizar los sustratos de la enzima. Este gen puede variar en el número de copias y los individuos con el fenotipo metabolizador ultrarrápido pueden tener 3 o más copias activas del gen.	codeína. Entre sus vías relacionadas se encuentran: el metabolismo de los fármacos, el citocromo P450 y la vía paroxetina, farmacocinética. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad oxidorreductasa y unión a grupos hemo.	fármacos como los antiarítmicos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos y los antidepresivos tricíclicos.
--	--	--	---	--

▪ Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

En la tabla 122 se describe la función biológica de las proteínas codificadas por los genes en los cuales se identificaron variantes candidatas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE), de acuerdo con la información consignada en las bases de datos del NCBI, GenCards y Uniprot.

Tabla 122. Función de las proteínas codificadas por los genes en los que se encontraron variantes candidatas en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Nombre Código Gen	Nombre Código Proteína	Información del gen (NCBI) https://www.ncbi.nlm.nih.gov	Información del gen (GeneCards) https://www.genecards.org/	Función de la Proteína (UniProt) https://www.uniprot.org/
DRD3 ID: 1814	D(3) dopamine receptor ID: P35462	Este gen codifica el subtipo D3 de los cinco receptores de dopamina (D1-D5). La actividad del receptor D3 está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Este receptor está localizado en las áreas límbicas del cerebro, que están asociadas con funciones cognitivas, emocionales y endocrinas. Variaciones genéticas en este gen pueden estar asociada con la susceptibilidad a temblor esencial hereditario 1.	Las enfermedades asociadas con DRD3 incluyen: temblor esencial hereditario, 1 y esquizofrenia. Entre sus vías relacionadas se encuentran: las vías y la farmacodinamia del metilfenidato y las Monoamina GPCRs (receptores acoplados a proteínas G). Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad del receptor acoplado a la proteína G y la unión al fármaco.	Receptor de dopamina cuya actividad está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Promueve la proliferación celular.
LRRK2 ID: 120892	Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2 ID: Q55007	Este gen es un miembro de la familia de quinasas de repeticiones ricas en leucina y codifica una proteína con una región de repetición de ankryrin, un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio de quinasa, un motivo similar a DFG, un dominio RAS, un dominio de GTPasa, un dominio tipo MLK y un dominio WD40. La proteína está presente en gran parte en el citoplasma, pero también se asocia con la membrana externa mitocondrial. Las mutaciones en este gen se han asociado con la enfermedad de Parkinson-8.	Las enfermedades asociadas con LRRK2 incluyen: la enfermedad de Parkinson 8, la enfermedad de Parkinson hereditaria autosómica de inicio tardío. Entre sus vías relacionadas están: la Señalización por GPCRs y la Ruta de Señalización Wnt y la Pluripotencia. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la actividad de homodimerización de proteínas y la actividad de transferasa, transfiriendo grupos que contienen fósforo.	Regula positivamente la autofagia a través de una activación dependiente de calcio de la vía de señalización CaMKK/AMPK. El proceso implica la activación de los receptores del ácido nicotínico dinucleótido adenina-fosfato (NAADP), el aumento del pH lisosomal y la liberación de calcio de los lisosomas. Junto con RAB29, desempeña un papel en la vía de tráfico retrógrado para el reciclaje de proteínas, entre los lisosomas y el aparato de Golgi. Regula la morfología del proceso neuronal en el SNC. Juega un papel en el tráfico de vesículas sinápticas. Tiene actividad GTPasa. Puede desempeñar un papel en la fosforilación de proteínas fundamentales para la enfermedad de Parkinson.
TREM2 ID: 54209	Triggering receptor	Este gen codifica una proteína de membrana que forma un complejo de señalización del receptor con la proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO.	Las enfermedades asociadas con TREM2 incluyen: la osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante 2 y la	Forma un complejo de señalización del receptor con TYROBP y desencadena la activación de las respuestas inmunes en macrófagos y células

	expressed on myeloid cells 2 ID: Q9NZC2	La proteína codificada funciona en la respuesta inmune y puede estar involucrada en la inflamación crónica al desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias constitutivas. Los defectos en este gen son una causa de osteodisplasia lipomembranosa poliúística con leucoencefalopatía esclerosante (PLOS).	osteodisplasia lipomembranosa poliúística con leucoencefalopatía esclerosante 1. Entre sus vías relacionadas se encuentran: la biología del desarrollo y las interacciones con semaforinas. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a lipopolisacáridos.	dendríticas. Puede tener un papel en las inflamaciones crónicas y estimular la producción de quimiocinas y citoquinas constitutivas en lugar de inflamatorias. Se asocia con TYROBP en células dendríticas para mediar la regulación al alza del receptor de quimiocinas CCR7 y la maduración y supervivencia de las células dendríticas. En microglía, se requiere con TYROBP/DAP12 para la fagocitosis de neuronas apoptóticas. Participa en la regulación de la diferenciación de osteoclastos.
SEPT14 ID: 346288	Septin-14 ID: Q6ZU15	SEPT14 es un miembro de la familia de septinas, proteínas altamente conservadas del citoesqueleto de unión a GTP implicadas en el transporte a través de la membrana, apoptosis, polaridad celular, regulación del ciclo celular, citocinesis y otras funciones.	Las enfermedades asociadas con SEPT14 incluyen: glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: la unión a GTP.	GTPasa citoesquelética formadora de filamentos). Puede desempeñar un papel en la citocinesis.
ELN ID: 2006	Elastin ID: P15502	Este gen codifica una proteína que es uno de los dos componentes de las fibras elásticas. Las fibras elásticas comprenden parte de la matriz extracelular y confieren elasticidad a los órganos y tejidos, incluidos el corazón, la piel, los pulmones, los ligamentos y los vasos sanguíneos. Los productos de degradación de la proteína codificada, conocidos como péptidos derivados de la elastina o elastocinas, se unen al complejo receptor de la elastina y otros receptores y estimulan la migración y la proliferación de monocitos y fibroblastos de la piel. Las elastocinas también pueden contribuir a la progresión del cáncer. Las deleciones y mutaciones en este gen están asociadas con estenosis aórtica supraavalvular (SVAS) y Cutis Laxa autosómica dominante.	Las enfermedades asociadas con el ELN incluyen: estenosis aórtica supraavalvular y Cutis Laxa, autosómica dominante 1. Entre sus vías relacionadas están: la fibrosis pulmonar y la señalización ERK. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: constituyente de la matriz extracelular que confiere elasticidad.	Principal proteína estructural de los tejidos como la aorta y el ligamento nucal, que deben expandirse rápidamente y recuperarse por completo. Determinante molecular de la morfogénesis arterial tardía, estabilizando la estructura arterial mediante la regulación de la proliferación y organización del músculo liso vascular.
BRINP1 ID: 1620	BMP/retinoico acid-inducible neural-specific protein 1 ID: O60477	Este gen se encuentra dentro de una región cromosómica que muestra pérdida de heterocigocidad en algunos cánceres de vejiga. Contiene una isla 5 'CpG que puede ser un objetivo frecuente de hipermetilación y puede sufrir silenciamiento basado en hipermetilación en algunos cánceres de vejiga.	Las enfermedades asociadas con BRINP1 incluyen: el cáncer de vejiga y el carcinoma de células de transición.	Inhibe la proliferación celular por regulación negativa de la transición G1/S. Media la muerte celular que no es del tipo apoptótico clásico y regula la expresión de los componentes de la vía del plasminógeno.
MC1R ID: 4157	Melanocyte-stimulating hormone receptor ID: Q01726	Este gen codifica el receptor de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Es una proteína transmembranal de siete pasos que se acopla a proteínas G que controla la melanogénesis. Las mutaciones genéticas que conducen a una pérdida en la función se asocian con un aumento en la producción de feomelanina, lo que conduce a un color más claro de la piel y el cabello. La eumelanina es fotoprotectora, pero la feomelanina puede contribuir al daño de la piel inducido por los rayos UV al generar radicales libres sobre la radiación ultravioleta. La unión de MSH a su receptor activa el receptor y estimula la síntesis de eumelanina. Este receptor es un importante factor determinante en la sensibilidad al sol y es un factor de riesgo genético para el melanoma y el cáncer de piel. Se han identificado más de 30 alelos que se correlacionan con el color de la piel y el cabello, lo que proporciona evidencia de que este gen es un componente importante para determinar la variación normal del pigmento humano.	Las enfermedades asociadas con MC1R incluyen: Melanoma, Pigmentación cutánea maligna 5 y Variación en la Pigmentación de la piel/cabello/ojos, 2. Entre sus vías relacionadas están: receptores de unión al ligando peptídico y la señalización por GPCR. Las anotaciones de Ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de receptor acoplado a la proteína G y unión a la hormona.	Los receptores de la melanocortina son activados por miembros de la familia de la melanocortina: hormona estimulante de melanocitos alfa, beta y gamma (MSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Las melanocortinas están involucradas en una variedad de funciones fisiológicas, incluyendo la pigmentación y la inflamación.
SCN4A ID: 6329	Sodium channel protein type 4 subunit alpha ID: P35499	Los canales de sodio dependientes de voltaje son complejos de glicoproteínas transmembrana compuestos por una subunidad alfa grande con 24 dominios transmembrana y una o más subunidades beta reguladoras. Son responsables de la generación y propagación de potenciales de acción en neuronas y músculos. Este gen codifica un miembro de la familia de genes de la subunidad alfa del canal de sodio. Se expresa en el músculo esquelético, y las mutaciones en este gen se han relacionado con varios trastornos de miotonía y parálisis periódica.	Las enfermedades asociadas con SCN4A incluyen: paramiotonía congénita de Von Eulenburg y miotonía agravada con potasio. Entre sus vías relacionadas están: la biología del desarrollo y las interacciones L1CAM. Las anotaciones de ontología de genes (GO) relacionadas con este gen incluyen: actividad de canal iónico y actividad de canal de sodio dependiente del voltaje.	Subunidad formadora de poros de un complejo de canales de sodio dependiente de voltaje a través del cual los iones Na ⁺ pasan de acuerdo con su gradiente electroquímico. Alterna entre los estados en reposo, activado e inactivado. Requerido para la excitabilidad de la fibra muscular normal, la contracción muscular normal y los ciclos de relajación, y la fuerza muscular constante en presencia de niveles de K ⁺ fluctuantes.

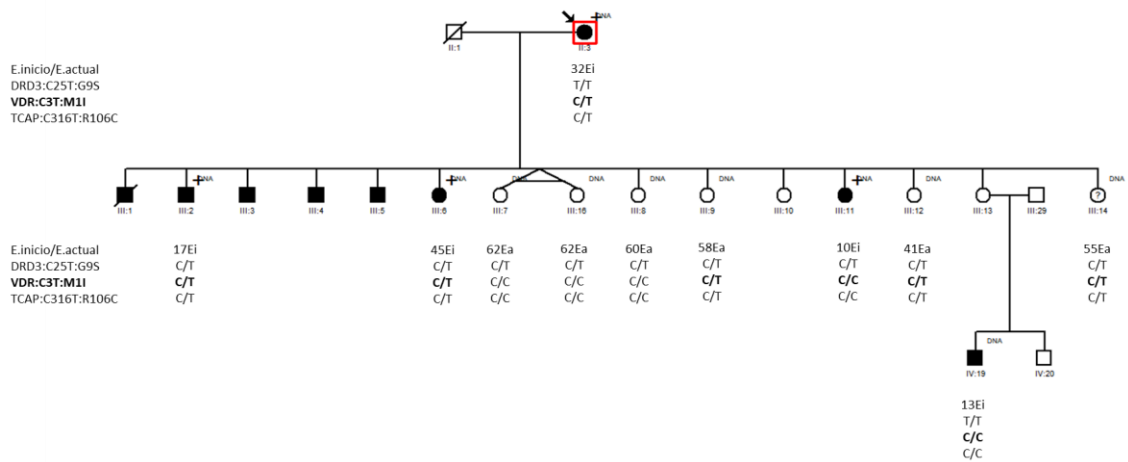
- **Validación de variantes candidatas**

Las variantes identificadas en el análisis de exoma se validaron mediante el método *gold estándar*, Secuenciación Sanger.

- Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

En la figura 38 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de las variantes DRD3:G25A:G9S, VDR:G3A:M1I, TCAP:C316T:R106C en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE). La variante DRD3:C25T:G9S se identificó en todos miembros afectados (III:2, III:6, III:11 y IV:19) y todos los miembros no afectados (III:7, III:8, III:9, III:12, III:14, III:16) de la familia. La variante VDR:G3A:M1I se identificó en dos (III:2 y III:6) de los cuatro miembros afectados y en tres (III:7, III:8, III:9, III:12, III:14, III:16) de los seis miembros no afectados (III:9, III:12, III:14) de la familia. Por último, la variante TCAP:C316T:R106C se identificó en dos (III:2 y III:6) de los cuatro miembros afectados y en tres (III:7, III:8, III:9, III:12, III:14, III:16) de los seis miembros no afectados (III:9, III:12, III:14) de la familia.

Figura 38. Genotipos las variantes DRD3:G25A:G9S, VDR:G3A:M1I, TCAP:C316T:R106C en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

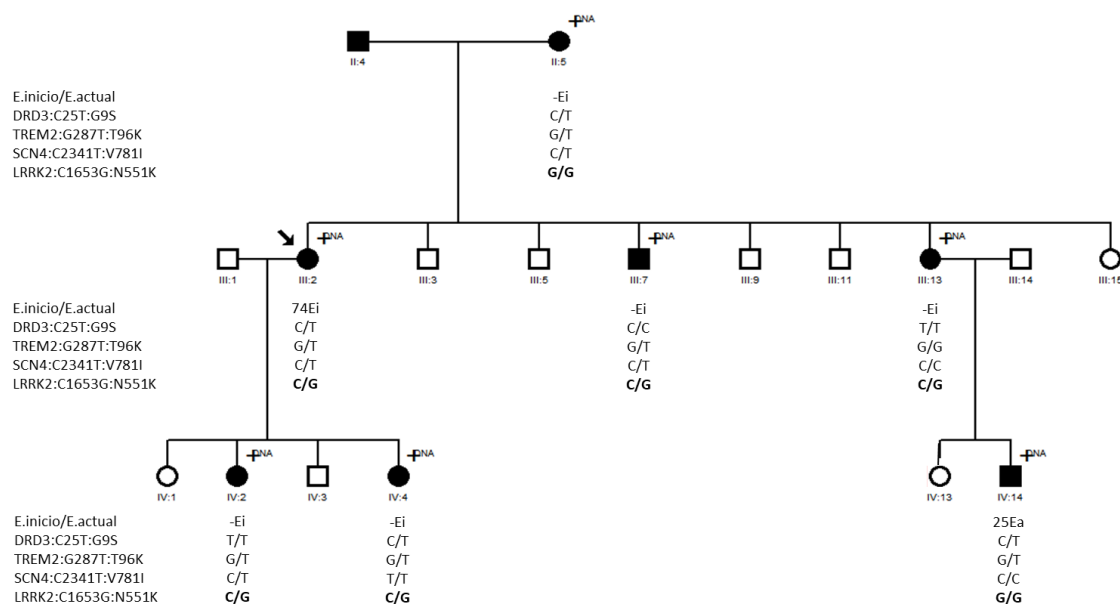


Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual. **APOE ε2/ε3/ε4:** Haplotipo APOE.

▪ Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

En la figura 39 se observan los resultados de la secuenciación Sanger de las variantes DRD3:C25T:G9S, TREM2:C287A:T96K, SCN4:C2341T:V781I y LRRK2:C1653G:N551K en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE). La variante DRD3:C25T:G9S se identificó en seis (II:5, III:2, III:13, IV:2, IV:4, IV:14) de los siete miembros afectados y en ninguno de los miembros no afectados de la familia. La variante TREM2:C287A:T96K se identificó en seis (II:5, III:2, III:7, IV:2, IV:4, IV:14) de los siete miembros afectados y en ninguno de los miembros no afectados de la familia de la familia. La variante SCN4:C2341T:V781I se identificó en cinco (II:5, III:2, IV:2, IV:4) de los siete miembros afectados y en ninguno de los miembros no afectados de la familia de la familia. Por último, la variante LRRK2:C1653G:N551K se identificó en todos los siete (II:5, III:2, III:7, III:13, IV:2, IV:4, IV:14) miembros afectados secuenciados de la familia.

Figura 39. Genotipos las variantes DRD3:C25T:G9S, TREM2:C287A:T96K, SCN4:C2341T:V781I y LRRK2:C1653G:N551K en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).



Números romanos: Generación. **Números arábigos:** Identificador (ID). **Cuadrados:** Género Masculino. **Círculos:** Género Femenino. **Rombos:** Otros hermanos. **Figuras con línea diagonal:** Miembros de la familia fallecidos. **Doble línea:** Unión consanguínea. **DNA:** Miembros de la Familia con muestra de ADN. **+**: Miembros de la familia con evaluación neurológica y neuropsicológica. **Flecha:** Caso índice. **Ei:** Edad de inicio. **Ea:** Edad actual. **APOE ε2/ε3/ε4:** Haplotipo APOE.

10. DISCUSIÓN

10.1 Familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar

La familia 1 es una familia de aproximadamente 220 individuos proveniente de Salamina, Caldas, en la cual, se identificaron once individuos afectados, de los cuales, tres contaron con evaluación neurológica completa. La edad de inicio de estos pacientes estuvo entre los 60 a los 65 años, por lo cual, fueron diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD). La familia 2 está conformada por 140 individuos proveniente de Rio Negro, Antioquia. En esta familia se identificaron once individuos afectados de los cuales seis fueron evaluados en este estudio, de los cuales, tres fueron diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) y tres con Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) con edades de inicio entre los 47 y 64 años y entre los 68 y 78 años respectivamente. La familia 3 es una familia de 98 individuos proveniente de Rio Negro, Antioquia, en la cual, se identificaron seis individuos afectados de los cuales tres fueron evaluados por neurólogos del equipo de trabajo. Dos pacientes fueron diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) con edades de inicio de 50 y 64 y un paciente fue diagnosticado con Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) con una edad de inicio de 73 años. No fue posible la evaluación de todos los individuos afectados en cada familia por diferentes razones: 1. Los familiares que hacen parte de las primeras generaciones en la mayoría de los casos se encontraban fallecidos, 2. El domicilio de los individuos se encontraban en zonas rurales con difícil acceso, a los cuales, las comisiones de salidas de campo no les fue posible visitar y 3. Algunos de los miembros de las familias decidieron no participar en la investigación. Por estos motivos, el equipo de trabajo no les realizó la evaluación clínica y no se les tomó muestra de sangre para posteriores análisis. Por último, durante la evaluación de la familia 4 se encontró que los padres del caso índice no corresponden a los padres biológicos, por lo cual, los familiares no se tuvieron en cuenta en las evaluaciones clínicas ni en los posteriores

análisis genéticos, sin embargo, existe el reporte de otros familiares biológicos afectados. El individuo afectado de esta familia fue diagnosticado con Alzheimer de inicio temprano con una edad de inicio de 55 años. La información de los pedigrís muestra una alta agregación familiar y una segregación que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante.

La enfermedad de Alzheimer es fundamentalmente una enfermedad de la vejez, por lo cual, más del 90% de todos los casos se diagnostican después de los 65 años y la aparición temprana de la enfermedad es bastante rara (196). Por lo general, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) presenta una edad de inicio anterior a los 65 y frecuentemente coincide con las formas familiares, las cuales, exhiben una herencia autosómica dominante y se asocia a mutaciones altamente penetrantes en genes específicos como APP, PSEN1 y PSEN2, involucrados directamente en el procesamiento del péptido beta amiloide, apoyando la hipótesis de la cascada amiloidogénica. De estos, PSEN1 representa aproximadamente la mitad de todos los casos, seguido por APP y PSEN2 considerado como muy raro (197). Sin embargo, juntos explican solo del 5% al 10% de los casos con EOAD, mientras que del 23% al 88,2% se mantienen sin causas explicables genéticamente (29). Las dificultades para encontrar las causas genéticas subyacentes en estos pacientes puede deberse a diferencias en el diseño de los estudios o sesgos de muestreo, además de la heterogeneidad genética y fenotípica que se reporta para este fenotipo, lo cual, complica el diagnóstico clínico en los pacientes de inicio temprano de la enfermedad (29).

En contraste con la rareza de EOAD, las formas tardías de la enfermedad de Alzheimer, LOAD, son bastante frecuentes, generalmente, presentan una edad de inicio después de los 65 años y presentan un patrón de herencia complejo. A estas formas esporádicas de la enfermedad se han asociado a más de una docena de genes, que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, implicados en diferentes procesos celulares como el metabolismo lipídico, el sistema inmune y los

mecanismos de funcionamiento sináptico, involucrados en el proceso de barrido del péptido beta amiloide en las regiones del cerebro donde este se agrega y se acumula, alterando la homeostasis del sistema nervioso (112-116). Entre estos genes, APOE es el factor que aporta mayor riesgo para desarrollar la Enfermedad tanto en las formas familiares como en las formas tardías (118, 198-200). El alelo APOE ϵ 4 incrementa el riesgo a AD en los portadores de al menos un alelo APOE ϵ 4 y este riesgo es mayor en personas con una historia familiar positiva. En los portadores homocigotos, la presencia de dos copias del alelo APOE ϵ 4 es suficiente para aumentar significativamente el riesgo independientemente de otros factores genéticos. Por el contrario, en los portadores heterocigotos, el riesgo solo aumenta significativamente en presencia de antecedentes familiares positivos de enfermedad, lo que indica que la presencia de una copia del alelo APOE ϵ 4 no es suficiente para aumentar el riesgo a AD. También se ha propuesto que el alelo APOE ϵ 4 puede modificar la expresión de otros factores genéticos que contribuyen a la enfermedad. Por lo tanto, la agregación familiar de EOAD no puede explicarse completamente por APOE, ya que tanto los portadores como los no portadores de un alelo APOE ϵ 4 tienen un mayor riesgo en presencia de una historia familiar positiva (199).

Teniendo en cuenta que PSEN1 representa aproximadamente la mitad de todos los casos con EOAD, se secuenciaron los exones del gen PSEN1 en dos individuos de cada una de las familias, un individuo afectado y un individuo sano, excepto en la familia 4 en la cual solo se secuenció el individuo afectado. No se observaron mutaciones en ninguno de los exones analizados. Sin embargo, se identificó el polimorfismo *rs165932* localizado en el intrón 8 al extremo 3' del exón 8 del gen PSEN1. El polimorfismo *rs165932* fue inicialmente reportado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío o esporádico (LOAD) con un OR= 1.97, 95% CI 1.29–3.00, en este caso, el alelo T en estado homocigoto confiere el doble riesgo para el desarrollo de AD (201). Aunque estos hallazgos fueron replicados posteriormente (202-205), existe controversia debido a que estudios en otras poblaciones no han encontrado asociación de esta variante

intrónica con AD (206-210). Posteriormente, otros estudios asociaron el alelo G con un efecto protector (211, 212), sin embargo, un efecto inverso ha sido reportado en otros estudios (213, 214), en los cuales, el alelo G ha sido identificado como factor de riesgo. Este polimorfismo también se ha asociado a enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) (211, 213, 215) con resultados similares a los reportados para LOAD. Dado que estos datos no fueron concluyentes para determinar una asociación del alelo T con AD en este grupo de familias con enfermedad de Alzheimer familiar, se decide ampliar la búsqueda de variantes en otros genes que puedan explicar el desarrollo de la enfermedad en las familias estudiadas, para esto, se llevó a cabo un análisis de exoma mediante secuenciación de última generación (WES).

Inicialmente se buscaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de AD según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) y las variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de enfermedad de Alzheimer familiar APP, PSEN1, PSEN1 y APOE. Como resultado de este primer acercamiento no se reportan variantes candidatas debido a las variantes identificadas no cumplieron con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante), 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis de priorización con el fin de identificar posibles variantes candidatas teniendo en cuenta los siguientes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas. 2. Panel de genes candidatos para la enfermedad de Alzheimer. Este panel se diseñó a partir de la Información contenida en la página Alzforum

<http://www.alzgene.org/> (94), la cual, contiene una lista de más de 200 que han sido asociados a diferentes formas de AD (EOAD y LOAD) 3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico dominante 5. Frecuencia alélica de la variante (MAF<0.05) 6. Valores de conservación evolutiva. 7. Valores de patogenicidad. Se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un MAF>0.05 que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhen2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en los individuos afectados y estuviera ausente en los individuos sanos. En este análisis se identificaron las siguientes variantes candidatas en la familia 1 con Alzheimer familiar (F1AF): rs148966249:c.C2710T:p.R904W en el gen SORL1, c.G1667C:p.R556P en el gen MAPT, rs201616704:c.G1124A:p.R375Q en el gen CHAT, rs74176364:c.G2629A:p.A877T, rs72973581:c.G643A:p.G215S y c.5302delC:p.L1768fs en el gen ABCA7, rs3798220: c.A5673G:p.I1891M en el gen LPA, rs61748674:c.G1691A:p.R564H en el gen MTHFD1L y rs429358: c.T388C:p.C130R en el gen APOE.

En el caso índice se identificaron las variantes: rs148966249:c.C2710T:p.R904W en el gen SORL1, rs201616704:c.G1124A:p.R375Q en el gen CHAT, rs74176364:c.G2629A:p.A877T, rs72973581:c.G643A:p.G215S y c.5302delC:p.L1768fs en el gen ABCA7, rs3798220: c.A5673G:p.I1891M en el gen LPA, y rs429358: c.T388C:p.C130R en el gen APOE.

La variante rs148966249:c.C2710T:p.R904W del gen SORL1 se clasifica como patogénica soportado (PP3) según la guía ACMG/AMP-2015, debido a que múltiples predictores de patogenicidad entre ellos, DANN, GERP, dbNSFP, FATHMM, MetaLR, MetaSVM, MutationAssessor, MutationTaster, PROVEAN, SIFT y/o LRT

predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico y como Patogénica moderado (PM1) dado que está localizada en un punto crítico de mutación y/o dominio funcional crítico y bien establecido (por ejemplo, sitio activo de una enzima) sin variación benigna. Esta variante de Citocina por Timina en el exón 20 del gen produce un cambio de Arginina por Triptófano la proteína codificada, el receptor para sortilina, SorLA. Esta proteína es un receptor endocítico multifuncional que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central en particular en el cerebelo, la corteza cerebral, el hipocampo y en el núcleo caudado, está implicado en la captación de lipoproteínas y proteasas y participa en el tráfico de APP hacia y desde el aparato de Golgi, por lo cual, probablemente actúa como un receptor de clasificación que protege a APP del tráfico al endosoma tardío y de su procesamiento a péptido beta amiloide, reduciendo así la carga de formación de péptidos amiloidogénicos.

Su estructura consta de varios dominios con diferentes funciones: un dominio N-terminal VPS10 (vacuolar protein sorting domain) importante para la clasificación y transporte de proteínas endosomales y también puede interactuar con diferentes neuropéptidos y participar en el procesamiento de APP, 5 dominios LDL-receptor clase B (Low-density lipoprotein-receptor YWTD domain) que desempeñan un papel central en el metabolismo del colesterol, un dominio tipo factor de crecimiento epidérmico, que cumple un papel vital en las respuesta inmune, así como en la eliminación de células muertas en el organismo, 11 dominios LDL-receptor clase A, identificados como el sitio de unión a lipoproteínas y 6 dominios de fibronectina tipo III, involucrados en procesos de adhesión celular, morfología celular, trombosis, migración celular y diferenciación embrionaria. La variante R904W se ubica en la región extracelular de la proteína, específicamente en el tercer dominio LDL-receptor clase B que se extiende desde el aminoácido 888 hasta el 932, importante en el metabolismo del colesterol y sitio de unión a APP.

Tanto variantes comunes con valores modestos de OR como variantes puntuales raras de cambio de sentido, *missense* y variantes de codón de parada, *protein-truncating variants*, (PVT) en el gen SORL1 han sido asociadas a AD, tanto en formas familiares como esporádicas en diferentes poblaciones. (216-223). El uso de técnicas de secuenciación de última generación ha contribuido a la identificación de variantes asociadas a AD en este gen (224-230), incluyendo el Proyecto de Secuenciación de la Enfermedad de Alzheimer (ADSP), el cual, realizó una secuenciación completa del exoma en 5,740 pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y 5,096 controles cognitivamente normales, principalmente de ascendencia europea, el cual, incluye 218 casos y 177 controles de origen Hispano, en los cuales, SORL1 ha sido uno de los genes más prevalentes (231). Sin embargo, las consecuencias funcionales exactas de la mayoría de las variantes raras de cambio de sentido, así como sus correspondientes niveles de riesgo para el desarrollo de AD están aún por determinar. Solo el efecto de algunas de estas variantes, PVT, que generan pérdida de la función de la proteína se han estudiado *in vitro* mostrando diversos grados de disminución de la función de la proteína, conduciendo a un aumento de la secreción del péptido beta amiloide (216, 232, 233).

El mecanismo por el cual las variantes en el receptor de la sortilina, SorLA, pueden estar asociadas a la Enfermedad de Alzheimer son las siguientes: 1) Se une APP a través del dominio LDL clase A y puede redirigirla hacia la vía no amiloidogénica, inhibiendo la formación del péptido beta amiloide y 2) se une a los péptidos beta amiloides nacientes y los dirige al lisosoma, evitando su secreción (216, 232, 234-237) . Estudios funcionales de la variante p.Gly511Arg, mostraron una interacción interrumpida del dominio Vps10p con monómeros del péptido beta amiloide, lo que redujo la orientación lisosomal del péptido beta amiloide por SORL1 (238). En cuanto a las variantes p.Glu270Lys y p.Thr947Met, ambas mostraron un incremento en la secreción de las formas A β 1-40 y A β 1-42 del péptido beta amiloide y de los niveles de APP en la superficie celular en líneas celulares transfectadas (229).

La variante R904W en SORL1 se identificó en el caso índice de la familia junto con la variante rs201616704:c.G1124A:p.R375Q en el gen CHAT. Esta variante se clasifica como patogénica soportado (PP3) según la guía ACMG/AMP-2015, debido a que múltiples predictores de patogenicidad predicen un efecto deletéreo en el gen o producto génico y como Patogénica moderado (PM2) dado que está ausente en controles (o a una frecuencia extremadamente baja si es recesiva) en el Proyecto de Secuenciación del genoma o exoma como 1000 Genomas, ExAC o gnomAD. Este gen codifica la enzima Colina O-acetiltransferasa, ChAT, cuya expresión en el SNC es característica de las neuronas colinérgicas dada su función, ya que se encarga de la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Su estructura consta de un dominio colin/carnitin acetiltransferasa, el cual, participa en la transferencia de un grupo acilo de un compuesto (donante) a otro (aceptor). La variante G1124A se encuentra en el exón 8 del gen y el cambio R375Q se ubica dentro del dominio colin/carnitin acetiltransferasa que se extiende desde el aminoácido 131 al 719 y a unos 145 aminoácidos del sitio de unión a la Coenzima A que cubre 13 aminoácidos del 520 al 532 de la enzima.

Los componentes principales del sistema colinérgico del cerebro humano incluyen las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y sus proyecciones corticales. Estas neuronas utilizan dos tipos de receptores en sus sinapsis, los receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos. En conjunto este sistema proporciona una modulación de la actividad de los neurotransmisores subyacentes a los procesos cognitivos normales, como la atención, la memoria episódica y la memoria de trabajo (239). La enfermedad de Alzheimer se asocia con la degeneración generalizada de las neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal y a medida que se pierden estas proyecciones, el rendimiento cognitivo disminuye progresivamente. Diversos estudios han mostrado que la actividad de ChAT se encuentra disminuida en pacientes con AD, y esta reducción parece estar relacionada con la gravedad de la demencia (240, 241). Otros estudios han evidenciado que el péptido beta amiloide

puede desencadenar una cantidad excesiva de glutamato en la hendidura sináptica al inhibir el transportador de glutamato astroglial y aumentar el nivel de Ca² intracelular lo que genera alteraciones en la homeostasis del calcio, aumento del estrés oxidativo y pérdida de sinapsis (242, 243). Por lo cual, este sistema es blanco de muchos fármacos prescritos frecuentemente para tratar los síntomas de la enfermedad como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), que funcionan bloqueando parcialmente la degradación de la acetilcolina en las sinapsis y permitiendo que más neurotransmisores alcancen y activen los receptores colinérgicos con el objetivo final de restaurar los déficits colinérgicos (239, 240, 244, 245). Sin embargo, se ha descrito que la tasa de respuesta varía de 40% a 70% (246).

Se han reportado un número moderado de variantes en ChAT asociadas a AD, entre las más soportadas se encuentran rs3810950, rs2177369, rs1880676 y rs868750. El polimorfismo rs3810950 se ha demostrado que está asociado con AD en más de una docena de estudios en diferentes poblaciones de Asia, América y Europa principalmente (247-259). Estas variantes pueden afectar la síntesis de la enzima, amplificando así los déficits de neurotransmisión colinérgicos en la enfermedad de Alzheimer (247). La asociación de estas variantes en ChAT también está relacionada con la respuesta a la terapia con AChEI (260, 261).

En el gen ABCA7 se reportaron las siguientes variantes rs74176364: c.G2629A:p.A877T, rs72973581:c.G643A:p.G215S y c.5302delC:p.L1768fs en el gen ABCA7, de las cuales, solo rs74176364: c.G2629A:p.A877T se considera como patogénica moderada (PM1) o como variante de significado incierto (VUS), las otras dos variantes se consideran como benignas soportado (BP4) dado que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o el producto genético según predictores de conservación, impacto evolutivo, empalme, etc.). El gen ABCA7 codifica el miembro 7 de la subfamilia A de transportadores de unión a ATP (*ATP binding cassette subfamily A member 7*) encargadas

principalmente de transportar diversas moléculas a través de membranas extracelulares e intracelulares por lo que desempeña un papel importante en la homeostasis de los lípidos y la fagocitosis mediada por macrófagos. Este transportador se ha detectado predominantemente en tejidos mielo-linfáticos con mayor expresión en leucocitos periféricos, timo, bazo y médula ósea y aunque también se expresa en el SNC donde participa en el barrido del péptido beta amiloide por células de microglía y macrófagos, limitando así, la producción de beta amiloide al desempeñar un papel en la regulación de la endocitosis y/o procesamiento de APP. Su estructura consta de dos dominios de unión a ATP (ATPase domain) altamente conservados, el primero, (ABC transporter 1) ubicado del aminoácido 807 al 1038 y el segundo (ABC transporter 2) ubicado del aminoácido 1793 – 2025, los cuales, utilizan la energía producto de la hidrólisis de ATP para la exportación o importación de una amplia variedad de sustratos que van desde pequeños iones a macromoléculas. La variante G2629A se encuentra en el exón 19 del gen y el cambio A877T se ubica en el primer dominio de unión a ATP importante para la hidrólisis de ATP.

Estudios de asociación del genoma (GWAS) han logrado la identificación de variantes comunes, con un $MAF > 0.05$, que aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer (AD). Las variantes identificadas más consistentemente asociadas a AD son rs3764650, rs3752246, rs4147929 tanto en la población caucásica (112, 113, 115, 222, 262) como en otras poblaciones Asiática (223, 263-266), Africana (267-269) y Amerindia, incluyendo la población Colombiana (270). Sin embargo, el efecto de estas variantes difiere entre las diferentes poblaciones por lo que se presume que su efecto puede estar relacionado con efectos dependientes de la población (271, 272). Estas variantes, se han asociado con atrofia en la corteza y en el hipocampo en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) así como con disminución de la memoria en pacientes con MCI y pacientes con AD de inicio tardío (273, 274). Recientes estudios basados en secuenciación de última generación (NGS), secuenciación del genoma (WGS) y exoma (WES) también han contribuido a la

identificación de nuevas variantes raras, con un MAF<0.01, en este gen. Se han identificado tanto variantes sin sentido (*missense variants*) como variantes de cambio del marco de lectura (*frameshift variants*) y de sitio de empalme (*splicing variants*), así como de pérdida de función (*Loss Of Function variants*) (275-281), las cuales, pueden dar lugar a la pérdida de la función biológica de la proteína y de esta manera contribuir a l desarrollo de la enfermedad.

Estudios *in vitro* e *in vivo* respaldan la contribución del gen ABCA7 a los fenotipos relacionados con la AD y han vinculado este gen como responsable tanto del desarrollo como de la progresión de la enfermedad teniendo en cuenta que se ha demostrado que la deficiencia de ABCA7 facilita la acumulación de agregados del péptido beta amiloide del cerebro. Los mecanismos por los cuales, variantes en este gen pueden estar asociadas a la enfermedad de Alzheimer son las siguientes: 1. Facilitando el procesamiento de APP por la vía amiloidogénica lo que se traduce en un aumento de la producción del péptido beta amiloide y 2. Disminuyendo la fagocitosis de los agregados del péptido beta amiloide por parte de la microglía, lo cual, evita un barrido eficaz de los oligómeros (282-284).

El hermano afectado del caso índice no comparte las variantes identificadas en el caso índice rs148966249:c.C2710T:p.R904W en el gen SORL1, y rs201616704:c.G1124A:p.R375Q en el gen CHAT, sin embargo en este individuo se identificaron las variantes G1667C:p.R556P en el gen MAPT y c.G1691A:p.R564H en el gen MTHFD1L.

La variante G1667C:p.R556P en el gen MAPT se clasifica como Patogénica moderado (PM2) dado que no ha sido reportada en controles (o presenta una frecuencia extremadamente baja si es recesiva en los diferentes proyectos de secuenciación del exoma o genoma (1000 Genomas, ExAC, gnomeAD). Este gen codifica la proteína tau asociada a los microtúbulos, cuya transcripción experimenta un empalme alternativo regulado y complejo, que da lugar a varias especies de

ARNm. Los transcritos de MAPT se expresan diferencialmente en el sistema nervioso, dependiendo de la etapa de la maduración neuronal y el tipo de neurona. Esta proteína promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos y está involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal. Su estructura se caracteriza por la presencia de cuatro repeticiones de unión a tubulina en el extremo C terminal, Tau/MAP 1 (561 – 591), Tau/MAP 2 (592 – 622), Tau/MAP 3 (623 – 653) y Tau/MAP 4 (654 – 685), importantes para la unión a tubulina. La variante G1667C se encuentra en el exón 11 del gen y el cambio R556P se ubica en el extremo C terminal de la proteína, cerca de la primera repetición Tau/MAP1 que se extiende desde el aminoácido 561 al 591, importante para su función de unión a la tubulina.

Variantes en MAPT han mostrado una fuerte asociación con un grupo de aproximadamente 20 patologías neurodegenerativas denominadas “Tauopatías”, como la demencia frontotemporal (FTD) (285-296), la Enfermedad de Alzheimer (AD) (297-299), la enfermedad de Pick (300, 301), y la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (302-306), entre otras, en las cuales, la proteína tau se agrega en las neuronas y en células de la glía en diferentes regiones del cerebro. Adicionalmente, se ha evidenciado que la agregación de Tau se correlaciona fuertemente con el grado de demencia y neurodegeneración, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, los mecanismos por los cuales estas variantes promueven la agregación aún no se entiende con claridad. Muchas de estas variantes se ubican dentro de los dominios de repetición (RD), los cuales, contienen un motivo amiloide (³⁰⁶VQIVYK³¹¹) que es fundamental para la conversión entre los estados solubles e insolubles de la proteína ya que media en el proceso de autoensamblaje e impulsa la formación de formas amiloides en estudios *in vitro* y promueve el desarrollo de estas patologías en estudios *in vivo* (307-310). Recientes estudios utilizando técnicas de espectrometría de masas, proteínas recombinantes, péptidos sintéticos, modelamiento *in silico* y modelos celulares señalaron que estas variantes en tau asociadas a enfermedad son suficientes para desestabilizar su estructura local y

desencadenar la agregación espontánea. Estos hallazgos proporcionan un marco biofísico para explicar los cambios conformacionales tempranos que se observan en las tautologías de origen genético y/o esporádico (311).

La variante c.G1691A:p.R564H en el gen MTHFD1L se clasifica como Patogénica moderado (PM1) dada su localización en una región crítica para su función y Patogénica soportada (PP3) dada la evidencia computacional que apoya un efecto perjudicial sobre el gen o producto genético. La proteína codificada por este gen, la Metileno tetrahidrofolato deshidrogenasa dependiente de NADPH+ (*Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, NADP+ dependent, 1 like*) está involucrada en el metabolismo del folato, específicamente, en la síntesis de tetrahidrofolato (THF) en la mitocondria. El THF es importante en la síntesis *de novo* de purinas y timidilato y en la regeneración de metionina a partir de homocisteína. Esta enzima monofuncional consta de dos dominios principales: un dominio N-terminal inactivo de la metileno-THF deshidrogenasa y ciclohidrolasa del aminoácido 31 al 348 y un dominio C-terminal de la formil-THF sintetasa (FTHFS) más grande y activo del aminoácido 349 al 978. La variante G1691A se encuentra en el exón 16 del gen y el cambio R564H se ubica en el dominio C-terminal de la formil-THF sintetasa (FTHFS) activo.

Los niveles elevados de homocisteína plasmática se han relacionado con la AD (312, 313) y otras enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson (314), y se han reconocido como un factor de riesgo para preeclampsia (315), complicaciones diabéticas (316), enfermedad cardíaca (317-319) y enfermedad arterial coronaria (CAD) (320). Los mecanismos por los cuales se puede explicar la asociación entre el metabolismo del folato y AD son los siguientes: 1. El folato es un cofactor en el metabolismo de un carbono, durante el cual promueve la remetilación de la homocisteína, un aminoácido citotóxico que contiene azufre que puede inducir la rotura de la cadena de ADN, estrés oxidativo, promoviendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y muerte celular por apoptosis (321-323) y 2.

La homocisteína elevada contribuye al riesgo de AD al causar alteraciones vasculares, las cuales, se han relacionado directamente con AD y puede causar déficit colinérgico en las neuronas corticales debido a su toxicidad (324). Este gen también se ha asociado con defectos del tubo neural que incluyen espina bífida, meningocele, encefalocele y anencefalia, como resultado de anomalías en la proliferación, diferenciación y muerte de células neurales (325-327); y con adenocarcinoma y se ha considerado como un nuevo objetivo molecular para la terapia del cáncer (328-331) .

Finalmente, las variantes rs429358: c.T388C:p.C130R en el gen APOE y rs3798220:c.A5673G:p.I1891M en el gen LPA, se identificaron los dos individuos afectados de la familia. Estos genes codifican la apolipoproteína E y la lipoproteína A respectivamente, involucradas en el metabolismo de lípidos. La variante rs429358: c.T388C:p.C130R en el gen APOE se clasifica como patogénica fuerte (PS3) dado que estudios funcionales *in vitro* o *in vivo* bien establecidos respaldan un efecto dañino sobre el gen o el producto génico y patogénica soportado (PP5) dado que fuentes confiables recientemente advierten la variante como patogénica. Esta variante junto con la variante rs7412:c.C526T:p.R176C ubicadas en el exón 4 del gen APOE constituyen el haplotipo denominado APOE (derivado de la combinación de los genotipos de los marcadores rs429358 y rs7412), que da como resultado tres isoformas principales (APOE ε2, APOE ε3 y APOE ε4), codificadas por los alelos APOE ε2, ε3 y ε4 respectivamente. Estas isoformas se diferencian entre sí, por el cambio de una Citocina por una Timina en las posiciones c. T388C y c.C526T, lo que se traduce en un cambio de Cisteína por Arginina en las posiciones p.Cys130Arg y p.Arg176Cys, respectivamente. La isoforma APOE ε2 presenta Cisteína-Cisteína en estas dos posiciones, la isoforma APOE ε3 presenta Cisteína-Arginina en estas dos posiciones y la isoforma APOE ε4 presenta Arginina-Arginina en estas dos posiciones.

APOE ϵ 4 constituye el factor de riesgo genético más importante para la enfermedad de Alzheimer y este riesgo aumenta de acuerdo con el número de copias del alelo. Los individuos heterocigotos, portadores de una copia del alelo APOE ϵ 4 tienen el doble de riesgo, mientras los individuos homocigotos portadores de dos copias del alelo APOE ϵ 4 tienen once veces más riesgo de desarrollar la enfermedad en relación con los que portan los otros alelos APOE ϵ 3 y APOE ϵ 2. El alelo APOE ϵ 3, el más común en la población, se considera neutral mientras que el alelo APOE ϵ 2 se considera de protección, siendo este el de menor frecuencia en la población (198, 200, 332-335). Sin embargo, la frecuencia de estos alelos y el riesgo que aportan a AD varía significativamente en las diferentes poblaciones. El alelo APOE ϵ 4 ha sido encontrado en mayor frecuencia entre pacientes de origen africano (29%) (268, 336-339) en comparación con las pacientes de origen caucásico (11 al 22%) (340). En pacientes de origen asiático se reportó una frecuencia más baja del 5 al 11% (198, 341-344) y en pacientes de origen latinoamericano alrededor del 11% (345-348), en Colombia se han reportado valores entre el 3.1% al 11.5% (270, 349-356). Adicionalmente, los portadores del alelo APOE ϵ 4 tienen niveles de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) totales más altos que los no portadores. Por lo tanto, el alelo APOE ϵ 4 también es un fuerte factor de riesgo genético para la enfermedad cardíaca en la población general (357-360). También se ha reportado que los homocigotos APOE ϵ 2 tienen mayor riesgo de desarrollar disbetalipoproteinemia (HLP) tipo III, trastorno genético caracterizado por la acumulación de lipoproteínas remanentes en el plasma y el desarrollo de aterosclerosis prematura (361-363).

APOE desempeña un papel importante en el transporte de colesterol y otros lípidos, facilitando su redistribución a las células y su captación celular. En el cerebro, además promueve el barrido del péptido beta amiloide ($A\beta$) y la señalización neuronal. Existen dos mecanismos que podrían explicar la asociación de las variantes en APOE con la enfermedad de Alzheimer: 1. La interacción directa entre APOE y el péptido beta amiloide para evitar su agregación, facilitando su barrido del

cerebro, para la cual, existe una afinidad diferencial, siendo APOE ε4 menos eficaz que APOE ε3 y APOE ε2 la más eficaz en la inhibición de la formación de placas Aβ (APOE ε4 < APOE ε3 < APOE ε2) 2. La interacción directa entre APOE y la proteína Tau para evitar su agregación, protegiendo a Tau de la hiperfosforilación, para la cual, también se ha evidenciado una afinidad diferencial, siendo APOE4 menos eficaz en la inhibición de la formación de ovillos neurofibrilares (APOE ε4 < APOE ε3 < APOE ε2) (363-367).

La variante rs3798220:c.A5673G:p.I1891M en el gen LPA se clasifica como Benigna soportado (BP4) y Benigna fuerte (BS1) dado que su frecuencia es mayor a la esperada por un desorden y también como Patogénica fuerte (PM1) por encontrarse un una región crítica para su función (dominio o sitio activo). Este gen codifica la lipoproteína A, APOA, una serin proteinasa con actividad autoproteolítica que cumple un papel importante en el metabolismo de los lípidos en el cerebro. Los fragmentos de APOA se acumulan en las lesiones ateroscleróticas, donde pueden promover la trombogénesis, por lo cual, los niveles plasmáticos elevados de esta proteína están relacionados con la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica y sarcoma de páncreas. Esta proteína está conformada por 38 dominios tipo Kringle, los cuales, desempeñan un papel como mediadores de unión (por ejemplo, en membranas, proteínas o fosfolípidos) y en la regulación de la actividad proteolítica, y un dominio Tripsina al extremo C-terminal que contiene el sitio activo con actividad de endopeptidasa de tipo serina. La variante A5673G se encuentra en el exón 37 del gen y el cambio I1891M se ubica en uno de los dominios tipo Kringle.

Una de las características más distintivas ha sido la variabilidad en sus niveles entre diferentes poblaciones. En las poblaciones Afrodescendientes se encontró una concentración media dos veces más alta que en las poblaciones caucásicas. En las poblaciones asiáticas se reportaron concentraciones sustancialmente elevadas en la población India en comparación con la población China. El patrón de distribución de APOA entre la población China es más cercano a la de la población caucásica;

mientras que, entre la población India, el patrón es intermedio entre la población afrodescendiente y caucásica (368, 369).

APOA se ha asociado con riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC), sin embargo, como se mencionó existen diferencias notables en las concentraciones y el riesgo que este aporta en las diferentes poblaciones (370, 371). Las enfermedades cardiovasculares (CV) y los factores de riesgo asociados con el estilo de vida son cada vez más reconocidos como importantes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. La coocurrencia CV y AD es la causa más común de demencia en la edad adulta, a menudo, diferentes patologías vasculares se observan rutinariamente en el cerebro en pacientes con AD mediante estudios de neuroimagen (372-374). Estudios genéticos han encontrado loci asociados a CV que también aumentan el riesgo de AD de inicio tardío, entre ellos el alelo APOE ϵ 4 y otros genes implicados en vías relacionadas con el metabolismo de lípidos en el cerebro que participan directamente en el transporte del colesterol entre las células de la glía y las neuronas, incluidas las lipoproteínas de unión al colesterol, LPA, APOA1, APOA4, APOC1, APOC2, APOC3, APOD, transportadores de colesterol ABCA1, ABCA2, ABCA7, receptores de lipoproteínas LDLR, LRP1, LRP8 y VLDLR, y enzimas metabolizadoras del colesterol CYP46A1 y CH25H. Muchos otros genes asociados con AD afectan el metabolismo del colesterol o la función de las lipoproteínas y también se han relacionado con la aterosclerosis (como LPA), característica de la AD, y esta dualidad bien puede explicar los estrechos vínculos entre la patología vascular y cerebral en la enfermedad de Alzheimer (375). Aunque la implicación de muchos de estos genes como factores de riesgo es altamente discutida, cuando los genes de susceptibilidad pertenecen a la misma vía de señalización, el riesgo asociado a una enfermedad multigénica se puede explicar mejor relacionando los posibles efectos integrados de las variantes en los genes que intervienen en la misma vía más que con el efecto individual de cada una de las variantes en un gen único por separado (375, 376).

En estudios recientes se han reportado resultados similares a los encontrados en esta familia, en las cuales, se encuentran segregando diferentes variantes en los genes SORL1, ABCA7 y APOE con patrones de herencia poco claros que siguieren una posible herencia poligénica. En estos estudios se hicieron los siguientes hallazgos: 1. La secuenciación del exoma no reveló mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y APP en ninguno de los miembros de las familias con Enfermedad de Alzheimer familiar evaluadas. 2. La secuenciación del exoma detectó posibles variantes patogénicas raras en los genes SORL1, ABCA7 y APOE segregando en familias multigeneracionales con una transmisión autosómica dominante. 3. Las variantes en SORL1 se identificaron tanto en los miembros de la familia afectados como en algunos de los miembros de la familia no afectados, y también, en algunos casos, se reportaron casos de no portadores afectados, lo que genera dudas sobre el patrón de herencia y se sugiere un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. 4. Existe evidencia de que las variantes identificadas se encuentran en regiones conservadas y afectan dominios funcionales importantes, se consideran patogénicas por más de tres predictores de patogenicidad y presentan puntajes de CADD superiores a 14 lo que sugiere un efecto dañino para la proteína (226, 230, 377, 378). Además de estos resultados, en este estudio encontramos otras variantes genéticas interesantes en genes previamente asociados con AD como CHAT, LPA y MTHFD1L que se segregan en esta familia, lo que sugiere un modelo poligénico, en el cual, múltiples factores genéticos pueden estar interactuando, afectando diferentes vías biológicas relacionadas con la producción y/o eliminación del péptido beta amiloide contribuyendo al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

En la Familia 2 con Alzheimer Familiar (F2AF) se obtuvieron resultados similares a los encontrados en la Familia 1 con Alzheimer Familiar (F1AF). En el caso índice se identificaron variantes en los genes TREM2 rs75932628:c.G140A:p.R47H, ANK3 rs148904927:c.T7225C:p.S2409P, POMT2 rs142445941:c.C1691T:p.T564M, SERPINA1 rs17580:c.A863T:p.E288V e IREB2 rs139092247:c.G2240A:p.G747E

mientras que en el hermano afectado se identificó una variante en el gene CHAT rs8178990:c.C727T:p.L243F. Los dos individuos afectados compartieron las variantes en los genes ABCA7 rs74176364:c.G2629A:p.A877T y APOE rs429358:c.T388C:p.C130R. Estas variantes no se encontraron en el hermano sano excepto una variante rs7412:c.C526T:p.R176C en el gen APOE.

La variante rs75932628:c.G140A:p.R47H en el gen TREM2 se clasificó como Patogénica moderado (PM1 y PM2) dada su localización crítica en la proteína y su baja frecuencia en las poblaciones. Este gen codifica una proteína de membrana que forma un complejo de señalización con la proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO, el receptor de activación expresado en células mieloides 2 (*Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*). Esta proteína está implicada en la respuesta inmune y puede estar involucrada en la inflamación crónica al desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias constitutivas. Es un receptor innato del sistema inmune que se expresa en membranas de células mieloides y células dendríticas inmaduras, osteoclastos, macrófagos tisulares y microglía. Su estructura consta de un dominio Inmunoglobulina tipo Set-V (Ig-like V-type) involucrado en una variedad de funciones, incluyendo el reconocimiento celular-celular, actúa como receptor de superficie celular, hace parte de la estructura muscular y es vital para la función inmunológica normal. Los dominios V-set se encuentran en diversas familias de proteínas, incluidas las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina; varios receptores de células T, las moléculas de adhesión a la membrana de mielina y receptores tirosina-quinasa; entre otros. La variante G140A se encuentra en el exón 2 del gen y el cambio R47H se ubica dentro del dominio Inmunoglobulina tipo Set-V que se extiende desde el aminoácido 29 al 112 importante para su función.

Hasta la fecha se han identificado alrededor de 65 variantes en TREM2 asociadas a diferentes enfermedades neurodegenerativas, entre estas, la variante rs75932628:c.G140A:p.R47H ha sido la más ampliamente estudiada, en la cual, el

cambio de una citocina por una alanina en la posición 140 del gen se traduce en el cambio de una arginina por una histidina en la posición 47 de la proteína. Esta variante se ha postulado como factor de riesgo no solo para la enfermedad de Alzheimer (AD) (379, 380), para la cual se estima que aumenta el riesgo en aproximadamente 4 a 5 veces, sino para otras enfermedades neurodegenerativas como la Demencia Frontotemporal (163, 381), aumentando el riesgo en aproximadamente en 5 veces y la enfermedad de Parkinson (382), con un riesgo de aproximadamente 2 veces (383). Esta asociación ha sido estimada en EOAD como en LOAD tanto en poblaciones caucásicas (162, 163, 381, 384-387) como en otras poblaciones, Asiáticas (388-390), Afrodescendientes (391) y Amerindias, incluyendo la población Colombiana (392, 393).

Estudios funcionales han demostrado la variante R47H disminuye el tamaño de la región con propiedades básicas de la proteína, reduciendo la capacidad de unión a sus ligandos, lo que resulta en una pérdida de función. TREM2 tiene la capacidad de reconocer una variedad de ligandos, muchos de ellos en la superficie de células apoptóticas, fosfolípidos, glicolípidos y lipoproteínas, de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), la apolipoproteína J o Clusterina (APOJ), APOE y el péptido beta amiloide, entre otros, y cada uno de ellos activa diferentes vías de señalización (394-401). Los mecanismos que podrían explicar la asociación de estas variantes en TREM2 con AD son los siguientes: 1. Teniendo en cuenta que la afinidad de unión TREM2-APOE se ve afectada por variantes tanto en APOE (C130R) como en TREM2 (R47H), que la lipidación de APOE favorece su unión a TREM2 y que la microglía es más eficiente cuando el péptido beta amiloide forma complejos con LDL, APOE, o CLU. Una afinidad de unión disminuida influiría en la captación de los complejos A β -APOE y en el efectivo barrido de este del cerebro (396-398). 2. Dado su importante papel en la microglía, la cual, es reclutada para formar una barrera alrededor de los fragmentos del péptido beta amiloide con el fin de evitar su agregación y mitigar cualquier daño neurotóxico, esta variante podría influir, previniendo el reclutamiento de células de la microglía alrededor de las placas

amiloides de una manera dependiente de dosis, siendo los portadores heterocigotos para la variante R47H menos eficientes en este proceso que los no portadores de la variante (402-405).

El caso índice de esta familia también porta variantes en los genes ANK3 rs148904927:c.T7225C:p.S2409P, POMT2 rs142445941:c.C1691T:p.T564M, SERPINA1 rs17580:c.A863T:p.E288V e IREB2 rs139092247:c.G2240A:p.G747E. El gen ANK3 codifica para la proteína Anquirina 3 que fue identificada inicialmente en segmento inicial axonal y en los nódulos de las neuronas Ranvier en el sistema nervioso central y periférico, y puede estar involucrada en el mantenimiento y selección de canales iónicos y moléculas de adhesión celular en los nodos de Ranvier y los segmentos iniciales axonales. Aunque variantes en este gen se han asociado con bajo riesgo para AD (406-409), la variante rs148904927:c.T7225C:p.S2409P identificada en esta familia se considera Benigna soportado (BP4) dado que múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o el producto genético.

La variante en el gen POMT2 rs142445941:c.C1691T:p.T564M se clasifica como Patogénica moderado (PM1, PM2) y Patogénica soportado (PP3). Este gen codifica la enzima O-manosiltransferasa que se encuentra principalmente en la membrana del retículo endoplásmico y se encarga de la glicosilación y el metabolismo de moléculas O-ligados, específicamente, transfiere residuos de manosilo al grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina. Para su actividad, requiere la interacción con el producto del gen POMT1. Este gen se ha asociado al Síndrome de Walker-Warburg (410-412), un síndrome neurológico caracterizado por malformaciones en el cerebelo y la retina, lisencefalia y distrofia muscular. La asociación de variantes en este gen con AD se ha evaluado en diferentes estudios con resultados negativos (406, 413). Recientes estudios de modelación de la toxicidad del péptido beta amiloide ($p\beta A$) en modelos de levadura, identificaron un grupo de genes homólogos humanos que podrían actuar como modificadores de la

toxicidad del p β A, entre ellos POMT2. Estos hallazgos sugieren que posiblemente variantes en este gen podrían aportar riesgo para AD, sin embargo, su implicación en la patología aun es desconocido (414).

La variante rs17580:c.A863T:p.E288V en el gen SERPINA1 se clasifica como Patogénica moderado (PM1, PM2) y Patogénica soportado (PP3, PP5). Este gen codifica la enzima alfa1 antitripsina (Alpha-1-antitrypsin), la cual, actúa como un inhibidor de serin proteasas cuyos blancos incluyen la elastasa, plasmina, trombina, tripsina, quimotripsina y el activador del plasminógeno. Variantes en este gen se han asociado a diferentes enfermedades neurodegenerativas entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (415), la demencia frontotemporal (416) y la enfermedad de Parkinson (417) y a enfermedades vasculares como la aterosclerosis de arterias grandes (ALS) (418). La posible conexión entre este gen y AD es a través del fuerte vínculo que se ha evidenciado entre las enfermedades vasculares (DC) y AD (372-374) que se abordó previamente y también por el hecho de que existe evidencia de que enzimas inhibitoras de las serin-proteasas denominadas “serpinas” como la alfa1-antitripsina y la alfa1-antiquimotripsina se encuentran asociadas a los depósitos del péptido beta amiloide en las placas seniles, por lo cual, pueden estar ejerciendo algún papel importante en la patogenia de AD (419).

IREB2 rs139092247:c.G2240A:p.G747E se clasifica como Patogénica soportada (PP3) o como variante de significado incierto (VUS). La proteína codificada por este gen es una proteína de unión al ARN que participa en la regulación de los niveles de hierro en las células mediante la regulación de la traducción y la estabilidad de los ARNm que afectan la homeostasis del hierro en condiciones en que el hierro se agota, denominada proteína de unión al elemento sensible al hierro 2 o IRP2 (*Iron-responsive element-binding protein 2*). Cuando los niveles de hierro son bajos, esta proteína se une a los elementos que responden al hierro (IRES), estructuras ubicadas en las regiones 5' o 3' UTR de determinados genes. La unión a la región 5' UTR reprime la traducción, mientras que la unión a la región 3' UTR inhibe la

degradación del ARNm. Aunque el hierro es esencial para la función celular, la desregulación del metabolismo del hierro puede ser tóxica para las células. La acumulación anormal de hierro en el cerebro se ha implicado en una variedad de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo AD (420). Por lo tanto, la desregulación del hierro se ve como un factor cada vez más importante en la etiología de la AD y dado que el mediador primario de la homeostasis del hierro en las células neuronales es la proteína IRP2 codificada por el gen IREB2, este es un candidato potencial para esta patología. Adicionalmente, estudios de asociación han identificado variantes de riesgo en este gen (421). Los mecanismos que permiten vincular el metabolismo del hierro con AD son los siguientes: 1. La capacidad del hierro de regular la traducción del transcrito de la proteína precursora del péptido beta amiloide APP a través de su asociación con un motivo en los elementos que responden al hierro (IRES) en la región 5' corriente arriba del transcrito de APP así como su capacidad de modular pos-traduccionalmente la escisión de APP por la α -secretasa (422, 423) 2. Se ha demostrado que el hierro aumenta la agregación del pA β de una manera dependiente de la isoforma APOE y este se ha implicado como promotor de daño oxidativo dependiente de hierro y de neurodegeneración (424, 425).

En el hermano afectado del caso índice se identificó la variante rs8178990:c.C727T:p.L243F en el gen CHAT, el cual, codifica la enzima Colina O-acetiltransferasa. La variante C727T se encuentra en el exón 5 del gen y el cambio L243F se ubica dentro del dominio colina/carnitina acetiltransferasa. Por último, la posible implicación de esta variante y de las otras dos variantes identificadas en esta familia, las variantes ABCA7 rs74176364:c.G2629A:p.A877T y APOE rs429358:c.T388C:p.C130R en el desarrollo de AD se presentó anteriormente en relación a la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

En la familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF) se secuenciaron tres individuos afectados y uno sano. En el caso índice (F3III:8) se identificaron las

variantes: rs117260922:c.G808A:p.E270K en el gen SORL1, rs74176364:c.G2629A:p.A877T en el gen ABCA7, rs3730025:c.A731G:p.Y244C en el gen ACE, rs181756022:c.G989A:p.R330Q en el gen GOT1 y GOLM1 rs142242230:c.G1109A:p.G370E.

El gen SORL1 codifica para el receptor de sortilina SorLA mencionado anteriormente. Esta variante se clasifica como Patogénica moderado (PM1) y Patogénica soportado (PP5), dada su localización crítica en la proteína y porque existe fuerte evidencia que apoya que esta variante es patogénica. La variante G808A se encuentra en el exón 6 del gen y el cambio E270K se ubica en la región extracelular de la proteína, específicamente en el dominio VPS10 importante para la clasificación y transporte de proteínas endosomales e interacción con diferentes neuropéptidos y sitio de unión al péptido beta amiloide pA β . Esta variante fue identificada previamente segregando en siete familias en un estudio de asociación basado en familias en una cohorte de individuos Hispanos del Caribe con LOAD familiar y esporádica. Estos hallazgos fueron replicados en el mismo estudio en una cohorte de pacientes de ascendencia europea. Adicionalmente, se realizaron análisis funcionales con el fin de evaluar el impacto de la variante en la producción del pA β . Las variantes fueron transfectadas en líneas celulares de riñón humano embrionario, se midió la secreción de A β 40 y A β 42 y se determinó la cantidad de la APP secretada en la superficie celular. Como resultado se reportó que esta variante genera un aumento significativo en la secreción de sAPP α y sAPP β en comparación con SORL1 de tipo silvestre. Estos datos indican que esta variante puede afectar la interacción de SORL1 con la APP y, por lo tanto, APP no se logra dirigir efectivamente a hacia la ruta de reciclaje endosomal. Como resultado, una mayor cantidad de APP es capaz de dirigirse hacia los endosomas tempranos y luego tardíos, para su clivaje secuencial por la β -secretasa y luego por la γ -secretasa generando mayores cantidades de A β (229). La implicación de la variante rs74176364:c.G2629A:p.A877T en el gen ABCA7, se comentó anteriormente en relación a las familias 1 y 2 con Enfermedad de Alzheimer Familia (F1AF y F2AF).

La variante rs3730025:c.A731G:p.Y244C en el gen ACE, se considera Patogénica moderada (PM1) y Patogénica soportada (PP3) por su localización y la evidencia computacional que soporta su efecto deletéreo. Este gen codifica la enzima convertidora de angiotensina encargada de catalizar la conversión de angiotensina I en un péptido fisiológicamente activo, la angiotensina II, la cual, es un potente vasopresor y péptido estimulante de la aldosterona que controla la presión arterial y el equilibrio líquido-electrolito. Juega un papel importante en el control de la presión arterial, tiene efectos sobre la función renal, la hematopoyesis, la reproducción y la respuesta inmune. ACE es una peptidasa bastante inespecífica, se ha demostrado que hidroliza una gran variedad de péptidos tan pequeños como de tres aminoácidos y tan grandes como el A β -42. Los mecanismos por los cuales esta enzima puede estar involucrada en el desarrollo de AD son los siguientes: 1. La enzima convertidora de angiotensina (ACE) ha sido asociada a protección contra AD por su capacidad de degradar el A β y por su papel en la disminución de la respuesta inflamatoria y conservación de la función cognitiva (426-432) 2. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) pueden retardar el deterioro cognitivo debido a sus efectos colinérgicos, al aumentar la sustancia P en el cerebro, aumentar la actividad de la neprilisina, modular la homeostasis de la glucosa y aumentar la secreción de adipocinas para mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con (AD) (433-435). Adicionalmente más de 10 variantes en este gen han sido asociadas a riesgo para AD en la población caucásica (209, 436-441) y asiática (442-445).

La variante rs181756022:c.G989A:p.R330Q en el gen GOT1 se clasifica como Patogénica moderada (PM1) y Patogénica soportada (PP3) por su localización y la evidencia computacional que soporta su efecto deletéreo. Este gen codifica la enzima transaminasa glutámico-oxaloacética, una enzima dependiente de fosfato de piridoxal que existe en dos formas una citoplasmática y otra mitocondrial, GOT1 y GOT2 respectivamente. Estas enzimas participan en el metabolismo de los aminoácidos, en los ciclos de la urea y del ácido tricarbóxico. Variantes en este gen

han sido evaluadas en estudios de asociación en AD con resultados de asociación muy débiles o negativos (406, 407, 446). Y por último la variante rs142242230:c.G1109A:p.G370E en el gen GOLM1 se clasifica como benigna fuerte (BS1) dada su alta frecuencia en la población y Benigna soportada (BP4) dado que la evidencia computacional sugiere que la variante no tiene impacto en el gen o producto génico. Variantes en este gen también han sido evaluadas en estudios de asociación con algunos resultados positivos (406) y otros negativos (446-448).

En el hermano afectado del caso índice (F3III:3) se identificó la variante rs113379328:c.G7636A:p.G2546S en el gen LRP1 se clasifica como Patogénica moderado (PM1, PM2) y Patogénica soportado (PP3). Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas receptoras de lipoproteínas de baja densidad (*Prolow-density lipoprotein receptor-related protein 1*). Su estructura consta de 31 dominios LDL-receptor clase A que contiene el sitio de unión para LDL y calcio, 34 dominios LDL-receptor clase B importantes para la regulación de la homeostasis del colesterol. La variante G7636A se encuentra en el exón 46 del gen y el cambio G2546S se ubica en el dominio LDL-receptor clase A 11 importante para la unión a LDL y calcio. Este receptor participa en varios procesos celulares, incluida la señalización intracelular, la homeostasis de los lípidos y el barrido de células apoptóticas. Se ha reportado que la expresión de este gen disminuye con la edad y se ha encontrado que es más baja que los controles en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer. LRP1 interactúa con más de 100 ligandos diferentes a través de su dominio extracelular, incluyendo a APP (449-451), apolipoproteína E (APOE) (452) y α 2-macroglobulin (α 2M) (453, 454) y A β (455, 456) que son todas proteínas asociadas con AD. Además, variantes en LRP1 ha sido identificadas como un factor de riesgo para EOAD y LOAD en más de 20 estudios en diferentes poblaciones, caucásica (457-461), asiática (462-465), afrodescendiente (466) y latinoamericana (467, 468). Estudios funcionales proponen que LRP1 tiene una doble función ya que participa tanto en el proceso de formación como en los procesos de eliminación del péptido beta amiloide A β . Por un lado, media la endocitosis de APP para la generación de

A β intracelular y por otro lado, actúa como un receptor de superficie celular clave para el barrido del A β extracelular (469, 470). Los mecanismos que apoyan que LRP1 juega un papel importante en la patogenia de AD son los siguientes: 1. LRP1 participa en el barrido A β a través de la barrera hematoencefálica (BBB) formando complejos con ligandos como APOE, ApoJ (clusterin) o a2M (alfa 2-macroglobulina), sin embargo, también se ha demostrado que A β libre tiene la capacidad de unirse directamente a los dominios de unión a ligando LRP1 II y IV para ser transportado posteriormente a través de la BBB (455, 471). 2. Existe evidencia de que LRP1 está involucrada en la degradación de A β mediada por astrocitos en el cerebro, donde APOE desempeña un papel crucial (472). 3. El músculo liso vascular cerebral puede eliminar localmente A β por captación mediada por LRP1 para su posterior degradación (473, 474). 4. La escisión de LRP1 da como resultado la liberación al fluido extracelular de un dominio extracelular truncado o LRP1 soluble (sLRP1), la cual, se ha sugerido es la principal proteína de unión a A β periférica, uniéndose en condiciones normales del 70 - 90% del A β circulante libre (456, 475).

La variante rs868194276:c.376_378del:p.126_126del en el gen GSTO1 se clasifica como Patogénica moderado (PM4) dado que puede generar cambios en la longitud de la proteína como resultado de deleciones o inserciones. La proteína codificada por este gen es la enzima glutatión S-transferasa de clase omega, GST, (*Glutathione S-transferase omega-1*) con actividad tiol transferasa y dehidroascorbato reductasa dependientes de glutatión. Se expresa en una amplia gama de tejidos, específicamente células gliales neurales. Las GST están implicadas principalmente en el metabolismo de los xenobióticos y carcinógenos. Estas enzimas han recibido gran atención no solo por su papel en la desintoxicación celular, sino también por su efecto antioxidante y su participación en la activación de señales en las vías apoptóticas (476). Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo es un factor importante en la fisiopatología de AD, (477, 478) algunos compuestos antioxidantes, como el glutatión (GSH) y las enzimas que regulan su mantenimiento se consideran como blancos potencialmente terapéuticos (479, 480). Además de la observación de que

los niveles de GSH y la actividad enzimática GST se encuentran reducidos en el cerebro y el líquido ventricular de pacientes con AD (478, 481). Variantes genéticas en los genes que codifican estas enzimas se han asociado a riesgo para diferentes enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (AD) (482-487), la enfermedad de Parkinson (PD) (482, 483) y la Esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (488).

En el segundo hermano afectado del caso índice (F3III:3) se identificaron las siguientes variantes: rs141120474:c.T671G:p.V224G en el gen MAPT, rs61762319:c.A22G:p.M8V en el gen MME, rs73259178:c.C2507T:p.P836L en el gen NCAPD2 y rs11243406:c.C882A:p.D294E en el gen POMT1. rs141120474:c.T671G:p.V224G en el gen MAPT se clasifica como Patogénica moderada (PM2) dada su baja frecuencia o como Variante de significado incierto (VUS). Este gen codifica la proteína “tau” asociada a los microtúbulos. Variantes en este gen han sido consistentemente asociadas con el desarrollo de un grupo de enfermedades denominadas “Tauopatías”, en las cuales, la proteína tau se agrega en las células del sistema nervioso en diferentes regiones del cerebro. Variantes en MAPT se han asociado a riesgo principalmente en la demencia frontotemporal (FTD) (285-296), y en menor proporción en la Enfermedad de Alzheimer (AD) (297-299), la enfermedad de Pick (300, 301), y la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (302-306). La variante T671G se encuentra en el exón 6 del gen y el cambio V224G se ubica en el extremo N terminal de la proteína, lejos de las repeticiones Tau/MAP importantes para su función de unión a la tubulina. Esta variante ha sido reportada previamente en estudios de secuenciación de individuos con AD, sin embargo, teniendo en cuenta que esta variante se encuentra fuera de los dominios funcionales de la proteína, donde se han reportado la mayoría de las mutaciones patogénicas, y que, aunque presenta una muy baja frecuencia en la población, se ha reportado tanto en casos como en controles sanos, esta variante se considera como una variante con patogenicidad incierta o no patogénica (298, 489, 490).

La variante rs73259178:c.C2507T:p.P836L en el gen NCAPD2 se considera Patogénica moderada (PM2) y Patogénica soportada (PP3). Este gen codifica la Subunidad reguladora del complejo de condensina (*Condensin complex subunit 1*), un complejo requerido para la conversión de cromatina de interfase en cromosomas condensados de tipo mitótico. Al principio de la neurogénesis, puede desempeñar un papel esencial para garantizar la precisa condensación del cromosoma mitótico en las células madre de las neuronas, afectando en última instancia la acumulación de neuronas y el tamaño de la corteza. Variantes en este gen se han asociado a AD en la población caucásica (491, 492) y asiática (493) principalmente, sin embargo, su papel que estas puedan desempeñar en el desarrollo de la patología es aún desconocido. Por último, rs11243406:c.C882A:p.D294E en el gen POMT1 se considera como Patogénica moderado (PM1) y Patogénica soportado (PP3). La proteína codificada por este gen es una O-manosiltransferasa que requiere la interacción con el producto del gen POMT2 para la función enzimática. La proteína codificada se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico y se encarga de transferir residuos de manosilo al grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina. Variantes en este gen y su homólogo POMT2 se han asociado a AD con resultados de asociación muy débiles o negativos (406, 494).

La variante rs56041243 en el gen GPX1 se identificó en los tres individuos afectados de la familia y estuvo ausente en el hermano sano. La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de la glutatión peroxidasas, la glutatión peroxidasa 1 (*Glutathione peroxidase 1*) cuyos miembros catalizan la reducción de hidroperóxidos orgánicos y del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por el glutatión, y de este modo protegen a las células contra el daño oxidativo. Como se señaló previamente, el estrés oxidativo tiene un papel central en la progresión de la enfermedad de Alzheimer, por lo cual, variantes en estas enzimas antioxidantes como las de la familia de las glutatión peroxidasas (GPx) se consideran blancos potenciales en el estudio de AD. En el cerebro, las enzimas GPx se expresan en neuronas y células gliales, donde su función de eliminación de radicales libres protege contra el estrés

oxidativo. Recientes estudios en la población latinoamericana (Ecuador y Brasil) han sugerido que variantes en los genes GPX1 pueden incrementar el riesgo a AD (495, 496) sin embargo, las posibles consecuencias biológicas y clínicas de estas variantes en GPX1 y el mecanismo preciso por el cual estas variantes pueden influir en el deterioro cognitivo y AD aún no está claro.

Finalmente, en el paciente de la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF) se identificaron las siguientes variantes candidatas: rs141120474:c.T671G:p.V224G en el gen MAPT, rs74176364:c.G2629A:p.A877T en el gen ABCA7, las implicaciones de estas variantes se mencionaron anteriormente en relación con la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF). También se identificó la variante rs149459699:c.A698G:p.D233G en el gen LIPA. Esta variante se clasifica como Patogénica moderada (PM1, PM2) y Patogénica soportada (PP3). Este gen codifica la lipasa A o la lipasa ácida lisosomal (también conocida como colesterol éster hidrolasa). Esta enzima actúa en el lisosoma para catalizar la hidrólisis de los ésteres de colesterol y los triglicéridos. Estudios de ligamiento genético han reportado resultados positivos para la región 10q21-22 y 10q25 (497, 498) y este gen se encuentra localizado en la región 10q23.2-q23.3. Polimorfismos en este gen han sido asociados con LOAD en algunos estudios (499), sin embargo, estos resultados no han sido replicados en otras investigaciones (500, 501). Teniendo en cuenta el papel de la lipasa A en el metabolismo del colesterol y la evidencia que indica que el metabolismo del colesterol está implicado en la patogénesis de AD, variantes en este gen podrían ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Recientes estudios han reportado que los niveles sanguíneos de colesterol se encuentran alterados pacientes con EA en comparación con los controles (502-504), así como los niveles plasmáticos del 24S-hidroxicolesterol, un metabolito del colesterol cerebral, los cuales, son significativamente más bajos en pacientes con AD en comparación con los controles sanos (505, 506). También se ha reportado en estudios *in vitro* que la disminución de colesterol en el cerebro inhibe la producción del péptido β amiloide

(507) y en estudios *in vitro* e *in vivo* que las estatinas (3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasas) que reducen los niveles de colesterol, reducen a su vez los niveles del péptido β amiloide (508), por lo cual, se han considerado un importante blanco terapéutico dado que se ha demostrado que pueden disminuir el riesgo a AD (509-517).

La mayoría de los trastornos neurológicos, incluida la Enfermedad de Alzheimer (AD), son enfermedades multifactoriales, incluso, a pesar del pequeño porcentaje de familias, en las cuales, estos fenotipos presentan patrones de transmisión mendelianos, puesto que la mayoría de los casos reportados son esporádicos y su expresión es producto de interacciones complejas entre diversos factores genéticos y ambientales. Por lo cual, en este tipo de fenotipos se deben tener en cuenta otros mecanismos para el desarrollo de la enfermedad como los patrones de herencia multifactoriales que incorporan la idea de una interacción entre el efecto colectivo de un genotipo en uno o en múltiples loci, lo que se considera como un efecto poligénico o multigénico, para aumentar o disminuir la susceptibilidad a la enfermedad y esto combinado con una variedad de factores ambientales que pueden desencadenar, proteger o acelerar el desarrollo de la enfermedad. Las interacciones gen-gen en la herencia poligénica pueden explicarse como el producto de un efecto aditivo o pueden aun ser más complejas y la presencia de interacciones gen-ambiente agregan aún más complejidad al sistema para intentar dilucidar el posible patrón de herencia de la enfermedad y determinar el riesgo que puede tener una persona para expresarla. También es necesario tener en cuenta otros factores como los efectos epigenéticos, que pueden influir en la expresión de genes sin alterar la secuencia de ADN y considerar el efecto de los patrones de metilación del ADN, la remodelación de la cromatina y el papel de los ARN no codificantes (ncRNA) y su influencia en el desarrollo de las enfermedades neurológicas, dado que estos mecanismos pueden regular la replicación y reparación del ADN, la transcripción del ARN y la conformación de la cromatina, influyendo a su vez en la regulación transcripcional y la traducción de proteínas (518).

10.2 Familias con Ataxia

La Familia 1 con Ataxia (F1AT) es una familia de aproximadamente 120 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se realizó la evaluación neurológica a los tres individuos afectados identificados, diagnosticados con ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. También se consideró una posible Neuroferritinopatía que se descartó después de los análisis genéticos. Se secuenciaron cinco individuos del núcleo familiar que corresponde a tres hijos afectados y sus dos padres sanos. La Familia 2 con Ataxia (F2AT) es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificó un núcleo familiar compuesto por siete individuos, dos padres sanos y cinco hijos, de los cuales, dos son afectados y tres sanos. Se realizó la evaluación neurológica de los dos individuos afectados y se obtuvo el diagnóstico de ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Se secuenció la madre, los dos hijos afectados y uno de los hijos sanos. No se obtuvo la muestra del padre dado que había fallecido años atrás. La Familia 3 con Ataxia (F3AT) es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 2 individuos afectados, a los cuales se les realizaron los correspondientes estudios neurológicos y fueron diagnosticados con ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Se secuenciaron los dos padres sanos y sus dos hijos afectados. La Familia 4 con Ataxia (F4AT) es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Angostura, Antioquia. En esta familia se identificaron 3 individuos afectados, de los cuales, a dos se les realizaron los exámenes neurológicos y su diagnóstico fue de Ataxia con retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Se secuenció el padre y dos de sus hijos uno afectado y otro sano. No fue posible acceder a la muestra biológica de la madre. La Familia 5 con Ataxia (F5AT) es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Salgar, Antioquia. En esta familia se identificaron cuatro individuos afectados, de los cuales, dos fueron evaluados con el fin de depurar el fenotipo. Se obtuvo un diagnóstico de Ataxia sin retardo del

desarrollo psicomotor ni discapacidad intelectual y se secuenciaron dos individuos afectados y uno sano. No fue posible obtener las muestras biológicas de los padres dado que había fallecido. En todas las familias se observó un patrón de herencia que se ajusta al autosómico recesivo, donde se observan hijos afectados y padres sanos. Aunque en la familia 5 el patrón de herencia puede ajustarse al ligado al X recesivo, en el cual, se observan padres sanos y los descendientes de género masculino afectados.

Inicialmente se buscaron e identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de Ataxia según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Estas variantes, aunque han sido asociadas específicamente a Ataxia no se consideraron como candidatas debido a que no cumplieron con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante), 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas. Posteriormente se realizó un análisis de priorización en el cual, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas ($DP > 30$). 2. Panel de genes candidatos para la enfermedad de Ataxia. Este panel se diseñó a partir de la información contenida en el panel diseñado por la Universidad de Chicago, el cual, contiene una lista de 484 genes que han sido asociados a diferentes formas de Ataxia (Ataxias autosómicas dominantes, Ataxias autosómicas recesivas y Ataxias ligadas al X), <https://dnatesting.uchicago.edu/tests/ataxia-exome-panel>. 3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico recesivo. 5. Frecuencia alélica de la variante (rara $MAF < 0.05$) 6. valores de conservación evolutiva y patogenicidad. En esta análisis no

se postularon variantes candidatas dado que no cumplieron con alguno de los criterios antes mencionados, por lo cual, se amplió la búsqueda a variantes en genes que no se encontraron presentes en el panel, con el fin de identificar variantes no reportadas previamente. En este análisis se reportaron las siguientes variantes candidatas:

En la Familia 1 con Ataxia (F1AT) se identificaron las variantes: rs61731938 en el gen GRIP2, rs12645298:c.G461C:p.G154A en el gen SYNPO2, rs11771771:c.G1903A:p.V635M en el gen AOC1, rs2242206:c.C773A:p.T258K en el gen SLC16A9, rs2295778:c.C121G:p.P41A en el gen HIF1AN y 17:c.2271delC:p.Y757X en el gen SPAG9, De estas solo las variantes en los genes AOC1, SLC16A9 y SPAG9 se consideran como posiblemente patogénicas (PM1, PM2 o PP3). El gen AOC1 codifica una glicoproteína de membrana de unión a metales que desamina por oxidación la putrescina, la histamina y espermina, espermidina y compuestos relacionados denominada amina oxidasa sensible a amilorida (*Amiloride-sensitive amine oxidase [copper-containing]*). Esta enzima cataliza la degradación de compuestos involucradas en las respuestas alérgicas e inmunitarias, proliferación celular, diferenciación tisular, formación de tumores y posiblemente apoptosis y desempeña un papel en la regulación de la función reproductiva femenina. Se expresa principalmente en el tracto gastrointestinal, el riñón, la vejiga urinaria y el tejido reproductor. Este gen se ha asociado con el tumor de Wilms que es un tipo raro de cáncer de riñón (519) y no existe evidencia de asociación con algún tipo de ataxia. El gen SLC16A9 codifica el transportador monocarboxilato 9 (*Monocarboxylate transporter 9*), encargado de catalizar el transporte de monocarboxilato a través de la membrana plasmática. Este gen ha sido asociado a gota, una forma común de artritis (520) y no existe evidencia de asociación con algún tipo de ataxia. El gen SPAG9 codifica un miembro de la familia de antígenos tumorales. La proteína codificada funciona como una proteína de andamiaje que organiza estructuralmente las proteínas quinasas activadas por mitógenos y media la señalización de la quinasa c-Jun-terminal. Esta proteína

también se une a la kinesina-1 y puede estar involucrada en el transporte de membrana mediada por microtúbulos. Esta proteína puede jugar un papel importante en el crecimiento y desarrollo del tumor y se considera un blanco para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (521-523). No existe evidencia de asociación con algún tipo de ataxia.

La variante rs61731938, identificada en el gen GRIP2 reportada en el análisis de exoma como desconocida es una variante sinónima considerada también como una variante de degradación de ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras o NMD transcript variant. Este es un mecanismo celular de vigilancia del ARN mensajero para detectar mutaciones terminadoras (las que crean nuevos codones de parada) y evitar la expresión de proteínas truncadas o erróneas. Estos mecanismos podrían haber evolucionado como salvaguardas que protegen a las células de los efectos potencialmente perjudiciales de un empalme ineficiente o inexacto. Se piensa que las variantes de transcripción NMD se han mantenido a lo largo de evolución no solo porque degradan los transcritos producto de anomalías rutinarias en la expresión génica sino también porque son ampliamente utilizadas para lograr niveles adecuados de expresión génica. En mamíferos generalmente funciona degradando los ARNm que terminan la traducción a más de 50-55 nucleótidos corriente arriba del sitio de unión exón-exón generada por el empalme (splicing) (524). Se predice que la inserción de un intrón de más de 50-55 nucleótidos en la secuencia de un codón de terminación normal, debería provocar una reducción en la abundancia de ARNm. Una enfermedad que tiene el potencial de manifestar un fenotipo negativo dominante podría caracterizarse por la presencia de codones de terminación prematuros ubicados cerca o corriente arriba del intrón en un gen que codifica una proteína truncada que posee estabilidad y estructura suficientes para ensamblarse y podría resultar en la inactivación funcional de esta (525). La degradación de tales ARNm mutados conduce a la pérdida de la función de la proteína correspondiente, lo que a menudo resulta en una condición de enfermedad.

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de todos los trastornos genéticos pueden ser causados por variantes NMD (526).

El gen GRIP2 codifica la proteína 2 que interactúa con el receptor de glutamato (*Glutamate receptor-interacting protein 2*), entre sus vías relacionadas se encuentran el tráfico de receptores AMPA y la transmisión a través de sinapsis químicas. Puede desempeñar un papel como andamio para el ensamblaje de complejos de señalización multiproteicos y como mediador del tráfico de proteínas asociadas en una ubicación subcelular específica en las neuronas. La posible asociación de este gen con el fenotipo de Ataxia proviene de estudios *in vivo* donde se ha observado que la supresión de cualquiera de las dos proteínas GRIP, GRIP1 o GRIP2 elimina el proceso de depresión a largo plazo (LTD), un tipo de plasticidad neuronal en el que hay una reducción de la eficacia de las sinapsis neuronales en las células de Purkinje del cerebelo y esta puede ser restaurada exitosamente por la administración exógena de las proteínas eliminadas. (527-529). Otros estudios han mostrado un aumento en los niveles de GRIP1 en el cerebelo de ratones utilizados como modelo en Ataxia denominado TARP- γ 2 (stargazin), los cuales, poseen una mutación en el gen CACNG2 que codifica la proteína transmembrana reguladora de AMPAR (TARP)- γ 2 (stargazin). Los TARPs son subunidades auxiliares de AMPAR requeridas para unas sinapsis eficientes. La mutación da lugar a graves déficits en el tráfico de AMPAR en las sinapsis cerebelosas, particularmente en las sinapsis de células granulares (GC), lo que lleva al fenotipo atáxico (530). Este estudio muestra por primera vez que hay un aumento en la expresión de GRIP1 & GRIP2 en el cerebelo de ratones TARP- γ 2 (stargazin) y que este aumento de la expresión está asociada a cambios en las sinapsis. Se requieren estudios adicionales para determinar la importancia del aumento en la expresión de GRIP1 & GRIP2 en el cerebelo de ratones TARP- γ 2 que puedan ayudar a identificar los mecanismos celulares comunes en los trastornos neurológicos como las ataxias (531).

En la Familia 2 con Ataxia (F2AT) solo una variante rs4149056 c.T521C:p.V174A en el gen SLCO1B1 cumplió con los criterios establecidos para considerarla como una variante candidata, variante no sinónima, con un MAF<0.05, valores de conservación evolutiva que indican que es una variante conservada, clasificada como deletérea o posiblemente deletérea por más de tres predictores de patogenicidad y que cumple con el patrón de herencia establecido (autosómico recesivo). Este gen codifica un miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos específicos del hígado. La proteína codificada es un receptor transmembrana que media la captación independiente de sodio de numerosos compuestos endógenos, como la bilirrubina, el 17-beta-glucuronosil estradiol y el leucotrieno C4. También participa en la eliminación de compuestos farmacológicos como las estatinas, la bromosulfotaleína y la rifampicina de la sangre hacia los hepatocitos. Variantes en este gen se han asociado a hiperbilirrubinemia en diferentes poblaciones (532-534) y no hay evidencia de asociación con algún tipo de ataxia. Además, esta variante se considera como Benigna soportado (BA1, PB4, PB6).

En la Familia 3 con Ataxia (F3AT) se identificó la variante rs142476821:c.G11146A:p.A3716T en el gen VPS13B. Esta variante cumple con todos los criterios de inclusión para ser considerada como candidata. Este gen codifica una proteína transmembrana que puede participar en el transporte mediado por vesículas y la clasificación de proteínas dentro de la célula, la proteína asociada a la clasificación de proteínas vacuolares 13B (*Vacuolar protein sorting-associated protein 13B*). También se ha demostrado que desempeña un papel crucial en la glicosilación de proteínas en el aparato de Golgi y en el tráfico endosomal-lisosomal y regula la diferenciación e integración de las neuronas en una red funcional. Esta proteína desempeña un papel importante en el desarrollo y función del ojo, el sistema hematológico y el sistema nervioso central. Variantes en este gen se han asociado con el síndrome de Cohen (CS) en diferentes poblaciones, pero se ha descrito un mayor número de casos en las poblaciones finlandesa, japonesa, caucásica, amish de Ohio, libanesa y judía (535-541). El CS es un trastorno autosómico recesivo raro

que se caracteriza por un grado variable de retraso mental, retraso del habla, comportamiento sociable, dimorfismo facial, microcefalia, miopía de aparición temprana y progresiva, distrofia retiniana, obesidad troncal con extremidades delgadas, laxitud articular y neutropenia intermitente (542-544). Se han descrito más de 100 casos de síndrome de Cohen a nivel mundial, con 35 casos de Finlandia, donde la enfermedad presenta mayor homogeneidad, fuera de la cohorte finlandesa el síndrome tiende a ser más heterogéneo con una amplia variabilidad fenotípica, que hace que el diagnóstico sea bastante complejo. El diagnóstico particularmente difícil en la infancia, esto se debe al hecho de que muchos de los rasgos típicos no se hacen evidentes hasta después de la escolarización o incluso años después, y la neutropenia intermitente no se observa de manera constante (545). En la mayoría de los pacientes clínicamente diagnosticados con CS, cerca del 70%, se han reportado mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en gen VPS13B, mientras que en aproximadamente del 20-30% solo se detecta una mutación heterocigótica y en cerca del 12% no se logra identificar mutaciones asociadas al síndrome. Se han identificado a rededor de 200 mutaciones en el gen VPS13B asociadas a CS. Las mutaciones identificadas incluyen mutaciones puntuales de pérdida de sentido (*nonsense*), de cambio de sentido (*missense*), inserciones-delecciones (*indel*), variantes en el sitio de empalme (*splice-site variants*) y recientemente, variaciones en el número de copias (*CNVs*). (535-541, 546-548). El mecanismo exacto por el cual mutaciones en esta proteína conllevan al fenotipo del síndrome de Cohen es actualmente desconocido. Debido a la gran variedad de mutaciones reportadas y su localización diferencial en el gen, las manifestaciones clínicas en los pacientes son también diferentes entre sí, sin embargo, la mayoría tienen en común retraso intelectual y trastornos de movimiento. Estas manifestaciones pueden estar relacionadas con la función primaria del gen VPS13B en el sistema nervioso central. Variantes en este gen pueden cambiar la estructura y función de la proteína, lo cual, puede influir en el funcionamiento normal de las neuronas y alterar la conducción nerviosa en el SNC, lo cual, conduciría a la manifestación del fenotipo. Adicionalmente, dado que VPS13B desempeña un papel

importante en la función del aparato de Golgi principalmente la glicosilación de proteínas, la glicosilación anormal de proteínas o la alteración de la función del aparato de Golgi podrían ser las responsables de la neutropenia, la obesidad troncal, la retinopatía, la deficiencia intelectual observada en los pacientes con CS con mutaciones en el gen VPS13B (549).

En la Familia 4 con Ataxia (F4AT) se identificaron las siguientes variantes c.C3127G:p.R1043G c.A3125G:p.Y1042C y c.G3065A:p.R1022H en el gen ANKRD36B, rs3009006:c.T764G:p.V255G y rs2918519:c.A191G:p.Y64C en el gen ZNF717 rs138849995 :c.G175T:p.D59Y en el gen HLA-DRB5, rs4938016:c.G1324T:p.G442C en el gen ANKK1, rs141011672:c.T1100A:p.V367E en el gen RELT, c.G1216A:p.A406T en el gen PES1 y rs6834:c.C1784G:p.T595S en el gen KARS. Los resultados en cuanto a su interpretación clínica son contradictorias. La plataforma Varsome considera todas las variantes como Benignas mientras que la plataforma Intervar considera algunas de estas como Patogénicas moderado. El gen ANKRD36B codifica una proteína que contiene un dominio de repetición tipo anquirina (*Ankyrin repeat domain-containing protein 36B*) involucrada en procesos como el metabolismo de carbohidratos, ensamblaje y organización celular y desarrollo de órganos. No se encontraron enfermedades asociadas a este gen. El gen ZNF717 codifica una proteína de dedos de zinc y regiones de unión características de la familia Kruppel, que pertenece a un gran grupo de reguladores de la transcripción en los mamíferos. Estas proteínas se unen a los ácidos nucleicos y desempeñan funciones importantes en diversas funciones celulares, incluida la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, y en la regulación de la replicación y la transcripción viral. No se reportan enfermedades asociadas a este gen. El gen HLA-DRB5 codifica el antígeno de histocompatibilidad clase II (*HLA class II histocompatibility antigen, DR beta 5 chain*) Esta molécula de clase II es un heterodímero que consiste en una cadena alfa (DRA) y una cadena beta (DRB), ambas ancladas en la membrana. Desempeña un papel central en el sistema inmunológico presentando péptidos derivados de proteínas extracelulares.

Las moléculas de clase II se expresan en células presentadoras de antígeno (APC: linfocitos B, células dendríticas, macrófagos). Las enfermedades asociadas con este gen incluyen la enfermedad autoinmune del sistema nervioso central y la artritis reumatoide. El gen ANKK1 codifica una proteína que pertenece a la familia de proteínas Serin/Treonin quinasas (*Ankyrin repeat and protein kinase domain-containing protein 1*) involucradas en las vías de transducción de señales. Las enfermedades asociadas a este gen incluyen la alexitimia y el trastorno de control de impulso. El gen RELT codifica un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Este receptor es especialmente abundante en tejidos hematológicos. Induce la activación de las cascadas MAPK14/p38 y MAPK8/JNK MAPK, cuando se sobreexpresan y puede jugar un papel en la apoptosis. No se reportan patologías asociadas a este gen. El gen PES1 codifica una proteína nuclear que contiene un dominio de interacción C-terminal del gen BRCA1 asociado al cáncer de mama. Las enfermedades asociadas con PES1 incluyen: la deficiencia de Transcobalamina II y la enfermedad de la arteria pulmonar. No se encontró evidencia de asociación de estos genes con algún tipo de Ataxia o trastorno de movimiento.

Por último, el gen KARS codifica una enzima que forma parte de las aminoacil-tRNA sintetasas, la lisina tRNA ligasa (*Lysine--tRNA ligase*) encargadas de unir a los ARNt con sus aminoácidos afines. Las enfermedades asociadas con este gen incluyen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, intermedia tipo B, autosómica recesiva (CMTRIB) y la sordera, autosómica recesiva 89 (DFNB89). La CMTRIB, es un trastorno del sistema nervioso periférico, caracterizado por debilidad y atrofia progresivas, inicialmente de los músculos peroneos y más tarde de los músculos distales de los brazos. Las formas autosómicas recesivas de la enfermedad se caracterizan por características clínicas y patológicas intermedias entre neuropatías periféricas desmielinizantes y axonales, y velocidades de conducción del nervio mediano motor que varían de 25 a 45 m/seg. La DFNB89 es una forma de sordera no sindrómica caracterizada por una pérdida auditiva bilateral, preliminar, moderada a grave que

afecta a todas las frecuencias. La CMTRIB es un trastorno del movimiento bien definido. El fenotipo de los individuos afectados de esta familia no se ajusta al de CMTRIB dado que carece de algunas características clínicas importantes para el diagnóstico.

En la familia 5 se identificaron siete variantes en genes ubicados en cromosomas autosómicos y siete variantes en genes ubicados en el cromosoma X. De estos tres variantes ubicadas en cromosomas autosómicos se clasificaron como Patogénicas moderado (PM1, PM2) o patogénicas soportado (PP3): rs191761250:c.G1013A:p.R338Q en el gen KCNQ4, SPATA6 rs77303590:c.G640A:p.E214K en SPATA6 y rs41301054 :c.C1841T:p.S614L en el gen CFAP57. El gen KCNQ4 codifica una proteína que forma un canal de potasio, (*Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 4*) que se cree que desempeña un papel crítico en la regulación de la excitabilidad neuronal, particularmente en las células sensoriales de la cóclea. Variantes en este gen son una causa de la sordera neurosensorial no sindrómica tipo 2 (DFNA2), una forma autosómica dominante de pérdida auditiva progresiva. El gen SPATA6 codifica la proteína asociada a espermatogénesis 6 (*Spermatogenesis-associated protein 6*) Necesaria para la formación de la pieza de conexión de espermatozoide durante la espermiogénesis. Las enfermedades asociadas con este gen incluyen: Insuficiencia espermatogénica 16 y Defecto del septo auricular 2. El gen CFAP57 codifica la proteína asociada a flagelos y cilios 57 (*Cilia- and flagella-associated protein 57*) que pertenece a la familia de proteínas que contienen repeticiones WD (*tryptophan-aspartic acid dipeptide*), que funcionan en la formación de complejos proteína-proteína en una variedad de vías biológicas. Se cree que este miembro de la familia funciona en el desarrollo craneofacial, posiblemente en la fusión de los labios y el paladar. Una mutación sin sentido en este gen está asociada con el síndrome de Van Der Woude 2. No se encontró evidencia de asociación de estos genes con algún tipo de ataxia o trastorno del movimiento.

El diagnóstico de los trastornos neurológicos es en sí complejo. Un examen clínico completo e integral es la piedra angular de un estudio de diagnóstico y no debe subestimarse por lo que permite al investigador la depuración del fenotipo que posteriormente, si es posible, se vinculará mediante análisis genéticos y moleculares a un genotipo determinado. Para enfermedades con una presentación "clásica", en las cuales, la presentación clínica del paciente coincide en gran medida con el fenotipo preciso como se define en la literatura médica, esto puede ayudar en la determinación rápida de las pruebas correctas a realizar, sin embargo, a medida que se profundiza en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso, nos enfrentamos a fenómenos como la expresividad variable que hace evidente la gran diversidad de fenotipos que se pueden encontrar en estas patologías neurológicas. En algunos casos, el diagnóstico requiere de pruebas genéticas confirmatorias, este es el caso de algunos tipos de ataxia que se consideran como extremadamente heterogéneas en cuanto a su manifestación clínica y factores genéticos asociados y para los cuales un diagnóstico es prácticamente imposible en ausencia de pruebas genéticas (55).

A pesar de la extensa evidencia que existe en relación con la utilidad de los análisis de exoma en el diagnóstico molecular de diferentes enfermedades neurológicas incluidas las ataxias, la tasa de diagnóstico utilizando esta metodología es del 29%. Esta tasa se calculó teniendo en cuenta estudios que incluyeron un total de 6719 pacientes con diferentes trastornos neurológicos para los cuales se obtuvo un diagnóstico en 1502 de 5231 pacientes (26). Por ejemplo, específicamente en pacientes con ataxia cerebelosa, las tasas de diagnóstico varían ampliamente con reportes que van desde el 46% (13/28) (550), 44% (26/59) (551), 39% (9/23) (552), 21% (16/76) (125) al 13% (11/86) (553). El origen de esta variabilidad se puede explicar por varias razones: 1. Diferencias entre las poblaciones de estudio analizadas, 2. Diversidad en los protocolos utilizados para la evaluación clínica, 3. Diagnóstico otorgado antes de las pruebas genéticas, 4. Calidad de las muestras biológicas colectadas, 5. Calidad de los datos genéticos (Cobertura de las regiones

blanco, profundidad de) 6. Variación en las herramientas bioinformáticas utilizadas para el análisis de los datos genéticos (alineamiento, búsqueda y anotación de las variantes genéticas), 7. Filtros utilizados durante el análisis de los datos genéticos (frecuencias alélicas, patrón de herencia, etc.) 8. Interpretación del efecto patogénico de las variantes identificadas, entre otros (26, 125, 553).

10.3 Familias con Temblor esencial

La Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) es una familia de aproximadamente 60 individuos proveniente de Medellín, Antioquia. En esta familia se identificaron 13 individuos afectados, de los cuales, cuatro contaron con la evaluación neurológica. La Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) es una familia de aproximadamente 70 individuos proveniente de Medellín, Antioquia. En esta familia se identificaron 11 individuos afectados, de los cuales, siete contaron con la evaluación neurológica. El patrón de herencia observado en estas familias se ajusta al autosómico dominante. Se ha reportado que las familias con temblor esencial familiar presentan un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa. En estas familias genotipificaron 16 marcadores genéticos tipo STR localizados en cuatro loci candidatos asociados previamente a Temblor esencial. Se llevó a cabo un análisis de poder de ligamiento con el fin de determinar el poder para encontrar ligamiento en estas familias y posteriormente se realizó un análisis de ligamiento paramétrico bipuntual. En el análisis de ligamiento genético de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) se encontraron valores negativos en la mayoría de los marcadores analizados, solo en los marcadores del locus ETM1 se encontraron valores positivos. El valor de lod score más alto fue de 0.85 en el marcador D3S1267 a una fracción de recombinación de 0.1 y una penetrancia del 60%. Valores entre 0 y 1 indican ligamiento posible, además, teniendo en cuenta que previamente se ha reportado ligamiento en esta región en otros estudios, el valor de ligamiento encontrado en esta familia sería sugestivo para ligamiento. En esta región, 3q13, se encuentra el gen DRD3 que ha sido asociado a Temblor esencial (154-157, 159, 160) en el cual se identificó la variante rs6280:c.G25A:p.G9S en el análisis de exoma. En la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE), los valores de ligamiento más altos fueron de 0,68 y 0.63 en los marcadores D5S429 y D5S2069 respectivamente del locus ETM4 a una fracción de recombinación de 0.1 y una penetrancia del 99%. Estos valores, como se mencionó previamente sugieren posible ligamiento en esta región, sin embargo, no se identificaron variantes candidatas en los genes mapeados en esta región,

5q35. A pesar de estos resultados y teniendo en cuenta que no se encontró evidencia fuerte de ligamiento (valores de ligamiento superiores a 3) en ninguna de las regiones candidatas evaluadas con el fenotipo temblor esencial en estas familias, la estrategia se orientó a la búsqueda de variantes genéticas mediante el análisis de todo el exoma por secuenciación de última generación (WES) en los individuos informativos de cada una de las familias.

Inicialmente, se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson, según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) y variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de Temblor esencial, DRD3, DNAJC13, CHCHD2 y TENM4, FUS, LINGO1. Estas variantes, aunque han sido asociadas específicamente a temblor esencial o enfermedad de Parkinson no se consideraron como candidatas debido a que no cumplen con alguno de los siguientes criterios: 1. No se ajustan al patrón de herencia descrito en las familias (autosómico dominante), 2. Se encuentran tanto en el individuo afectado como en el individuo sano evaluado, 3. Se encuentran en una alta frecuencia en las poblaciones (variantes comunes), 4. Los predictores de conservación indican que no son altamente conservadas, 5. Los predictores de patogenicidad indican que son benignas o no patogénicas.

Existe un gran número de evidencias reportadas en la literatura que apoyan una relación entre el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson. Entre las evidencias que apoyan esta relación se encuentran: el hallazgo de que en un subgrupo de pacientes el temblor esencial podría ser un predictor de enfermedad de Parkinson, que los familiares de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan mayor riesgo de desarrollar temblor esencial que la población general, la demostración de que ciertos pacientes con temblor esencial presentan alteraciones del sistema dopaminérgico en las pruebas de neuroimagen funcional y la descripción de cuerpos de Lewy en el cerebro de un subgrupo de pacientes con temblor esencial (189-195).

Estos hallazgos sugieren que ambos procesos podrían compartir una susceptibilidad genética común. Teniendo en cuenta esta relación, se consideró tener en cuenta en este análisis las variantes relacionadas con Temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

En este análisis se encontraron variantes de susceptibilidad tanto para el fenotipo temblor esencial como para Parkinson presentes en todos los individuos afectados que estarían aportando al desarrollo del fenotipo. La principal variante candidata que se encontró en este análisis se encontró en gen DRD3, el cual, ha sido previamente asociado a temblor esencial (158-160), sin embargo, la mayoría de predictores de patogenicidad catalogan esta variante como tolerante o benigna. Es posible que existan otras variantes que se encuentren interactuando y aportando al desarrollo del fenotipo en estas familias. Posteriormente, la priorización de las variantes se realizó teniendo en cuenta diferentes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas ($DP > 30$). 2. Panel de genes candidatos para Temblor esencial. Este panel se diseñó a partir de la información: contenida en la base de datos del El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), de la cual se extrajo una lista de 346 genes asociados con Temblor Esencial y Parkinson. Anexo 2. 3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico recesivo. 5. Frecuencia alélica de la variante (rara $MAF < 0.05$) 6. valores de conservación evolutiva y patogenicidad. Se seleccionaron las variantes candidatas según los criterios de priorización. Se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un $MAF > 0.05$ que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y PolyPhen2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en el individuo afectado y estuviera ausente en el individuo sano.

En la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) se reportaron las variantes: rs5746026:c.G694A:p.E232K en el gen TNFRSF1B, rs55825559:c.C4543T:p.P1515S en el gen DNAJC13, rs17355446:c.C17129T:p.A5710V en el gen TTN, rs146886108:c.G560A:p.R187Q en el gen ANKH, rs775568984:c.107:108insGGC:p.V36delinsVA en el gen SMPD1, rs35507033:c.G4541A:p.R1514Q en el gen LRRK2, rs749049677:c.G3A:p.M1I en el gen VDR, rs45578741:c.C316T:p.R106C en el gen TCAP, rs538707090:c.G421A:p.G141R en el gen CYP2D6, y rs6280:c.G25A:p.G9S en el gen DRD3. Seis de estas variantes se clasifican como patogénicas moderado y/o Patogénicas soportado.

La variante rs17355446:c.C17129T:p.A5710V en el gen TTN se clasifica como patogénicas moderado (PM1) y Patogénicas soportado (PP2). Este gen codifica la proteína Tintina, la cual, es un componente clave en el ensamblaje y funcionamiento del músculo estriado en vertebrados. En las células no musculares, parece desempeñar un papel en la condensación del cromosoma y la segregación de cromosomas durante la mitosis. Variantes en este gen se han asociado a cardiomiopatía familiar hipertrófica (554-556) y a diferentes tipos de distrofia muscular (557-559). La variante rs45578741:c.C316T:p.R106C en el gen TCAP, se clasifica como Patogénica moderada (PM2) y Patogénica soportada (PP3). Este gen codifica una proteína que se encuentra en el músculo estriado y cardíaco que se une a los dominios Z1-Z2 de la titina y es un sustrato de la quinasa de la tintina, interacciones que se cree son críticas para el ensamblaje del sarcómero. Las mutaciones en este gen están asociadas con cardiomiopatía familiar hipertrófica (560) y con la distrofia muscular de la cintura y las extremidades tipo 7 (*Muscular Dystrophy, Limb-Girdle, Autosomal Recessive, 7*) (561-563). No se encontró evidencia que sugiera que estos genes se encuentren asociados con la enfermedad de Parkinson o Temblor esencial.

La variante rs538707090:c.G421A:p.G141R en el gen CYP2D6 se clasifica como Patogénica moderado (PM2). Este gen codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450, (*Cytochrome P450 2D6*). Las proteínas del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas reacciones involucradas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y se sabe que metaboliza hasta un 25% de los medicamentos recetados. Dada su función, se expresa abundantemente en el hígado, sin embargo, existe evidencia de expresión de algunas isoformas de CYP2D6 en la sustancia negra y otras regiones cerebrales cercanas. (564, 565). El gen es altamente polimórfico en la población humana; ciertos alelos de SNPs específicos dan como resultado un fenotipo metabolizador deficiente (PM), caracterizado por una capacidad reducida para metabolizar los sustratos de la enzima y metabolizadores intermedios (IM), metabolizadores extensivos (EM) y ultra metabolizadores (UM) según su actividad. Este gen también puede variar en el número de copias (CNVs) y los individuos con el fenotipo metabolizador ultrarrápido pueden tener tres o más copias activas del gen. Las enfermedades asociadas con el gen CYP2D6 incluyen enfermedades relacionadas con el metabolismo de los medicamentos y la toxicidad relacionada con CYP2D6 y la codeína (566, 567). También existe evidencia de asociación con la enfermedad de Parkinson (568-573). Se han identificado aproximadamente 80 alelos polimórficos en el gen CYP2D6, de los cuales, seis se han asociado como factor de riesgo para PD, CYP2D6*3 (PM), CYP2D6*4 (PM), CYP2D6*5 (PM), CYP2D6*6 (PM), CYP2D6*9 (IM) y CYP2D6*10A (PM) (570, 573, 574). Los individuos con un fenotipo metabolizador deficiente tienen mayor riesgo de desarrollar PD y este riesgo aumenta con la exposición a pesticidas (573, 575). El mecanismo por el cual estas variantes pueden asociarse con PD es el siguiente: Teniendo en cuenta que el CYP2D6 sintetiza dopamina y metaboliza toxinas parkinsonianas como el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina), la THIQ (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) y el Paraquat (Dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinio), entre otras; variantes con una actividad catalítica deficiente podrían estar asociadas a riesgo para PD. Por el contrario, variantes con una actividad catalítica

aumentada estarían asociadas a protección y podrían ser útiles para el desarrollo de medicamentos antiPD (576). Solo un estudio ha evaluado la posible asociación de CYP2D6 con ET con resultados negativos (577).

La variante rs35507033:c.G4541A:p.R1514Q en el gen LRRK2 se considera como Patogénica soportado (PP5) dado que existe evidencia de confiable que clasifica esta variante como patogénica. Este gen es un miembro de la familia de las quinasas de repeticiones ricas en leucina y codifica una proteína denominada "*dardarin*" que está conformada por una región de repetición tipo ankryin, un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio quinasa, un motivo similar a DFG (*Aspartate-Phenilalanine-Glycine motif*), un dominio Roc-COR o RAS, un dominio GTPasa, un dominio tipo MLK (*Mixed Lineage Kinase*) y un dominio WD40 (Tryptophan-Aspartic Acid dipeptide) denominada "*dardarin*". Aunque su función celular no se conoce a cabalidad, se ha logrado determinar de acuerdo con los dominios que la conforman que esta proteína participa en actividades que requieren interacciones con otras proteínas, como la transmisión de señales por su dominio LRR o en el ensamblaje del citoesqueleto por su dominio ROC o Complejo RAS, también, se le ha otorgado actividad quinasa y GTPasa por sus dominios quinasa y GTPasa respectivamente. Esta proteína está presente en gran parte en el citoplasma, pero también se asocia con la membrana externa mitocondrial (578). La variante rs35507033:c.G4541A:p.R1514Q se localiza en el exón 32 del gen y produce un cambio de Arginina por Glutamina en la posición 1514 de la proteína dentro del dominio Roc-COR importante para la unión a GTPasas y a Calcio.

Las mutaciones en este gen se han asociado consistentemente con la enfermedad de Parkinson (579-581), temblor esencial (177, 582) y con una entidad denominada TDP (*Tremor dominant parkinsonism*) conformada por pacientes con un fenotipo clínico parecido a ET que se convierte en PD (583, 584). Se considera que las mutaciones en este gen son la causa más común de la enfermedad de Parkinson familiar en todo el mundo, por lo cual, más de 50 variantes han sido asociadas a este

fenotipo en diferentes poblaciones (585-596). En temblor esencial se han encontrado resultados contradictorios, algunos estudios han logrado la identificación de variantes asociadas a riesgo o protección para ET (177, 582), sin embargo, en otros estudios se han obtenido resultados negativos de asociación a este fenotipo (597-600). Aunque se ha logrado un progreso significativo en términos de la comprensión de su función, hay poco consenso sobre su fisiología y posibles sustratos, por lo tanto, los mecanismos por los cuales variantes en este gen se asocian al fenotipo PD y a ET son poco claros.

La variante rs55825559:c.C4543T:p.P1515S en el gen DNAJC13 se clasifica PM1 (patogénica moderada) y PP2 (Patogénica soportada) dado que está ubicada en un punto caliente mutacional y/o en un dominio funcional crítico y bien establecido y por qué se encuentra en un gen que tiene una baja tasa de variación y en el que las variantes sin sentido son un mecanismo común de enfermedad. Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas Dnaj (*J-protein family*), debido a contienen un dominio conservado N-terminal denominado dominio 'J' conformado por cuatro hélices, de las cuales, la segunda se caracteriza por presentar una superficie cargada que incluye residuos básicos esenciales para la interacción con el dominio ATPasa. Estas proteínas, actúan como co-chaperonas de otras proteínas de choque térmico, HSP (*heat shock proteins*) mediante la unión a esta última y estimulando la hidrólisis de ATP. La proteína codificada por este gen hsp40, se asocia con la proteína de choque térmico Hsp70 y desempeña un papel en la endocitosis mediada por clatrina y también puede estar involucrada en los mecanismos de transporte post-endocítico a través de sus asociaciones con otras proteínas, incluida la nexina. Las enfermedades asociadas con DNAJC13 incluyen la enfermedad de Parkinson hereditaria de inicio tardío (601-605) y el temblor (179).

El mecanismo por el cual variantes en esta proteína pueden estar asociadas los fenotipos Enfermedad de Parkinson y Temblor esencial es el siguiente: Las proteínas HSP están implicadas en el correcto plegado y replegado de polipéptidos, evitando

así que se formen proteínas disfuncionales o agregados potencialmente citotóxicos como los que se encuentran en muchas de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellos, los péptidos conformados por α -sinucleína en los pacientes con Enfermedad de Parkinson y algunos pacientes con Temblor esencial. Cuando no se logra el correcto plegamiento de los polipéptidos, las HSP facilitan su degradación ya sea evitando su ensamblaje o facilitando su transporte a los sistemas degradación celular. Variantes en estos genes pueden afectar la función de estas proteínas evitando la degradación de estos péptidos y favoreciendo su acumulación en el cerebro, que finalmente puede contribuir al desarrollo de estas patologías (606).

La variante rs749049677:c.G3A:p.M1I en el gen VDR, se considera como Patogénica moderada (PM2) y Patogénica soportada (PP2, PP3, PVS1). Es una variante nula que cambia el aminoácido de inicio Metionina por Isoleucina generando una mutación de pérdida de inicio de la traducción, lo cual, se considera como un mecanismo conocido de enfermedad. Este gen codifica el receptor de la vitamina D y es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción inducibles por ligando. Este receptor también funciona como un receptor para el ácido biliar secundario, el ácido litocólico. Sus blancos posteriores están involucrados en el metabolismo mineral, aunque este receptor regula una variedad de otras vías metabólicas, como las involucradas en la respuesta inmune y el cáncer. Las mutaciones en este gen están asociadas con el raquitismo (607-616) y Enfermedad de Parkinson (485, 617-622).

Diversos estudios han reportado anomalías en el sistema endocrino de la vitamina D en pacientes con PD y se ha demostrado una asociación significativa entre los niveles bajos de vitamina D en suero y DP (623-630). Esta asociación también se ha encontrado en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple (ME), la enfermedad de Alzheimer y en los trastornos del espectro óptico de neuromielitis (NMOSD). Esto sugiere que los niveles elevados de vitamina D podrían proporcionar protección contra estas enfermedades, por lo cual, se ha

considerado a la vitamina D como blanco terapéutico para su tratamiento (631-633). Aunque el mecanismo exacto subyacente a los efectos de la vitamina D en estas enfermedades no es claro, se sabe que la vitamina D está involucrada en la función cerebral tanto en el cerebro embrionario como en el adulto, ayudando a la conectividad de los circuitos neuronales responsables del comportamiento locomotor y emocional (634). Así mismo, el receptor de la vitamina D (VDR) y 1α -hidroxilasa, la enzima responsable de la formación de vitamina D activa en el cerebro humano, se expresan ampliamente en las neuronas del SNC, así como en las neuronas y células gliales en el hipocampo, córtex amígdala, tálamo e hipotálamo y en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, donde se localizan las lesiones en pacientes con PD (635, 636).

La variante rs6280:c.G25A:p.G9S en el gen DRD3 mapea en el locus ETM1 en cromosoma 3q13. En esta región se encontró en el análisis de ligamiento de la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE) un valor de ligamiento de 0.84 que sugiere posible ligamiento. Esta variante también se identificó en tres miembros de la familia afectados y en un miembro de la familia no afectado en el análisis de exoma. Esta variante, aunque se clasifica como Benigna (BS1, BA1, BP4, BP6) por las plataformas *Varsoma* e *Intervar*, se considera como una variante de riesgo dado que se ha asociado previamente a susceptibilidad a temblor esencial hereditario en estudios previos (158-160), sin embargo, estos resultados no han logrado ser replicados en estudios posteriores (152-157), por lo cual, su implicación en el desarrollo del fenotipo es aún cuestionada. La razón por la cual no han obtenido resultados incongruentes puede deberse a varios factores entre los que se encuentran: el pequeño tamaño de muestra evaluado en cada estudio, diferencias en la etnicidad de las poblaciones estudiadas y el uso de diferentes metodologías para la búsqueda de asociación, entre otros. Este gen codifica el subtipo D3 de los cinco receptores de dopamina (D1-D5). La actividad del receptor D3 está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Se ha reportado que este receptor se expresa en las áreas límbicas del cerebro que están asociadas con funciones

cognitivas, emocionales y endocrinas. Análisis *in vitro* de esta variante han identificado una afinidad significativamente mayor a la dopamina en presencia del aminoácido Glicina (Gly), lo cual, es consistente con un mecanismo de ganancia de función (*gain-of-function*). Adicionalmente, en el mismo estudio, se reportó que los pacientes homocigotos Gly/Gly presentaron un fenotipo más severo con un inicio de la enfermedad más temprano con relación a los pacientes heterocigotos Gly/Ser (158).

En la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) se reportaron las siguientes variantes: rs2234253:c.C287A:p.T96K y rs2234256:c.T632C:p.L211P en el gen TREM2, rs190406908:c.C599T:p.S200F en el gen SEPT14, rs17476783:c.G1073A:p.R358H en el gen BRINP1, rs17855988:c.G1498C:p.G500R en el gen ELN, rs796296176:c.85dupA:p.A28fs en el gen MC1R, rs62070884:c.G2341A:p.V781I en el gen SCN4A, rs6280:c.G25A:p.G9S en el gen DRD3. Tres de estas variantes se clasifican como Patogénicas moderado y/o Patogénicas soportado.

La variante rs2234253:c.C287A:p.T96K en el gen TREM2 se clasifica como Patogénica moderado (PM1, PM2) y Patogénica soportado (PP3) y la variante como Benigna soportado (BA1, BS1, BP4, BP6) según las plataformas *Varsome* e *Intervar*. Este gen codifica una proteína de membrana que participa en la respuesta inmune y puede estar involucrada en la inflamación crónica al desencadenar la producción de citoquinas inflamatorias constitutivas. En el SNC se expresa principalmente en células de la microglía, donde desempeña un papel importante en el barrido de agregados proteicos y en la fagocitosis de neuronas apoptóticas(637). Variantes en este gen se han asociado a Enfermedad de Alzheimer como se discutió anteriormente en relación con la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer (F2AF). Variantes en este gen también han sido asociadas a Demencia Frontotemporal (FTD) (638), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) (165) y recientemente se han asociado con la enfermedad de Parkinson (383, 639) y el Temblor esencial (161). La variante

que se ha asociado más consistentemente a estas enfermedades neurodegenerativas y en especial a ET es rs75932628, p.R47H, la cual, se encuentra localizada en el exón 2 del gen y en el dominio IG- V set (*Immunoglobulin V-set domain*) de la proteína, involucrado en una variedad de funciones como el reconocimiento célula-célula, mantenimiento de la estructura muscular, actividad de receptor de superficie celular y actividad en el sistema inmunitario. En la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE) se identificaron dos variantes en el gen TREM2, rs2234253:c.C287A:p.T96K, localizada en el exón 2 del gen y en el dominio IG- V set de la proteína y rs2234256:c.T632C:p.L211P localizada en el exón 4 del gen y en el extremo C-terminal la proteína, fuera del dominio funcional.

El mecanismo por el cual variantes en esta proteína pueden estar asociadas a ET es el siguiente: Teniendo en cuenta que en los cerebros de pacientes con ET se ha reportado no solo pérdida de células de Purkinje en el cerebelo, pérdida de neuronas pigmentadas en la región del *locus coeruleus* y pérdida de neuronas en el tronco encefálico, sino también, presencia de cuerpos de Lewy, conformados por la oligomerización de la proteína α -sinucleína, (en el 24% de los casos de ET), sugiriendo que el procesamiento anormal de proteínas podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de ET como ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como EP y AD (640); se ha planteado la hipótesis de que variantes en TREM2 pueden afectar potencialmente su función neuroprotectora en la microglía y causar un barrido ineficiente de agregados de proteínas mal plegadas, lo cual, finalmente conduciría a un mal funcionamiento y la muerte de las neuronas en regiones específicas del cerebro relacionadas con la aparición de síntomas neurológicos de estas enfermedades neurodegenerativas (383, 637, 641, 642).

La variante rs796296176:c.85dupA:p.A28fs en el gen MC1R se considera como Patogénica soportada (PVS1, PP3). Este gen codifica el receptor de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Es una proteína transmembranal de siete pasos que se acopla a proteínas G que controla la melanogénesis. Las mutaciones

genéticas que conducen a una pérdida en la función identificadas en esta proteína se asocian con un aumento en la producción de feomelanina, lo que conduce a un color más claro de la piel y el cabello. Aunque se expresa principalmente en los melanocitos, también se ha detectado en células no melanocíticas, incluidas las neuronas, donde ejerce un efecto neuroprotector (643, 644). Adicionalmente, estudios *in vivo* han identificado un nuevo papel de MC1R en el sistema dopaminérgico nigroestriatal. Mutaciones de pérdida de función en el gen MC1R mostraron pérdida de neuronas dopaminérgicas en la región nigroestriatal que se tradujo en una actividad locomotora deteriorada en condiciones basales, lo cual, propone un papel significativo del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos en el mantenimiento de la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas en la región nigroestriatal (645). Este receptor es un importante factor determinante en la sensibilidad al sol y es un factor de riesgo genético para el melanoma y el cáncer de piel. Variantes en este gen se han asociado a Pigmentación cutánea maligna y Melanoma (646-649). Recientemente variantes en este gen se han asociado a Enfermedad de Parkinson (650-653) y Temblor esencial (181). Los reportes de que el melanoma es más frecuente de lo esperado en presencia de PD y que los pacientes con melanoma tienen más probabilidades de desarrollar PD, sugiere que tener antecedentes familiares positivos de melanoma o PD confieren un mayor riesgo de desarrollar estas patologías (181, 645, 654, 655). Y dada la evidente relación que existe entre PD y ET en términos clínicos, epidemiológicos, neuropatológicos, imagenológicos y genéticos (189-195) es factible plantear la existencia de una posible susceptibilidad genética común entre estos fenotipos (181, 656). Sin embargo, a pesar de la evidencia, el mecanismo preciso por el cual variantes en este gen puedan estar aportando riesgo al desarrollo de Temblor esencial permanece aún desconocido.

La variante rs62070884:c.G2341A:p.V781I en el gen SCN4A se clasifica como Patogénica soportada (PP3, PP5). Esta variante se localiza en el exón 13 del gen y el segundo de los cuatro dominios de transporte de iones de la proteína que se

extiende del aminoácido 580 al 806. La proteína codificada por este gen corresponde a la subunidad alfa del canal de sodio tipo 4, Nav1.4, (*Sodium channel protein type 4 subunit Alpha*). Esta subunidad hace parte de un complejo de canales de sodio dependientes de voltaje a través del cual pasan los iones Sodio de acuerdo con su gradiente electroquímico. Los canales de sodio dependientes de voltaje son complejos de glicoproteínas transmembrana compuestos por una subunidad alfa grande con 24 dominios transmembrana y una o más subunidades beta reguladoras, los cuales, alternan entre los estados de reposo, activado e inactivo y son responsables de la generación y propagación de potenciales de acción en neuronas y músculos. Aunque esta proteína se expresa específicamente en el músculo esquelético, también se ha reportado su expresión en la corteza cerebral (180). Las enfermedades asociadas con SCN4A incluyen varios tipos de paramiotonía congénita (657-663) y recientemente ha sido asociado a temblor esencial (180).

La única variante reportada hasta la fecha en este gen asociada a ET es rs571210585:c.G4609A:p.G1537S, la cual, se localiza en el exón 24 del gen y en el cuarto dominio de transporte de iones de la proteína que se extiende del aminoácido 1353 al 1608. Esta variante se identificó en una familia multigeneracional de origen caucásico en la que se encuentran segregando dos patologías neurológicas: Temblor esencial y Epilepsia. Los estudios funcionales de esta variante mostraron una tendencia hacia un patrón de activación e inactivación significativamente más rápido en el potencial umbral (*threshold potential*) en los canales mutados respecto a los no mutados (180), lo que podría gradualmente disminuir la amplitud necesaria para dispar el potencial de acción y de esta manera, facilitar generación de las oscilaciones talámicas descritas previamente en el temblor (664). Se requieren estudios genéticos adicionales para determinar si la variante rs62070884:c.G2341A:p.V781I se encuentra segregando en otros pacientes con TE y estudios funcionales que permitan probar si el mismo mecanismo identificado en la variante rs571210585:c.G4609A:p.G1537S se encuentra al evaluar identificada en la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE).

Por último, la variante rs6280:c.G25A:p.G9S en el gen DRD3 que se identificó en la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE), también se identificó en tres de los cuatro miembros afectados de la Familia 2 con Temblor esencial (F2TE). La implicación de esta variante en la susceptibilidad para desarrollar ET se comentó en relación con la Familia 1 con Temblor esencial (F1TE).

El progreso hacia la comprensión de la etiología genética y la identificación de variantes genéticas implicadas en el desarrollo de ET han sido limitados en comparación con otras enfermedades neurológicas en las cuales se han logrado grandes avances en los últimos años. Esta falta de progreso podría explicarse por una serie de factores que incluyen la alta heterogeneidad fenotípica y genotípica que se ha reportado para este fenotipo particular (62). Existe evidencia que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a la etiología de ET. La evidencia de la presencia de un componente genético importante para el desarrollo de la enfermedad proviene de estudios en gemelos que reportan una concordancia de aproximadamente el 60% en gemelos monocigóticos (145, 146), de estudios, en los cuales, se ha reportado que los familiares en primer grado de pacientes ET son aproximadamente cinco veces más propensos a desarrollar la enfermedad que los miembros de la población general, y 10 veces más propensos si el temblor del probando comenzó a una edad temprana (148) y de la identificación de familias multigeneracionales en las cuales este rasgo sigue un claro patrón de herencia autosómico dominante (665, 666). Sin embargo, la existencia de casos esporádicos, la variabilidad de la edad de inicio en los casos familiares y la falta de concordancia completa de la enfermedad en gemelos monocigóticos también defienden causas no genéticas o ambientales (667). Es probable que la arquitectura genética de ET familiar y esporádica se explique por varios modos de herencia y transmisión, incluidos los patrones de herencia mendelianas y complejas. Es poco probable que estos modos de herencia y transmisión sean mutuamente excluyentes, como se ha evidenciado en otras enfermedades complejas comunes, como la enfermedad de

Alzheimer(668), la enfermedad de Parkinson (669), y la esquizofrenia (670) y es probable que en ET los patrones de herencia mendelianas como complejos contribuyan a la arquitectura genética.

11. CONCLUSIONES

- El análisis del exoma WES es una herramienta eficaz para la identificación de variantes genéticas en familias con patrones de herencia mendeliana, sin embargo, es necesario tener en cuenta que este tipo de estudio solo evalúa el 2% del genoma, por lo tanto, el 98% del genoma que corresponde a las regiones no codificantes permanece inexplorado. Es posible que las variantes genéticas ubicadas en estas regiones (intrones, regiones de empalme, regiones reguladoras, etc.) contribuyan al desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. Además, se debe considerar que los mecanismos epigenéticos también pueden jugar un papel importante en la mediación de la conectividad y plasticidad de las redes sinápticas y neuronales, por lo cual, los mecanismos epigenéticos también pueden estar involucrados en la fisiopatología de las enfermedades que involucran el sistema nervioso.
- La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial con una serie de genes que potencialmente afectan su edad de inicio, desarrollo y severidad. Múltiples variantes en genes involucrados en diferentes vías metabólicas pueden trabajar juntos para conferir riesgo o protección a AD. En las familias con enfermedad de Alzheimer Familiar evaluadas en esta investigación, se identificaron variantes raras posiblemente patogénicas en genes previamente asociados a AD como SORL1, MAPT, ABCA7, APOE, TREM2, CHAT, LRP1 segregando en una misma familia, lo que sugiere una posible herencia poligénica, en la cual, múltiples factores genéticos pueden estar interactuando, afectando diferentes vías biológicas relacionadas con la producción y/o eliminación del péptido beta amiloide contribuyendo a la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

- Las ataxias son un grupo de enfermedades con una alta heterogeneidad clínica y genética, tanto alélica como de loci y expresividad variable. El diagnóstico de estas patologías es bastante complejo y en algunos casos solo es posible con la aplicación de pruebas genéticas. La tasa de diagnóstico utilizando WES como herramienta es del 29%. De las cinco familias evaluadas en esta investigación se logró la identificación de la variante causal de la patología en una de las familias, la familia F2AT, en la que se reportó la variante rs142476821:c.G11146A:p.A3716T en el gen VPS13B asociada con el síndrome de Cohen.
- Además de las formas monogénicas de ET, para las cuales, se ha reportado un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, también se han reportado casos esporádicos, por lo cual, tanto factores genéticos como ambientales pueden estar contribuyendo a la etiología de ET. En las familias con Temblor esencial evaluadas en esta investigación se encontraron valores de ligamiento, (*Lod Score*), que sugieren posible ligamiento al locus ETM1 que mapea en la región 3q13. En esta región se encuentra ubicado el gen DRD3, en el cual, se reportó la variante rs6280:c.G25A:p.G9S en el análisis de exoma, asociada previamente a riesgo para ET. También se identificaron segregando en estas familias variantes raras posiblemente patogénicas en genes reportados previamente como asociados a ET como VDR, TCAP, TREM2, SNC4, y LRRK2.

Bibliografía

1. Association As. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(3):321-87.
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-17.
3. Tanzi R. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(10).
4. Goate A, Chartier-Harlin M, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-6.
5. Sherrington R, Rogaev E, Liang Y, Rogaeva E, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60.
6. Rogaev E, Sherrington R, Rogaeva E, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376(6543):775-8.
7. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664-70.
8. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:47.
9. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *American journal of human genetics*. 1999;65(6):1666-71.
10. Gotoda T, Arita M, Arai H, Inoue K, Yokota T, Fukuo Y, et al. Adult-onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the alpha-tocopherol-transfer protein. *The New England journal of medicine*. 1995;333(20):1313-8.
11. Becker-Catania S, Chen G, Hwang M, Wang Z, Sun X, Sanal O, et al. Ataxia-telangiectasia: phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations, and radiosensitivity. *Molecular genetics and metabolism*. 2000;70(2):122-33.
12. Brin M, Koller W. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13 Suppl 3:55-63.
13. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*. 2014;42(2):81-9.
14. Kovach M, Ruiz J, Kimonis K, Mueed S, Sinha S, Higgins C, et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2001;3(3):197-9.
15. Louis E, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology*. 1996;46(5):1200-5.
16. Jankovic J, Beach J, Pandolfo M, Patel P. Familial essential tremor in 4 kindreds. Prospects for genetic mapping. *Archives of neurology*. 1997;54(3):289-94.
17. Pasini E, Busolin G, Nobile C, Michelucci R. Autosomal dominant essential tremor: a novel family with anticipation. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 34(5):761-3.

18. Gulcher J, JÄ³nsson P, Kong A, KristjÄ³nsson K, Frigge M, KÄ³jrason A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature genetics*. 1997;17(1):84-7.
19. Higgins J, Pho L, Nee L. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1997;12(6):859-64.
20. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee H, Singleton A, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 9):2318-31.
21. Hicks JE, Konidari I, Scott BL, Stajich JM, Ashley-Koch AE, Gilbert JR, et al. Linkage of familial essential tremor to chromosome 5q35. *Mov Disord*. 2016;31(7):1059-62.
22. Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Riviere JB, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet*. 91(2):313-9.
23. E. LPASJ. *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease. Chapter 1 An Introduction to Neurodegeneration.*: Elsevier Inc.; 2018. 1-23 p.
24. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech*. 2017;10(5):499-502.
25. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:301-7.
26. Fogel BL. Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:11-22.
27. Bertram L, Tanzi R. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1449-57.
28. Ramanan VK, Saykin AJ. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2(3):145-75.
29. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement*. 2016;12(6):733-48.
30. (ADI) AsDI. *World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. 2018.
31. Gatz M, Reynolds C, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer J, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(2):168-74.
32. Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(1):59-64.
33. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
34. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59.
35. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004;430(7000):631-9.
36. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
37. Tanzi R, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120(4):545-55.
38. Golde TE, Miller VM. Proteinopathy-induced neuronal senescence: a hypothesis for brain failure in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2009;1(2):5.
39. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;52:1-18.

40. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
41. Chen YG. Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(13):1618-24.
42. Castori M, Valente E, Donati M, Salvi S, Fazzi E, Procopio E, et al. NPHP1 gene deletion is a rare cause of Joubert syndrome related disorders. *Journal of medical genetics*. 2005;42(2).
43. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaau3333.
44. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
45. N. T. Lautenschlager LAC, V. S. Rao, S. A. Auerbach, R. Becker, J. Burke, H. Chui, R. Duara, E. J. Foley, S. L. Glatt, R. C. Green, R. Jones, H. Karlinsky, W. A. Kukull, A. Kurz, E. B. Larson, K. Martelli, A. D. Sadovnick, L. Volicer, S. C. Waring, J. H. Growdon, L. A. Farrer. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE Study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641-51.
46. A MA. Ataxias hereditarias. *REDUCA (Enfermería, Fisioterapia y Podología)*. 2009;1(1):32-41.
47. Pandolfo M, Manto M. Cerebellar and afferent ataxias. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(5 Movement Disorders):1312-43.
48. Akbar U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):225-48.
49. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):245-57.
50. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(3):227-36.
51. Sandford E, Burmeister M. Genes and genetic testing in hereditary ataxias. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):586-603.
52. Shakkottai V, Fogel B. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurologic clinics*. 31(4):987-1007.
53. Mundwiler A, Shakkottai VG. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:173-85.
54. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):291-304.
55. Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin*. 2013;31(4):987-1007.
56. D. BT. Hereditary Ataxia Overview. Adam MP AH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* editor. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1998 Oct 28 [Updated 2019 Jul 25].
57. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83.
58. Fogel BL. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:187-209.
59. Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II. Autosomal recessive ataxias. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001;22(3):219-28.
60. Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):460-5.
61. Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord*. 1997;12(6):973-6.

62. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:229-39.
63. Saifee TA. Tremor. *Br Med Bull*. 2019;130(1):51-63.
64. Castrillo-Fraile MV, Casas-Pena E, Trejo-Gabriel YGJM, Cubo E. [Validation study of the Spanish version of the Fahn-Tolosa-Marin scale for essential tremor]. *Rev Neurol*. 2019;69(7):265-70.
65. Deuschl G, Koller WC. Introduction. Essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S1.
66. Rajan R, Pandey S, Anandapadmanabhan R, Srivastava AK. Interrater and intrarater agreement on the 2018 consensus statement on classification of tremors. *Mov Disord*. 2018;33(12):1966-7.
67. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
68. Louis ED. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):725-7.
69. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):100-10.
70. Medeiros LM, de Castro PC, Felicio AC, Queiros BB, Silva SM, Ferraz HB, et al. Patients with essential tremor can have manual dexterity and attention deficits with no impairments in other cognitive functions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):122-7.
71. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*. 2001;57(5):785-90.
72. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*. 2002;58(11):1706; author reply
73. Benito-Leon J, Louis ED, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis*. 2011;23(4):727-35.
74. Bermejo-Pareja F. Essential tremor--a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):273-82.
75. Jhunjhunwala K, Pal PK. The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014;4:255.
76. Findley LJ. Expanding clinical dimensions of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(7):948-9.
77. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 2003;61(8):1093-7.
78. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):213-7.
79. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*. 2002;59(10):1631-3.
80. Thenganatt MA, Louis ED. Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(9):1042-4.
81. Stockner H, Sojer M, K KS, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(3):414-7.
82. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord*. 2008;23(2):174-82.
83. Louis ED, Dure LSt, Pullman S. Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases. *Mov Disord*. 2001;16(5):921-3.

84. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):208-14.
85. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*. 1998;13(1):5-10.
86. Louis ED, Fried LP, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Jr., Newman AB. Regional and racial differences in the prevalence of physician-diagnosed essential tremor in the United States. *Mov Disord*. 2003;18(9):1035-40.
87. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-41.
88. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*. 2003;18(4):389-94.
89. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003;61(12):1804-6.
90. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2005;64(10):1721-5.
91. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):466-70.
92. Louis ED, Hernandez N, Rabinowitz D, Ottman R, Clark LN. Predicting age of onset in familial essential tremor: how much does age of onset run in families? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):269-73.
93. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet neurology*. 2013;12(1):92-104.
94. Alzforum. [Available from: <https://www.alzforum.org/mutations>].
95. Hooli B, Mohapatra G, Mattheisen M, Parrado A, Roehr J, Shen Y, et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology*. 78(16):1250-7.
96. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-6.
97. Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, et al. Identification of independent APP locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(9):1050-2.
98. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature genetics*. 2006;38(1):24-6.
99. Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Tuominen H, Majamaa K, Campion D, Remes A. APP locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(10):1158-9.
100. Sleegers K, Brouwers N, Gijssels I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, et al. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 11):2977-83.
101. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376(6543):775-8.

102. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, Mazzoleni G, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science (New York, NY)*. 2009;323(5920):1473-7.
103. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Annals of neurology*. 2008;63(3):377-87.
104. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998;391(6665):387-90.
105. Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, Tolia A, Horr   K, Wiltfang J, et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *Journal of neurochemistry*. 2006;96(3):732-42.
106. Kumar-Singh S, Theuns J, Van Broeck B, Pirici D, Vennekens KI, Corsmit E, et al. Mean age-of-onset of familial Alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased A β 42 and decreased A β 40. *Human mutation*. 2006;27(7):686-95.
107. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature medicine*. 1996;2(8):864-70.
108. Guerreiro R, Lohmann E, Kinsella E, Br  js J, Luu N, Gurunlian N, et al. Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: NOTCH3 mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2012;33(5):1331691520-3.
109. Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, Rousseau S, et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Molecular psychiatry*. 17(9):875-9.
110. Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, De Deyn P, Van Broeckhoven C, Sleegers K. SORL1 is genetically associated with increased risk for late-onset Alzheimer disease in the Belgian population. *Human mutation*. 2008;29(5):769-70.
111. Jonsson T, Atwal J, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson P, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488(7409):96-9.
112. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2009;41(10):1088-93.
113. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo M, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2011;43(5):429-35.
114. Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2009;41(10):1094-9.
115. Naj A, Jun G, Beecham G, Wang L-S, Vardarajan B, Buross J, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2011;43(5):436-41.
116. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 303(18):1832-40.

117. Farrer L, Cupples L, Haines J, Hyman B, Kukull W, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;278(16):1349-56.
118. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular psychiatry*.16(9):903-7.
119. Ivanov A, Romanovsky A. Putative dual role of ephrin-Eph receptor interactions in inflammation. *IUBMB life*. 2006;58(7):389-94.
120. Jones L, Harold D, Williams J. Genetic evidence for the involvement of lipid metabolism in Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta*.1801(8):754-61.
121. Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. Clusterin: a forgotten player in Alzheimer's disease. *Brain research reviews*. 2009;61(2):89-104.
122. Kim W, Weickert C, Garner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *Journal of neurochemistry*. 2008;104(5):1145-66.
123. Dermaut B, Theuns J, Sleegers K, Hasegawa H, Van den Broeck M, Vennekens Kl, et al. The gene encoding nicastrin, a major gamma-secretase component, modifies risk for familial early-onset Alzheimer disease in a Dutch population-based sample. *American journal of human genetics*. 2002;70(6):1568-74.
124. Németh A, Kwasniewska A, Lise S, Parolin Schnekenberg R, Becker E, Bera K, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 10):3106-18.
125. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, Strom SP, Kantarci S, Wang X, et al. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1237-46.
126. Keeler L, Marsh S, Leeflang E, Woods C, Sztriha Ls, Al-Gazali L, et al. Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus oculo-renal involvement identifies the CORS2 locus on chromosome 11p12-q13.3. *American journal of human genetics*. 2003;73(3):656-62.
127. Ferland R, Eyaid W, Collura R, Tully L, Hill R, Al-Nouri D, et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AH11 in Joubert syndrome. *Nature genetics*. 2004;36(9):1008-13.
128. Parisi M, Bennett C, Eckert M, Dobyns W, Gleeson J, Shaw DW, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *American journal of human genetics*. 2004;75(1):82-91.
129. Valente E, Salpietro D, Brancati F, Bertini E, Galluccio T, Tortorella G, et al. Description, nomenclature, and mapping of a novel cerebello-renal syndrome with the molar tooth malformation. *American journal of human genetics*. 2003;73(3):663-70.
130. Nystuen A, Benke P, Merren J, Stone E, Sheffield V. A cerebellar ataxia locus identified by DNA pooling to search for linkage disequilibrium in an isolated population from the Cayman Islands. *Human molecular genetics*. 1996;5(4):525-31.
131. Bomar J, Benke P, Slattery E, Puttagunta R, Taylor L, Seong E, et al. Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse. *Nature genetics*. 2003;35(3):264-9.
132. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben Hamida M, Sokol R, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nature genetics*. 1995;9(2):141-5.

133. Wetterau J, Aggerbeck L, Bouma M, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5084):999-1001.
134. Cali J, Hsieh C, Francke U, Russell D. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *The Journal of biological chemistry*. 1991;266(12):7779-83.
135. Mihalik S, Morrell J, Kim D, Sacksteder K, Watkins P, Gould S. Identification of PAHX, a Refsum disease gene. *Nature genetics*. 1997;17(2):185-9.
136. van den Brink D, Brites P, Haasjes J, Wierzbicki A, Mitchell J, Lambert-Hamill M, et al. Identification of PEX7 as the second gene involved in Refsum disease. *American journal of human genetics*. 2003;72(2):471-7.
137. Moreira M, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Mendonça P, Barros J, et al. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *American journal of human genetics*. 2001;68(2):501-8.
138. Moreira M-Cu, Klur S, Watanabe M, Németh A, Le Ber I, Moniz J-C, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nature genetics*. 2004;36(3):225-7.
139. Sugawara K. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis*. 2008;29(3):455-65.
140. Sehgal M, Singh T. Systems biology approach for mutational and site-specific structural investigation of DNA repair genes for xeroderma pigmentosum. *Gene*.
141. Campuzano V, Montermini L, Moltisano M, Pianese L, Cossentino M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science (New York, NY)*. 1996;271(5254):1423-7.
142. Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroğlu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou D, et al. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics*. 2001;3(3):127-32.
143. Németh A, Kwasniewska A, Lise S, Parolin Schneckenberg R, Becker E, Bera K, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain : a journal of neurology*. 136(Pt 10):3106-18.
144. Louis E, Ferreira J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 25(5):534-41.
145. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*. 2004;62(2):208-11.
146. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, Aston DA, Tetrud JW, Welsh MD, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*. 2001;57(8):1389-91.
147. Kühlenbaumer G, Hopfner F, Deuschl G. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*. 2014;82(11):1000-7.
148. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, MXT, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*. 2001;49(6):761-9.
149. Diez-Fairen M, Bandres-Ciga S, Houle G, Nalls MA, Girard SL, Dion PA, et al. Genome-wide estimates of heritability and genetic correlations in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:262-7.

150. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Agundez JA. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):359-71.
151. Testa CM. Key issues in essential tremor genetics research: Where are we now and how can we move forward? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3.
152. Vitale C, Gulli R, Ciotti P, Scaglione C, Bellone E, Avanzino L, et al. DRD3 Ser9Gly variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):985-7.
153. Keeling BH, Vilarino-Guell C, Ross OA, Wszolek ZK, Uitti RJ, Farrer MJ. DRD3 Ser9Gly and HS1BP3 Ala265Gly are not associated with Parkinson disease. *Neurosci Lett*. 2009;461(2):74-5.
154. Mao X, Wang T, Liu M, Chang X, Li N, Gu Y, et al. Meta-analysis of the influence of DRD3 Ser9Gly variant on susceptibility for essential tremor. *J Clin Neurosci*. 2013;20(12):1644-9.
155. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Martin E, Alonso-Navarro H, Lorenzo-Betancor O, Ortega-Cubero S, Pastor P, et al. A family study of DRD3 rs6280, SLC1A2 rs3794087 and MAPT rs1052553 variants in essential tremor. *Neurol Res*. 2016;38(10):880-7.
156. Blair MA, Ma S, Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Davis TL, et al. Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(6):471-5.
157. Tan EK, Prakash KM, Fook-Chong S, Yih Y, Chua E, Lum SY, et al. DRD3 variant and risk of essential tremor. *Neurology*. 2007;68(10):790-1.
158. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(28):10753-8.
159. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet*. 2006;69(5):437-40.
160. Garcia-Martin E, Martinez C, Alonso-Navarro H, Benito-Leon J, Puertas I, Rubio L, et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord*. 2009;24(13):1910-5.
161. Ortega-Cubero S, Lorenzo-Betancor O, Lorenzo E, Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, Ross OA, et al. TREM2 R47H variant and risk of essential tremor: a cross-sectional international multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(3):306-9.
162. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368(2):107-16.
163. Ruiz A, Dols-Icardo O, Bullido MJ, Pastor P, Rodriguez-Rodriguez E, Lopez de Munain A, et al. Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging*. 2014;35(2):444 e1-4.
164. Benitez BA, Cruchaga C, United States-Spain Parkinson's Disease Research G. TREM2 and neurodegenerative disease. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1567-8.
165. Cady J, Koval ED, Benitez BA, Zaidman C, Jockel-Balsarotti J, Allred P, et al. TREM2 variant p.R47H as a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):449-53.
166. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir I, Jonsdottir G, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nature genetics*. 2009;41(3):277-9.
167. Tan EK, Teo YY, Prakash KM, Li R, Lim HQ, Angeles D, et al. LINGO1 variant increases risk of familial essential tremor. *Neurology*. 2009;73(14):1161-2.
168. Clark L, Park N, Kisselev S, Rios E, Lee J, Louis E. Replication of the LINGO1 gene association with essential tremor in a North American population. *European journal of human genetics : EJHG*. 18(7):838-43.

169. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross O, Jasinska-Myga B, Kachergus J, Cobb S, et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics*.11(4):401-8.
170. Zuo X, Jiang H, Guo J-F, Yu R-H, Sun Q-Y, Hu L, et al. Screening for two SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor or sporadic Parkinson's disease in Chinese population. *Neuroscience letters*.481(2):69-72.
171. Tan E-K. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. *Linking LINGO1 to essential tremor. European journal of human genetics : EJHG*.18(7):739-40.
172. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Poremba C, Papengut F, Appenzeller S, et al. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*. 2012;79(3):243-8.
173. Yu SW, Chen CM, Chen YC, Chang CW, Chang HS, Lyu RK, et al. SLC1A2 variant is associated with essential tremor in Taiwanese population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71919.
174. Tan EK, Foo JN, Tan L, Au WL, Prakash KM, Ng E, et al. SLC1A2 variant associated with essential tremor but not Parkinson disease in Chinese subjects. *Neurology*. 2013;80(17):1618-9.
175. Ross JP, Rayaprolu S, Bernales CQ, Soto-Ortolaza AI, van Gerpen J, Uitti RJ, et al. SLC1A2 rs3794087 does not associate with essential tremor. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):935 e9-10.
176. Garcia-Martin E MC, Alonso-Navarro H, et al. . No association of the SLC1A2 rs3794087 allele with risk for essential tremor in the Spanish population. . *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23:587–90.
177. Chao YX, Ng EY, Tan L, Prakash KM, Au WL, Zhao Y, et al. Lrrk2 R1628P variant is a risk factor for essential tremor. *Sci Rep*. 2015;5:9029.
178. Tio M, Tan EK. Genetics of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S176-8.
179. Rajput A, Ross JP, Bernales CQ, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza AI, Ross OA, et al. VPS35 and DNAJC13 disease-causing variants in essential tremor. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6):887-8.
180. Bergareche A, Bednarz M, Sanchez E, Krebs CE, Ruiz-Martinez J, De La Riva P, et al. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy. *Hum Mol Genet*. 2015;24(24):7111-20.
181. Yuan L, Deng X, Song Z, Deng S, Zheng W, Mao P, et al. Systematic analysis of genetic variants in patients with essential tremor. *Brain Behav*. 2018;8(10):e01100.
182. Merner N, Girard S, Catoire Hln, Bourassa C, Belzil Vr, Rivière J-B, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *American journal of human genetics*.91(2):313-9.
183. Kwiatkowski T, Bosco D, Leclerc A, Tamrazian E, Vandenberg C, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, NY)*. 2009;323(5918):1205-8.
184. Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, Gijssels I, et al. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*.74(5):366-71.
185. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos K, Nishimura A, Sreedharan J, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science (New York, NY)*. 2009;323(5918):1208-11.
186. Parmalee N, Mirzozoda K, Kisselev S, Merner N, Dion P, Rouleau G, et al. Genetic analysis of the FUS/TLS gene in essential tremor. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*.20(3):534-9.

187. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, Onat OE, Walsh T, Shahin H, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18285-90.
188. 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. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
189. Tarakad A, Jankovic J. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:589.
190. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(2):67-76.
191. Louis ED, Benito-Leon J, Faust PL. Essential tremor is a risk factor for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;24:143-4.
192. Louis ED, Benito-Leon J, Faust PL. Essential tremor seems to be a risk factor for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;26:82-3.
193. Algarni M, Fasano A. The overlap between Essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46 Suppl 1:S101-S4.
194. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(9):378.
195. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S162-5.
196. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):794-9.
197. Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(2):295-308.
198. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349-56.
199. van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 1994;7(1):74-8.
200. Murman DL, Foster NL, Kilgore SP, McDonagh CA, Fink JK. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: strength of association is related to age at onset. *Dementia*. 1996;7(5):251-5.
201. Wragg M, Hutton M, Talbot C. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Collaborative Group. *Lancet*. 1996;347(9000):509-12.
202. Kehoe P, Williams J, Holmans P, Liddell M, Lovestone S, Holmes C, et al. Association between a PS-1 intronic polymorphism and late onset Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1996;7(13):2155-8.
203. Tilley L, Morgan K, Grainger J, Marsters P, Morgan L, Lowe J, et al. Evaluation of polymorphisms in the presenilin-1 gene and the butyrylcholinesterase gene as risk factors in sporadic Alzheimer's disease. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(6):659-63.
204. Jia L ZC, Lv H, Wang W, Ye J, Zhang X, Zhou W, Xu J, Wang L, Jia J. Association between presenilin 1 intronic polymorphism and late onset Alzheimer's disease in the North Chinese population. *Brain Research*. 2006;1116(1):201-5.
205. Rodriguez-Manotas M, Amorin-Diaz M, Canizares-Hernandez F, Ruiz-Espejo F, Martinez-Vidal S, Gonzalez-Sarmiento R, et al. Association study and meta-analysis of Alzheimer's disease risk and presenilin-1 intronic polymorphism. *Brain Res*. 2007;1170:119-28.

206. Mann DM, Pickering-Brown SM, Bayatti NN, Wright AE, Owen F, Iwatsubo T, et al. An intronic polymorphism in the presenilin-1 gene does not influence the amount or molecular form of the amyloid beta protein deposited in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1997;222(1):57-60.
207. Korovaitseva GI, Bukina A, Farrer LA, Rogaev EI. Presenilin polymorphisms in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;350(9082):959.
208. Hu CJ, Sung SM, Liu HC, Chang JG. Association of apolipoprotein E genotype and intronic polymorphism of the presenilin-1 gene with Alzheimer's disease in elderly Taiwan Chinese. *J Neurol Sci*. 1998;157(2):158-61.
209. Schjeide BM, McQueen MB, Mullin K, DiVito J, Hogan MF, Parkinson M, et al. Assessment of Alzheimer's disease case-control associations using family-based methods. *Neurogenetics*. 2009;10(1):19-25.
210. Dursun E, Gezen-Ak D, Eker E, Ertan T, Engin F, Hanagasi H, et al. Presenilin-1 gene intronic polymorphism and late-onset Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21(4):268-73.
211. Ezquerra M, Blesa R, Tolosa E, Lopez Pousa S, Aguilar M, Pena J, et al. The genotype 2/2 of the presenilin-1 polymorphism is decreased in Spanish early-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1997;227(3):201-4.
212. Belbin O, Beaumont H, Warden D, Smith AD, Kalsheker N, Morgan K. PSEN1 polymorphisms alter the rate of cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging*. 2009;30(12):1992-9.
213. Brookes AJ, Howell WM, Woodburn K, Johnstone EC, Carothers A. Presenilin-I, presenilin-II, and VLDL-R associations in early onset Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;350(9074):336-7.
214. van Duijn CM, Cruts M, Theuns J, Van Gassen G, Backhovens H, van den Broeck M, et al. Genetic association of the presenilin-1 regulatory region with early-onset Alzheimer's disease in a population-based sample. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(7):801-6.
215. Sorbi S, Nacmias B, Tedde A, Forleo P, Piacentini S, Latorraca S, et al. Presenilin-1 gene intronic polymorphism in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1997;222(2):132-4.
216. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*. 2007;39(2):168-77.
217. Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Sleegers K. SORL1 is genetically associated with increased risk for late-onset Alzheimer disease in the Belgian population. *Hum Mutat*. 2008;29(5):769-70.
218. Lee JH, Cheng R, Schupf N, Manly J, Lantigua R, Stern Y, et al. The association between genetic variants in SORL1 and Alzheimer disease in an urban, multiethnic, community-based cohort. *Arch Neurol*. 2007;64(4):501-6.
219. Le Guennec K TH, Hannequin D, Wallon D, Quenez O, Rousseau S et al. Biallelic loss of function of SORL1 in an early onset Alzheimer's disease patient. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:821-31.
220. Li Y, Rowland C, Catanese J, Morris J, Lovestone S, O'Donovan MC, et al. SORL1 variants and risk of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2008;29(2):293-6.
221. Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, Lee JH, Tokuhira S, Zou F, et al. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):99-106.
222. Lambert JC I-VC, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013;45:1452-8.
223. Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, et al. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(4):e58618.

224. Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, Rousseau S, et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry*. 2012;17(9):875-9.
225. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, Quenez O, Bellenguez C, Grenier-Boley B, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):831-6.
226. Gomez-Tortosa E, Ruggiero M, Sainz MJ, Villarejo-Galende A, Prieto-Jurczynska C, Venegas Perez B, et al. SORL1 Variants in Familial Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(4):1275-81.
227. Holstege H, van der Lee SJ, Hulsman M, Wong TH, van Rooij JG, Weiss M, et al. Characterization of pathogenic SORL1 genetic variants for association with Alzheimer's disease: a clinical interpretation strategy. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(8):973-81.
228. Raghavan NS, Brickman AM, Andrews H, Manly JJ, Schupf N, Lantigua R, et al. Whole-exome sequencing in 20,197 persons for rare variants in Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(7):832-42.
229. Vardarajan BN, Zhang Y, Lee JH, Cheng R, Bohm C, Ghani M, et al. Coding mutations in SORL1 and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2015;77(2):215-27.
230. Cuccaro ML, Carney RM, Zhang Y, Bohm C, Kunkle BW, Vardarajan BN, et al. SORL1 mutations in early- and late-onset Alzheimer disease. *Neurol Genet*. 2016;2(6):e116.
231. Bis JC, Jian X, Kunkle BW, Chen Y, Hamilton-Nelson KL, Bush WS, et al. Whole exome sequencing study identifies novel rare and common Alzheimer's-Associated variants involved in immune response and transcriptional regulation. *Molecular Psychiatry*. 2018.
232. Caglayan S, Bauerfeind A, Schmidt V, Carlo AS, Prabakaran T, Hubner N, et al. Identification of Alzheimer disease risk genotype that predicts efficiency of SORL1 expression in the brain. *Arch Neurol*. 2012;69(3):373-9.
233. Young JE, Boulanger-Weill J, Williams DA, Woodruff G, Buen F, Revilla AC, et al. Elucidating molecular phenotypes caused by the SORL1 Alzheimer's disease genetic risk factor using human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16(4):373-85.
234. Andersen OM, Schmidt V, Spoelgen R, Gliemann J, Behlke J, Galatis D, et al. Molecular dissection of the interaction between amyloid precursor protein and its neuronal trafficking receptor SorLA/LR11. *Biochemistry*. 2006;45(8):2618-28.
235. Fjorback AW, Seaman M, Gustafsen C, Mehmedbasic A, Gokool S, Wu C, et al. Retromer binds the FANSHY sorting motif in SorLA to regulate amyloid precursor protein sorting and processing. *J Neurosci*. 2012;32(4):1467-80.
236. Mehmedbasic A, Christensen SK, Nilsson J, Ruetschi U, Gustafsen C, Poulsen AS, et al. SorLA complement-type repeat domains protect the amyloid precursor protein against processing. *J Biol Chem*. 2015;290(6):3359-76.
237. Offe K, Dodson SE, Shoemaker JT, Fritz JJ, Gearing M, Levey AI, et al. The lipoprotein receptor LR11 regulates amyloid beta production and amyloid precursor protein traffic in endosomal compartments. *J Neurosci*. 2006;26(5):1596-603.
238. Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, Carlo AS, Schmidt V, Burgert T, et al. Lysosomal sorting of amyloid-beta by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Sci Transl Med*. 2014;6(223):223ra20.
239. Kamkwala AR, Newhouse PA. Beyond Acetylcholinesterase Inhibitors: Novel Cholinergic Treatments for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):377-92.
240. Scacchi R, Gambina G, Moretto G, Corbo RM. Variability of AChE, BChE, and ChAT genes in the late-onset form of Alzheimer's disease and relationships with response to treatment with

Donepezil and Rivastigmine. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150B(4):502-7.

241. Wilcock GK, Esiri MM, Bowen DM, Smith CC. Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J Neurol Sci*. 1982;57(2-3):407-17.

242. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, et al. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *J Biol Chem*. 2007;282(15):11590-601.

243. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci*. 2007;27(11):2866-75.

244. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976;2(8000):1403.

245. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(1):101-15.

246. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(10):719-39.

247. K.-W. Kim Y-JS, W.-Y. Park et al. Choline acetyltransferase G +4 A polymorphism confers a risk for Alzheimer's disease in concert with Apolipoprotein E *Neuroscience Letters*, vol. 2004; 366(2):182-6.

248. Mubumbila V, Sutter A, Ptok U, Heun R, Quirin-Stricker C. Identification of a single nucleotide polymorphism in the choline acetyltransferase gene associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2002;333(1):9-12.

249. Ozturk A, DeKosky ST, Kamboh MI. Genetic variation in the choline acetyltransferase (CHAT) gene may be associated with the risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2006;27(10):1440-4.

250. Tang M, Rao D, Ma C, Guo Y, Han H, Ling K, et al. Evaluation of choline acetyltransferase gene polymorphism (2384 G/A) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):9-14.

251. Grunblatt E, Zehetmayer S, Bartl J, Loffler C, Wichart I, Rainer MK, et al. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):298-308.

252. Grunblatt E, Reif A, Jungwirth S, Galimberti D, Weber H, Scarpini E, et al. Genetic variation in the choline O-acetyltransferase gene in depression and Alzheimer's disease: the VITA and Milano studies. *J Psychiatr Res*. 2011;45(9):1250-6.

253. Lee JJ, Jo SA, Park JH, Lee SB, Jo I, Kim DK, et al. Choline acetyltransferase 2384G>a polymorphism and the risk of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(1):81-7.

254. Harold D, Peirce T, Moskvin V, Myers A, Jones S, Hollingworth P, et al. Sequence variation in the CHAT locus shows no association with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Genet*. 2003;113(3):258-67.

255. Cook LJ, Ho LW, Wang L, Terrenoire E, Brayne C, Evans JG, et al. Candidate gene association studies of genes involved in neuronal cholinergic transmission in Alzheimer's disease suggests choline acetyltransferase as a candidate deserving further study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;132B(1):5-8.

256. Piccardi M, Congiu D, Squassina A, Manconi F, Putzu PF, Mereu RM, et al. Alzheimer's disease: case-control association study of polymorphisms in ACHE, CHAT, and BCHE genes in a Sardinian sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(7):895-9.

257. Xu X, Wang Y, Wang L, Liao Q, Chang L, Xu L, et al. Meta-analyses of 8 polymorphisms associated with the risk of the Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(9):e73129.
258. Liu Y, Chen Q, Liu X, Dou M, Li S, Zhou J, et al. Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9418163.
259. Liu X, Shi Y, Niu B, Shi Z, Li J, Ma Z, et al. Polymorphic variation in CHAT gene modulates general cognitive ability: An association study with random student cohort. *Neurosci Lett*. 2016;617:122-6.
260. Yoon H, Myung W, Lim SW, Kang HS, Kim S, Won HH, et al. Association of the choline acetyltransferase gene with responsiveness to acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(3):111-7.
261. Sumirtanurdin R, Thalib AY, Cantona K, Abdulah R. Effect of genetic polymorphisms on Alzheimer's disease treatment outcomes: an update. *Clin Interv Aging*. 2019;14:631-42.
262. Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, Bellenguez C, Badarinarayan N, Jakobsdottir J, et al. Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2017;49(9):1373-84.
263. Tan L, Yu JT, Zhang W, Wu ZC, Zhang Q, Liu QY, et al. Association of GWAS-linked loci with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):546-53.
264. Chung SJ, Lee JH, Kim SY, You S, Kim MJ, Lee JY, et al. Association of GWAS top hits with late-onset Alzheimer disease in Korean population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(3):250-7.
265. Liu LH, Xu J, Deng YL, Tang HD, Wang Y, Ren RJ, et al. A complex association of ABCA7 genotypes with sporadic Alzheimer disease in Chinese Han population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(2):141-4.
266. Liao YC, Lee WJ, Hwang JP, Wang YF, Tsai CF, Wang PN, et al. ABCA7 gene and the risk of Alzheimer's disease in Han Chinese in Taiwan. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2423 e7- e13.
267. Logue MW, Schu M, Vardarajan BN, Buross J, Green RC, Go RC, et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1569-79.
268. Reitz C, Jun G, Naj A, Rajbhandary R, Vardarajan BN, Wang LS, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013;309(14):1483-92.
269. Cukier HN, Kunkle BW, Vardarajan BN, Rolati S, Hamilton-Nelson KL, Kohli MA, et al. ABCA7 frameshift deletion associated with Alzheimer disease in African Americans. *Neurol Genet*. 2016;2(3):e79.
270. Moreno DJ, Pino S, Rios A, Lopera F, Ostos H, Via M, et al. Genetic Ancestry and Susceptibility to Late-Onset Alzheimer Disease (LOAD) in the Admixed Colombian Population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(3):225-31.
271. Ma FC, Wang HF, Cao XP, Tan CC, Tan L, Yu JT. Meta-Analysis of the Association between Variants in ABCA7 and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(4):1261-7.
272. Aikawa T, Holm ML, Kanekiyo T. ABCA7 and Pathogenic Pathways of Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2018;8(2).
273. Ramirez LM, Goukasian N, Porat S, Hwang KS, Eastman JA, Hurtz S, et al. Common variants in ABCA7 and MS4A6A are associated with cortical and hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*. 2016;39:82-9.

274. Carrasquillo MM, Crook JE, Pedraza O, Thomas CS, Pankratz VS, Allen M, et al. Late-onset Alzheimer's risk variants in memory decline, incident mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):60-7.
275. Cuyvers E, De Roeck A, Van den Bossche T, Van Cauwenberghe C, Bettens K, Vermeulen S, et al. Mutations in ABCA7 in a Belgian cohort of Alzheimer's disease patients: a targeted resequencing study. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):814-22.
276. Del-Aguila JL, Fernandez MV, Jimenez J, Black K, Ma S, Deming Y, et al. Role of ABCA7 loss-of-function variant in Alzheimer's disease: a replication study in European-Americans. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):73.
277. Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, Johannsdottir H, Ingason A, Helgason H, et al. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2015;47(5):445-7.
278. Vardarajan BN, Ghani M, Kahn A, Sheikh S, Sato C, Barral S, et al. Rare coding mutations identified by sequencing of Alzheimer disease genome-wide association studies loci. *Ann Neurol*. 2015;78(3):487-98.
279. Le Guennec K, Nicolas G, Quenez O, Charbonnier C, Wallon D, Bellenguez C, et al. ABCA7 rare variants and Alzheimer disease risk. *Neurology*. 2016;86(23):2134-7.
280. Allen M, Lincoln SJ, Corda M, Watzlawik JO, Carrasquillo MM, Reddy JS, et al. ABCA7 loss-of-function variants, expression, and neurologic disease risk. *Neurol Genet*. 2017;3(1):e126.
281. N'Songo A, Carrasquillo MM, Wang X, Burgess JD, Nguyen T, Asmann YW, et al. African American exome sequencing identifies potential risk variants at Alzheimer disease loci. *Neurol Genet*. 2017;3(2):e141.
282. Mandrekar S, Jiang Q, Lee CY, Koenigsknecht-Talboo J, Holtzman DM, Landreth GE. Microglia mediate the clearance of soluble Abeta through fluid phase macropinocytosis. *J Neurosci*. 2009;29(13):4252-62.
283. Satoh K, Abe-Dohmae S, Yokoyama S, St George-Hyslop P, Fraser PE. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) loss of function alters Alzheimer amyloid processing. *J Biol Chem*. 2015;290(40):24152-65.
284. Sakae N, Liu CC, Shinohara M, Frisch-Daiello J, Ma L, Yamazaki Y, et al. ABCA7 Deficiency Accelerates Amyloid-beta Generation and Alzheimer's Neuronal Pathology. *J Neurosci*. 2016;36(13):3848-59.
285. Ghetti B, Murrell J, Spillantini MG. Mutations in the Tau gene cause frontotemporal dementia. *Brain Res Bull*. 1999;50(5-6):471-2.
286. Stanford PM, Shepherd CE, Halliday GM, Brooks WS, Schofield PW, Brodaty H, et al. Mutations in the tau gene that cause an increase in three repeat tau and frontotemporal dementia. *Brain*. 2003;126(Pt 4):814-26.
287. McCarthy A, Lonergan R, Olszewska DA, O'Dowd S, Cummins G, Magennis B, et al. Closing the tau loop: the missing tau mutation. *Brain*. 2015;138(Pt 10):3100-9.
288. Kowalska A, Hasegawa M, Miyamoto K, Akiguchi I, Ikemoto A, Takahashi K, et al. A novel mutation at position +11 in the intron following exon 10 of the tau gene in FTDP-17. *J Appl Genet*. 2002;43(4):535-43.
289. Ingram EM, Spillantini MG. Tau gene mutations: dissecting the pathogenesis of FTDP-17. *Trends Mol Med*. 2002;8(12):555-62.
290. Iyer A, Lapointe NE, Zielke K, Berdyski M, Guzman E, Barczak A, et al. A novel MAPT mutation, G55R, in a frontotemporal dementia patient leads to altered Tau function. *PLoS One*. 2013;8(9):e76409.

291. Grover A, England E, Baker M, Sahara N, Adamson J, Granger B, et al. A novel tau mutation in exon 9 (1260V) causes a four-repeat tauopathy. *Exp Neurol*. 2003;184(1):131-40.
292. Kobayashi T, Ota S, Tanaka K, Ito Y, Hasegawa M, Umeda Y, et al. A novel L266V mutation of the tau gene causes frontotemporal dementia with a unique tau pathology. *Ann Neurol*. 2003;53(1):133-7.
293. Cohn-Hokke PE, Wong TH, Rizzu P, Breedveld G, van der Flier WM, Scheltens P, et al. Mutation frequency of PRKAR1B and the major familial dementia genes in a Dutch early onset dementia cohort. *J Neurol*. 2014;261(11):2085-92.
294. Iseki E, Matsumura T, Marui W, Hino H, Odawara T, Sugiyama N, et al. Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel N296H mutation in exon 10 of the tau gene and a widespread tau accumulation in the glial cells. *Acta Neuropathol*. 2001;102(3):285-92.
295. Deramecourt V, Lebert F, Maurage CA, Fernandez-Gomez FJ, Dujardin S, Colin M, et al. Clinical, neuropathological, and biochemical characterization of the novel tau mutation P332S. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(4):741-9.
296. Rossi G, Bastone A, Piccoli E, Mazzoleni G, Morbin M, Uggetti A, et al. New mutations in MAPT gene causing frontotemporal lobar degeneration: biochemical and structural characterization. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):834 e1-6.
297. Le Guennec K, Quenez O, Nicolas G, Wallon D, Rousseau S, Richard AC, et al. 17q21.31 duplication causes prominent tau-related dementia with increased MAPT expression. *Mol Psychiatry*. 2017;22(8):1119-25.
298. Jin SC, Pastor P, Cooper B, Cervantes S, Benitez BA, Razquin C, et al. Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in PSEN1, GRN and MAPT in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Ibero-American cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(4):34.
299. Coppola G, Chinnathambi S, Lee JJ, Dombroski BA, Baker MC, Soto-Ortolaza AI, et al. Evidence for a role of the rare p.A152T variant in MAPT in increasing the risk for FTD-spectrum and Alzheimer's diseases. *Hum Mol Genet*. 2012;21(15):3500-12.
300. Pickering-Brown S, Baker M, Yen SH, Liu WK, Hasegawa M, Cairns N, et al. Pick's disease is associated with mutations in the tau gene. *Ann Neurol*. 2000;48(6):859-67.
301. Tacik P, DeTure M, Hinkle KM, Lin WL, Sanchez-Contreras M, Carlomagno Y, et al. A Novel Tau Mutation in Exon 12, p.Q336H, Causes Hereditary Pick Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(11):1042-52.
302. Poorkaj P, Muma NA, Zhukareva V, Cochran EJ, Shannon KM, Hurtig H, et al. An R5L tau mutation in a subject with a progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann Neurol*. 2002;52(4):511-6.
303. Rohrer JD, Paviour D, Vandrovcova J, Hodges J, de Silva R, Rossor MN. Novel L284R MAPT mutation in a family with an autosomal dominant progressive supranuclear palsy syndrome. *Neurodegener Dis*. 2011;8(3):149-52.
304. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, et al. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLD, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(1):15-20.
305. Pastor P, Pastor E, Carnero C, Vela R, Garcia T, Amer G, et al. Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for the delN296 mutation in the tau gene. *Ann Neurol*. 2001;49(2):263-7.
306. Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, Lantos PL, Khan N, Rossor MN, et al. A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann Neurol*. 2000;48(6):939-43.

307. von Bergen M, Barghorn S, Li L, Marx A, Biernat J, Mandelkow EM, et al. Mutations of tau protein in frontotemporal dementia promote aggregation of paired helical filaments by enhancing local beta-structure. *J Biol Chem*. 2001;276(51):48165-74.
308. Sawaya MR, Sambashivan S, Nelson R, Ivanova MI, Sievers SA, Apostol MI, et al. Atomic structures of amyloid cross-beta spines reveal varied steric zippers. *Nature*. 2007;447(7143):453-7.
309. Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, Sharma AM, Mirbaha H, Li A, et al. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. *Neuron*. 2014;82(6):1271-88.
310. Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*. 2017;547(7662):185-90.
311. Chen D, Drombosky KW, Hou Z, Sari L, Kashmer OM, Ryder BD, et al. Tau local structure shields an amyloid-forming motif and controls aggregation propensity. *Nat Commun*. 2019;10(1):2493.
312. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(7):425-8.
313. Van Dam F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):425-30.
314. Herrmann W, Knapp JP. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases. *Clin Lab*. 2002;48(9-10):471-81.
315. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
316. de Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complications*. 2005;19(1):42-6.
317. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 1995;24(4):704-9.
318. Koutoubi S, Huffman FG. Serum total homocysteine levels, folate, and B-vitamins intake and coronary heart disease risk factors among tri-ethnic college students. *Ethn Dis*. 2004;14(1):64-72.
319. Cui R, Moriyama Y, Koike KA, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):412-8.
320. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443-53.
321. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B(12) deficiency and Alzheimer disease. *Neurology*. 2002;58(9):1395-9.
322. McCaddon A, Hudson P, Hill D, Barber J, Lloyd A, Davies G, et al. Alzheimer's disease and total plasma aminothiols. *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):254-60.
323. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003;26(3):137-46.
324. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277(10):813-7.
325. Parle-McDermott A, Pangilinan F, O'Brien KK, Mills JL, Magee AM, Troendle J, et al. A common variant in MTHFD1L is associated with neural tube defects and mRNA splicing efficiency. *Hum Mutat*. 2009;30(12):1650-6.
326. Momb J, Lewandowski JP, Bryant JD, Fitch R, Surman DR, Vokes SA, et al. Deletion of Mthfd1l causes embryonic lethality and neural tube and craniofacial defects in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(2):549-54.

327. Bryant JD, Sweeney SR, Sentandreu E, Shin M, Ipas H, Xhemalce B, et al. Deletion of the neural tube defect-associated gene *Mthfd1l* disrupts one-carbon and central energy metabolism in mouse embryos. *J Biol Chem*. 2018;293(16):5821-33.
328. Lee D, Xu IM, Chiu DK, Lai RK, Tse AP, Lan Li L, et al. Folate cycle enzyme MTHFD1L confers metabolic advantages in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1856-72.
329. Bidkhorji G, Benfeitas R, Klevstig M, Zhang C, Nielsen J, Uhlen M, et al. Metabolic network-based stratification of hepatocellular carcinoma reveals three distinct tumor subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(50):E11874-E83.
330. Yang YS, Yuan Y, Hu WP, Shang QX, Chen LQ. The role of mitochondrial folate enzyme MTHFD1L in esophageal squamous cell carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(5):533-40.
331. Lee D, Wong CC. The folate cycle is a new metabolic weakness of cancer. *Mol Cell Oncol*. 2017;4(6):e1327004.
332. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921-3.
333. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1977-81.
334. Hyman BT, Gomez-Isla T, Rebeck GW, Briggs M, Chung H, West HL, et al. Epidemiological, clinical, and neuropathological study of apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;802:1-5.
335. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. 1997;48(1):139-47.
336. Tang MX, Stern Y, Marder K, Bell K, Gurland B, Lantigua R, et al. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA*. 1998;279(10):751-5.
337. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. 2001;285(6):739-47.
338. Graff-Radford NR, Green RC, Go RC, Hutton ML, Edeki T, Bachman D, et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Arch Neurol*. 2002;59(4):594-600.
339. Hendrie HC, Murrell J, Baiyewu O, Lane KA, Purnell C, Ogunniyi A, et al. APOE epsilon4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(6):977-85.
340. Beranek M, Friedecky B, Palicka V. [Heterogeneity of the frequency of the apolipoprotein E-epsilon 4 allele in the European population]. *Cas Lek Cesk*. 1999;138(16):500-3.
341. Zheng L, Duan J, Duan X, Zhou W, Chen C, Li Y, et al. Association of Apolipoprotein E (ApoE) Polymorphism with Alzheimer's Disease in Chinese Population. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(8):912-7.
342. Lu RC, Wang H, Tan MS, Yu JT, Tan L. TMEM106B and APOE polymorphisms interact to confer risk for late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(3):283-7.
343. Wang S, Guan L, Luo D, Liu J, Lin H, Li X, et al. Gene- Gene Interaction between PPARG and APOE Gene on Late-Onset Alzheimer's Disease: A Case- Control Study in Chinese Han Population. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):397-403.

344. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:4383.
345. Molero AE, Pino-Ramirez G, Maestre GE. Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study. *Neurosci Lett.* 2001;307(1):5-8.
346. Arraiz N, Bermudez V, Prieto C, Sanchez MP, Escalona C, Sanz E, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and hypercholesterolemic phenotype in Maracaibo, Zulia state, Venezuela. *Am J Ther.* 2010;17(3):330-6.
347. Fuzikawa AK, Peixoto SV, Taufer M, Moriguchi EH, Lima-Costa MF. Apolipoprotein E polymorphism distribution in an elderly Brazilian population: the Bambui Health and Aging Study. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(11):1429-34.
348. Teruel BM, Rodriguez JJ, McKeigue P, Mesa TT, Fuentes E, Cepero AA, et al. Interactions between genetic admixture, ethnic identity, APOE genotype and dementia prevalence in an admixed Cuban sample; a cross-sectional population survey and nested case-control study. *BMC Med Genet.* 2011;12:43.
349. Jacquier M, Arango D, Villareal E, Torres O, Serrano ML, Cruts M, et al. APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(1):11-7.
350. Arboleda GH, Yunis JJ, Pardo R, Gomez CM, Hedmont D, Arango G, et al. Apolipoprotein E genotyping in a sample of Colombian patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2001;305(2):135-8.
351. 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. *Hum Hered.* 2001;52(1):14-33.
352. Forero DA, Pinzon J, Arboleda GH, Yunis JJ, Alvarez C, Catano N, et al. Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein e genes and human longevity in Colombia. *Arch Med Res.* 2006;37(7):890-4.
353. Callas N, Poveda E, Baracaldo C, Hernandez P, Castillo C, Guerra M. [Genetic polymorphism of the E apolipoprotein in school age children: comparison with levels of plasma lipids and apolipoproteins]. *Biomedica.* 2007;27(4):526-36.
354. Landazuri P, Loango N, Gallego ML, Restrepo B. [Gender, age and plasma lipids differences associated with apolipoprotein E polymorphism in school children]. *Biomedica.* 2009;29(3):382-91.
355. Arango Viana JC VA, Páez AL, Montoya Gómez N, Palacio C, Arbeláez MP, Bedoya Berrío G, García Valencia J. Prevalencia de variantes en el gen de la apolipoproteína E (APOE) en adultos de la población general del área urbana de Medellín (Antioquia). *Rev Colomb Psiquiatr* 2014;43:80–6.
356. Velez-Pardo C, Rojas W, Jimenez-Del-Rio M, Bedoya G. Distribution of APOE polymorphism in the "Paisa" population from northwest Colombia (Antioquia). *Ann Hum Biol.* 2015;42(2):195-8.
357. Reilly SL, Ferrell RE, Kottke BA, Kamboh MI, Sing CF. The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, MN. I. Pleiotropic effects on means and variances. *Am J Hum Genet.* 1991;49(6):1155-66.
358. Reilly SL, Ferrell RE, Kottke BA, Sing CF. The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of plasma lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, Minnesota. II. Regression relationships with concomitants. *Am J Hum Genet.* 1992;51(6):1311-24.
359. Reilly SL, Ferrell RE, Sing CF. The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of plasma lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, MN. III. Correlations and covariances. *Am J Hum Genet.* 1994;55(5):1001-18.

360. Rasmussen KL. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype and risk of dementia and ischemic heart disease: A review. *Atherosclerosis*. 2016;255:145-55.
361. Mahley RW, Rall SC, Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-37.
362. Visser ME, Dallinga-Thie GM, Pinto-Sietsma SJ, Defesche JC, Stroes ES, van der Valk PR. APOE1 mutation in a patient with type III hyperlipoproteinaemia: detailed genetic analysis required. *Neth J Med*. 2012;70(6):278-80.
363. Giau VV, Bagyinszky E, An SS, Kim SY. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1723-37.
364. Munoz SS, Garner B, Ooi L. Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochem Res*. 2019;44(6):1297-305.
365. Vassar R. Seeds of Destruction: New Mechanistic Insights into the Role of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2017;96(5):953-5.
366. Liu CC, Zhao N, Fu Y, Wang N, Linares C, Tsai CW, et al. ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology. *Neuron*. 2017;96(5):1024-32 e3.
367. Wolfe CM, Fitz NF, Nam KN, Lefterov I, Koldamova R. The Role of APOE and TREM2 in Alzheimer's Disease-Current Understanding and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1).
368. Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaszar A, et al. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet*. 1991;86(6):607-14.
369. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1111-25.
370. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):996-1001.
371. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2219-26.
372. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*. 2014;12:206.
373. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017;37(5):510-37.
374. Broce IJ, Tan CH, Fan CC, Jansen I, Savage JE, Witoelar A, et al. Dissecting the genetic relationship between cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2019;137(2):209-26.
375. Carter CJ. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. *Neurochem Int*. 2007;50(1):12-38.
376. Wu X, Gu J, Grossman HB, Amos CI, Etzel C, Huang M, et al. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):464-79.
377. Louwersheimer E, Cohn-Hokke PE, Pijnenburg YA, Weiss MM, Siermans EA, Rozemuller AJ, et al. Rare Genetic Variant in SORL1 May Increase Penetrance of Alzheimer's Disease in a Family with Several Generations of APOE-varepsilon4 Homozygosity. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):63-74.
378. Campion D, Charbonnier C, Nicolas G. SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathol*. 2019.
379. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368(2):117-27.

380. Korvatska O, Leverenz JB, Jayadev S, McMillan P, Kurtz I, Guo X, et al. R47H Variant of TREM2 Associated With Alzheimer Disease in a Large Late-Onset Family: Clinical, Genetic, and Neuropathological Study. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):920-7.
381. Lill CM, Rengmark A, Pihlstrom L, Fogh I, Shatunov A, Sleiman PM, et al. The role of TREM2 R47H as a risk factor for Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(12):1407-16.
382. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, Lynch T, Finger E, Seeley WW, et al. TREM2 in neurodegeneration: evidence for association of the p.R47H variant with frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2013;8:19.
383. Zhou SL, Tan CC, Hou XH, Cao XP, Tan L, Yu JT. TREM2 Variants and Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(3):1171-84.
384. Pottier C, Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Richard AC, Rollin-Sillaire A, et al. TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(1):45-9.
385. Benitez BA, Cooper B, Pastor P, Jin SC, Lorenzo E, Cervantes S, et al. TREM2 is associated with the risk of Alzheimer's disease in Spanish population. *Neurobiol Aging.* 2013;34(6):1711 e15-7.
386. Cuyvers E, Bettens K, Philtjens S, Van Langenhove T, Gijselincx I, van der Zee J, et al. Investigating the role of rare heterozygous TREM2 variants in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* 2014;35(3):726 e11-9.
387. Finelli D, Rollinson S, Harris J, Jones M, Richardson A, Gerhard A, et al. TREM2 analysis and increased risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):546 e9-13.
388. Ma J, Zhou Y, Xu J, Liu X, Wang Y, Deng Y, et al. Association study of TREM2 polymorphism rs75932628 with late-onset Alzheimer's disease in Chinese Han population. *Neurol Res.* 2014;36(10):894-6.
389. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, et al. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(4):1031-8.
390. Mehrjoo Z, Najmabadi A, Abedini SS, Mohseni M, Kamali K, Najmabadi H, et al. Association Study of the TREM2 Gene and Identification of a Novel Variant in Exon 2 in Iranian Patients with Late-Onset Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract.* 2015;24(4):351-4.
391. Jin SC, Carrasquillo MM, Benitez BA, Skorupa T, Carrell D, Patel D, et al. TREM2 is associated with increased risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Mol Neurodegener.* 2015;10:19.
392. Giraldo M, Lopera F, Siniard AL, Corneveaux JJ, Schrauwen I, Carvajal J, et al. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(8):2077 e11-8.
393. Arboleda-Bustos CE, Ortega-Rojas J, Mahecha MF, Arboleda G, Vasquez R, Pardo R, et al. The p.R47H Variant of TREM2 Gene is Associated With Late-onset Alzheimer Disease in Colombian Population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(4):305-8.
394. Wang Y, Cella M, Mallinson K, Ulrich JD, Young KL, Robinette ML, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell.* 2015;160(6):1061-71.
395. Hsieh CL, Koike M, Spusta SC, Niemi EC, Yenari M, Nakamura MC, et al. A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia. *J Neurochem.* 2009;109(4):1144-56.
396. Atagi Y, Liu CC, Painter MM, Chen XF, Verbeeck C, Zheng H, et al. Apolipoprotein E Is a Ligand for Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2). *J Biol Chem.* 2015;290(43):26043-50.

397. Bailey CC, DeVaux LB, Farzan M. The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 Binds Apolipoprotein E. *J Biol Chem*. 2015;290(43):26033-42.
398. Yeh FL, Wang Y, Tom I, Gonzalez LC, Sheng M. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. *Neuron*. 2016;91(2):328-40.
399. Daws MR, Sullam PM, Niemi EC, Chen TT, Tchao NK, Seaman WE. Pattern recognition by TREM-2: binding of anionic ligands. *J Immunol*. 2003;171(2):594-9.
400. Zhao Y, Wu X, Li X, Jiang LL, Gui X, Liu Y, et al. TREM2 Is a Receptor for beta-Amyloid that Mediates Microglial Function. *Neuron*. 2018;97(5):1023-31 e7.
401. Kober DL, Alexander-Brett JM, Karch CM, Cruchaga C, Colonna M, Holtzman MJ, et al. Neurodegenerative disease mutations in TREM2 reveal a functional surface and distinct loss-of-function mechanisms. *Elife*. 2016;5.
402. Yuan P, Condello C, Keene CD, Wang Y, Bird TD, Paul SM, et al. TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy. *Neuron*. 2016;92(1):252-64.
403. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med*. 2016;213(5):667-75.
404. Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, Holtzman DM. Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2017;94(2):237-48.
405. Jay TR, Miller CM, Cheng PJ, Graham LC, Bemiller S, Broihier ML, et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med*. 2015;212(3):287-95.
406. Li H, Wetten S, Li L, St Jean PL, Upmanyu R, Surh L, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(1):45-53.
407. Blomqvist ME, Reynolds C, Katzov H, Feuk L, Andreassen N, Bogdanovic N, et al. Towards compendia of negative genetic association studies: an example for Alzheimer disease. *Hum Genet*. 2006;119(1-2):29-37.
408. Morgan AR, Turic D, Jehu L, Hamilton G, Hollingworth P, Moskva V, et al. Association studies of 23 positional/functional candidate genes on chromosome 10 in late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(6):762-70.
409. Morgan AR, Hamilton G, Turic D, Jehu L, Harold D, Abraham R, et al. Association analysis of 528 intra-genic SNPs in a region of chromosome 10 linked to late onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(6):727-31.
410. Abdullah S, Hawkins C, Wilson G, Yoon G, Mertens L, Carter MT, et al. Noncompaction cardiomyopathy in an infant with Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(11):3082-6.
411. Martinez HR, Craigen WJ, Ummat M, Adesina AM, Lotze TE, Jefferies JL. Novel cardiovascular findings in association with a POMT2 mutation: three siblings with alpha-dystroglycanopathy. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(4):486-91.
412. Manzini MC, Tambunan DE, Hill RS, Yu TW, Maynard TM, Heinzen EL, et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify GTDC2 mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):541-7.
413. Szymanski M, Wang R, Fallin MD, Bassett SS, Avramopoulos D. Neuroglobin and Alzheimer's dementia: genetic association and gene expression changes. *Neurobiol Aging*. 2010;31(11):1835-42.

414. Rosenthal SL, Wang X, Demirci FY, Barmada MM, Ganguli M, Lopez OL, et al. Beta-amyloid toxicity modifier genes and the risk of Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2012;1(2):191-8.
415. Kowalska A, Danker-Hopfe H, Wender M, Florczak J, Walter H. Association between the PI*M3 allele of alpha 1-antitrypsin and Alzheimer's disease? A preliminary report. *Hum Genet.* 1996;98(6):744-6.
416. Mishra A, Ferrari R, Heutink P, Hardy J, Pijnenburg Y, Posthuma D, et al. Gene-based association studies report genetic links for clinical subtypes of frontotemporal dementia. *Brain.* 2017;140(5):1437-46.
417. Halbgebauer S, Nagl M, Klafki H, Haussmann U, Steinacker P, Oeckl P, et al. Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data. *Sci Rep.* 2016;6:26145.
418. Malik R, Dau T, Gonik M, Sivakumar A, Deredge DJ, Edeleva EV, et al. Common coding variant in SERPINA1 increases the risk for large artery stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(14):3613-8.
419. Gollin PA, Kalaria RN, Eikelenboom P, Rozemuller A, Perry G. Alpha 1-antitrypsin and alpha 1-antichymotrypsin are in the lesions of Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 1992;3(2):201-3.
420. Connor JR, Snyder BS, Beard JL, Fine RE, Mufson EJ. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 1992;31(2):327-35.
421. Coon KD, Siegel AM, Yee SJ, Dunckley TL, Mueller C, Nagra RM, et al. Preliminary demonstration of an allelic association of the IREB2 gene with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3):225-33.
422. Bodovitz S, Falduto MT, Frail DE, Klein WL. Iron levels modulate alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Neurochem.* 1995;64(1):307-15.
423. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, Eder PS, Huang X, Gunshin H, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem.* 2002;277(47):45518-28.
424. Ong WY, Halliwell B. Iron, atherosclerosis, and neurodegeneration: a key role for cholesterol in promoting iron-dependent oxidative damage? *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:51-64.
425. Moir RD, Atwood CS, Romano DM, Laurans MH, Huang X, Bush AI, et al. Differential effects of apolipoprotein E isoforms on metal-induced aggregation of A beta using physiological concentrations. *Biochemistry.* 1999;38(14):4595-603.
426. Koronyo-Hamaoui M, Shah K, Koronyo Y, Bernstein E, Giani JF, Janjulia T, et al. ACE overexpression in myelomonocytic cells: effect on a mouse model of Alzheimer's disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7):444.
427. Bernstein KE, Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J, Pelissier L, Lopes DH, et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1000-12.
428. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37644-50.
429. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (A β (1-42)) to A β (1-40), and its inhibition enhances brain A β deposition. *J Neurosci.* 2007;27(32):8628-35.
430. Sun X, Becker M, Pankow K, Krause E, Ringling M, Beyermann M, et al. Catabolic attacks of membrane-bound angiotensin-converting enzyme on the N-terminal part of species-specific amyloid-beta peptides. *Eur J Pharmacol.* 2008;588(1):18-25.
431. Zhang YY, Fan YC, Wang M, Wang D, Li XH. Atorvastatin attenuates the production of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the hippocampus of an amyloid beta1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2013;8:103-10.

432. Das P, Golde T. Dysfunction of TGF-beta signaling in Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* 2006;116(11):2855-7.
433. de Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PHF. Pharmacogenetics of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Alzheimer's Disease Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(4):386-98.
434. de Oliveira FF, Bertolucci PH, Chen ES, Smith MC. Brain-penetrating angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive change in patients with dementia due to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S321-4.
435. Rygiel K. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors impact cognitive decline in early stages of Alzheimer's disease? An overview of research evidence in the elderly patient population. *J Postgrad Med.* 2016;62(4):242-8.
436. Alvarez R, Alvarez V, Lahoz CH, Martinez C, Pena J, Sanchez JM, et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(6):733-6.
437. Edwards TL, Pericak-Vance M, Gilbert JR, Haines JL, Martin ER, Ritchie MD. An association analysis of Alzheimer disease candidate genes detects an ancestral risk haplotype clade in ACE and putative multilocus association between ACE, A2M, and LRRTM3. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(5):721-35.
438. Helbecque N, Codron V, Cottel D, Amouyel P. An age effect on the association of common variants of ACE with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2009;461(2):181-4.
439. Kehoe PG, Russ C, McIlroy S, Williams H, Holmans P, Holmes C, et al. Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1999;21(1):71-2.
440. Kehoe PG, Katzov H, Feuk L, Bennet AM, Johansson B, Wiman B, et al. Haplotypes extending across ACE are associated with Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2003;12(8):859-67.
441. Narain Y, Yip A, Murphy T, Brayne C, Easton D, Evans JG, et al. The ACE gene and Alzheimer's disease susceptibility. *J Med Genet.* 2000;37(9):695-7.
442. Cheng CY, Hong CJ, Liu HC, Liu TY, Tsai SJ. Study of the association between Alzheimer's disease and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism using DNA from lymphocytes. *Eur Neurol.* 2002;47(1):26-9.
443. Zhang JW, Li XQ, Zhang ZX, Chen D, Zhao HL, Wu YN, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and Alzheimer's disease in a Chinese population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(1):52-6.
444. Wang B, Jin F, Yang Z, Lu Z, Kan R, Li S, et al. The insertion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with the APOE epsilon 4 allele increases the risk of late-onset Alzheimer disease. *J Mol Neurosci.* 2006;30(3):267-71.
445. Ning M, Yang Y, Zhang Z, Chen Z, Zhao T, Zhang D, et al. Amyloid-beta-related genes SORL1 and ACE are genetically associated with risk for late-onset Alzheimer disease in the Chinese population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(4):390-6.
446. Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron.* 2007;54(5):713-20.
447. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41(10):1088-93.
448. Antunez C, Boada M, Lopez-Arrieta J, Ramirez-Lorca R, Hernandez I, Marin J, et al. GOLPH2 gene markers are not associated with Alzheimer's disease in a sample of the Spanish population. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(4):751-4.

449. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, Strickland DK. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev.* 2008;88(3):887-918.
450. Jaeger S, Pietrzik CU. Functional role of lipoprotein receptors in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(1):15-25.
451. Zlokovic BV, Deane R, Sagare AP, Bell RD, Winkler EA. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid beta-peptide elimination from the brain. *J Neurochem.* 2010;115(5):1077-89.
452. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(5):333-44.
453. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC, et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1998;19(4):357-60.
454. Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A. The mammalian low-density lipoprotein receptor family. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:141-72.
455. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, et al. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. *Neuron.* 2004;43(3):333-44.
456. Sagare A, Deane R, Bell RD, Johnson B, Hamm K, Pendu R, et al. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. *Nat Med.* 2007;13(9):1029-31.
457. Hollenbach E, Ackermann S, Hyman BT, Rebeck GW. Confirmation of an association between a polymorphism in exon 3 of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;50(6):1905-7.
458. Kang DE, Saitoh T, Chen X, Xia Y, Masliah E, Hansen LA, et al. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997;49(1):56-61.
459. Lambert JC, Wavrant-De Vrieze F, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. Association at LRP gene locus with sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Lancet.* 1998;351(9118):1787-8.
460. Lambert JC, Chartier-Harlin MC, Cottel D, Richard F, Neuman E, Guez D, et al. Is the LDL receptor-related protein involved in Alzheimer's disease? *Neurogenetics.* 1999;2(2):109-13.
461. Kolsch H, Ptok U, Mohamed I, Schmitz S, Rao ML, Maier W, et al. Association of the C766T polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;121B(1):128-30.
462. Baum L, Chen L, Ng HK, Chan YS, Mak YT, Woo J, et al. Low density lipoprotein receptor related protein gene exon 3 polymorphism association with Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett.* 1998;247(1):33-6.
463. Bi S, Zhang Y, Wu J, Wang D, Zhao Q. Association between low-density lipoprotein receptor-related protein gene, butyrylcholinesterase gene and Alzheimer's disease in Chinese. *Chin Med Sci J.* 2001;16(2):71-5.
464. Bian L, Yang JD, Guo TW, Duan Y, Qin W, Sun Y, et al. Association study of the A2M and LRP1 Genes with Alzheimer disease in the Han Chinese. *Biol Psychiatry.* 2005;58(9):731-7.
465. Zhou YT, Zhang ZX, Chan P, He XM, Tang MN, Wu CB, et al. Genetic association between low-density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2008;444(1):109-11.
466. Perry RT, Collins JS, Harrell LE, Acton RT, Go RC. Investigation of association of 13 polymorphisms in eight genes in southeastern African American Alzheimer disease patients as compared to age-matched controls. *Am J Med Genet.* 2001;105(4):332-42.

467. Bahia VS, Kok F, Marie SN, Shinjo SO, Caramelli P, Nitrini R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):61-5.
468. Forero DA, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H. Association study of polymorphisms in LRP1, tau and 5-HTT genes and Alzheimer's disease in a sample of Colombian patients. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(9):1253-62.
469. Van Gool B, Storck SE, Reekmans SM, Lechat B, Gordts P, Pradier L, et al. LRP1 Has a Predominant Role in Production over Clearance of Aβeta in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019.
470. Shinohara M, Tachibana M, Kanekiyo T, Bu G. Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies. *J Lipid Res*. 2017;58(7):1267-81.
471. Glyys KH, Fein JA, Tan AM, Cole GM. Apolipoprotein E enhances uptake of soluble but not aggregated amyloid-beta protein into synaptic terminals. *J Neurochem*. 2003;84(6):1442-51.
472. Koistinaho M, Lin S, Wu X, Esterman M, Koger D, Hanson J, et al. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nat Med*. 2004;10(7):719-26.
473. Kanekiyo T, Liu CC, Shinohara M, Li J, Bu G. LRP1 in brain vascular smooth muscle cells mediates local clearance of Alzheimer's amyloid-beta. *J Neurosci*. 2012;32(46):16458-65.
474. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2008;18(2):253-66.
475. Liu Q, Zhang J, Tran H, Verbeek MM, Reiss K, Estus S, et al. LRP1 shedding in human brain: roles of ADAM10 and ADAM17. *Mol Neurodegener*. 2009;4:17.
476. Raza H. Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS J*. 2011;278(22):4243-51.
477. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:316523.
478. Ansari MA, Scheff SW. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(2):155-67.
479. Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):625-30.
480. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab*. 2012;60 Suppl 3:27-36.
481. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;51(6):1562-6.
482. Li YJ, Oliveira SA, Xu P, Martin ER, Stenger JE, Scherzer CR, et al. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease. *Hum Mol Genet*. 2003;12(24):3259-67.
483. Li YJ, Scott WK, Zhang L, Lin PI, Oliveira SA, Skelly T, et al. Revealing the role of glutathione S-transferase omega in age-at-onset of Alzheimer and Parkinson diseases. *Neurobiol Aging*. 2006;27(8):1087-93.
484. Capurso C, Panza F, Seripa D, Frisardi V, Imbimbo BP, Verdile G, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 gene and increased risk of sporadic Alzheimer disease. *Rejuvenation Res*. 2010;13(6):645-52.
485. Allen M, Zou F, Chai HS, Younkin CS, Miles R, Nair AA, et al. Glutathione S-transferase omega genes in Alzheimer and Parkinson disease risk, age-at-diagnosis and brain gene expression: an association study with mechanistic implications. *Mol Neurodegener*. 2012;7:13.

486. Wang T. Glutathione S-transferases variants as risk factors in Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2015;36(10):1785-92.
487. Umlauf E, Rappold E, Schiller B, Fuchs P, Rainer M, Wolf B, et al. Careful neuropsychological testing reveals a novel genetic marker, GSTO1**C*, linked to the pre-stage of Alzheimer's disease. *Oncotarget*. 2016;7(26):39108-17.
488. van de Giessen E, Fogh I, Gopinath S, Smith B, Hu X, Powell J, et al. Association study on glutathione S-transferase omega 1 and 2 and familial ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9(2):81-4.
489. Sassi C, Guerreiro R, Gibbs R, Ding J, Lupton MK, Troakes C, et al. Investigating the role of rare coding variability in Mendelian dementia genes (APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT, and PRNP) in late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(12):2881 e1- e6.
490. Sala Frigerio C, Lau P, Troakes C, Deramecourt V, Gele P, Van Loo P, et al. On the identification of low allele frequency mosaic mutations in the brains of Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1265-76.
491. Li Y, Nowotny P, Holmans P, Smemo S, Kauwe JS, Hinrichs AL, et al. Association of late-onset Alzheimer's disease with genetic variation in multiple members of the GAPD gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15688-93.
492. Lee JH, Cheng R, Rogaeva E, Meng Y, Stern Y, Santana V, et al. Further examination of the candidate genes in chromosome 12p13 locus for late-onset Alzheimer disease. *Neurogenetics*. 2008;9(2):127-38.
493. Li Y, Chu LW, Li Z, Yik PY, Song YQ. A study on the association of the chromosome 12p13 locus with sporadic late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(6):508-12.
494. Li Y, Grupe A, Rowland C, Nowotny P, Kauwe JS, Smemo S, et al. DAPK1 variants are associated with Alzheimer's disease and allele-specific expression. *Hum Mol Genet*. 2006;15(17):2560-8.
495. Paz-y-Mino C, Carrera C, Lopez-Cortes A, Munoz MJ, Cumbal N, Castro B, et al. Genetic polymorphisms in apolipoprotein E and glutathione peroxidase 1 genes in the Ecuadorian population affected with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci*. 2010;340(5):373-7.
496. da Rocha TJ, Silva Alves M, Guisso CC, de Andrade FM, Camozzato A, de Oliveira AA, et al. Association of GPX1 and GPX4 polymorphisms with episodic memory and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2018;666:32-7.
497. Bertram L, Blacker D, Mullin K, Keeney D, Jones J, Basu S, et al. Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. *Science*. 2000;290(5500):2302-3.
498. Myers A, Holmans P, Marshall H, Kwon J, Meyer D, Ramic D, et al. Susceptibility locus for Alzheimer's disease on chromosome 10. *Science*. 2000;290(5500):2304-5.
499. Papassotiropoulos A, Wollmer MA, Tsolaki M, Brunner F, Molyva D, Lutjohann D, et al. A cluster of cholesterol-related genes confers susceptibility for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):940-7.
500. von Trotha KT, Heun R, Schmitz S, Lutjohann D, Maier W, Kolsch H. Influence of lysosomal acid lipase polymorphisms on chromosome 10 on the risk of Alzheimer's disease and cholesterol metabolism. *Neurosci Lett*. 2006;402(3):262-6.
501. Riemenschneider M, Mahmoodzadeh S, Eisele T, Klopp N, Schwarz S, Wagenpfeil S, et al. Association analysis of genes involved in cholesterol metabolism located within the linkage region on chromosome 10 and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25(10):1305-8.
502. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(4):1295-310.

503. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Tapia AL, DavisThomas S, Windham BG, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1406-15.
504. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-51.
505. Kolsch H, Heun R, Kerksiek A, Bergmann KV, Maier W, Lutjohann D. Altered levels of plasma 24S- and 27-hydroxycholesterol in demented patients. *Neurosci Lett*. 2004;368(3):303-8.
506. Bretillon L, Siden A, Wahlund LO, Lutjohann D, Minthon L, Crisby M, et al. Plasma levels of 24S-hydroxycholesterol in patients with neurological diseases. *Neurosci Lett*. 2000;293(2):87-90.
507. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(11):6460-4.
508. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5856-61.
509. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11304.
510. Schweiger C. [Statins and the risk of dementia]. *Ital Heart J Suppl*. 2001;2(3):318-9.
511. Rockwood K, Darvesh S. The risk of dementia in relation to statins and other lipid lowering agents. *Neurol Res*. 2003;25(6):601-4.
512. Lang T, Clifton J, Neher J, Safranek S. Clinical Inquiries. Do statins alter the risk or progression of dementia? *J Fam Pract*. 2018;67(9):578-9.
513. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-31.
514. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, Chen TY, Tang CH, Li DJ, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):5804.
515. Chang CF, Liou YS, Lin TK, Ma S, Hu YR, Chen HY, et al. High exposure to statins decrease the risk of new-onset dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16931.
516. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(6):436-44.
517. Statins associated with lower dementia risk control. *Harv Heart Lett*. 2001;12(1):6-7.
518. Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D. Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):913-32.
519. Kirschner KM, Braun JF, Jacobi CL, Rudigier LJ, Persson AB, Scholz H. Amine oxidase copper-containing 1 (AOC1) is a downstream target gene of the Wilms tumor protein, WT1, during kidney development. *J Biol Chem*. 2014;289(35):24452-62.
520. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, et al. Common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell*. 2013;26(4):133-6.

521. Luo S, Ren B, Zou G, Liu J, Chen W, Huang Y, et al. SPAG9/MKK3/p38 axis is a novel therapeutic target for liver cancer. *Oncol Rep.* 2019;41(4):2329-36.
522. Jagadish N, Fatima R, Sharma A, Devi S, Suri V, Kumar V, et al. Sperm associated antigen 9 (SPAG9) a promising therapeutic target of ovarian carcinoma. *Tumour Biol.* 2018;40(5):1010428318773652.
523. Ren B, Wei X, Zou G, He J, Xu G, Xu F, et al. Cancer testis antigen SPAG9 is a promising marker for the diagnosis and treatment of lung cancer. *Oncol Rep.* 2016;35(5):2599-605.
524. Nagy E, Maquat LE. A rule for termination-codon position within intron-containing genes: when nonsense affects RNA abundance. *Trends Biochem Sci.* 1998;23(6):198-9.
525. Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay in mammals. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt 9):1773-6.
526. Bashyam MD. Nonsense-mediated decay: linking a basic cellular process to human disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(4):299-303.
527. Takamiya K, Mao L, Haganir RL, Linden DJ. The glutamate receptor-interacting protein family of GluR2-binding proteins is required for long-term synaptic depression expression in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.* 2008;28(22):5752-5.
528. Hanley LJ, Henley JM. Differential roles of GRIP1a and GRIP1b in AMPA receptor trafficking. *Neurosci Lett.* 2010;485(3):167-72.
529. Mao L, Takamiya K, Thomas G, Lin DT, Haganir RL. GRIP1 and 2 regulate activity-dependent AMPA receptor recycling via exocyst complex interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(44):19038-43.
530. Noebels JL, Qiao X, Bronson RT, Spencer C, Davisson MT. Stargazer: a new neurological mutant on chromosome 15 in the mouse with prolonged cortical seizures. *Epilepsy Res.* 1990;7(2):129-35.
531. Trotman M, Barad Z, Guevremont D, Williams J, Leitch B. Changes in the GRIP 1&2 scaffolding proteins in the cerebellum of the ataxic stargazer mouse. *Brain Res.* 2014;1546:53-62.
532. Liu J, Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y. Polymorphic variants of SLCO1B1 in neonatal hyperbilirubinemia in China. *Ital J Pediatr.* 2013;39:49.
533. Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, Yang CY. Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):144.
534. Schutzman DL, Baudhuin LM, Gatien E, Ajayi S, Wong RJ. Effect of genetic variants of bilirubin metabolism on the degree of hyperbilirubinemia in African-American newborns. *J Perinatol.* 2017;37(4):432-5.
535. Rejeb I, Jilani H, Elaribi Y, Hizem S, Hila L, Zillahrtdt JL, et al. First case report of Cohen syndrome in the Tunisian population caused by VPS13B mutations. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):134.
536. Balikova I, Lehesjoki AE, de Ravel TJ, Thienpont B, Chandler KE, Clayton-Smith J, et al. Deletions in the VPS13B (COH1) gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30(9):E845-54.
537. Rafiq MA, Leblond CS, Saqib MA, Vincent AK, Ambalavanan A, Khan FS, et al. Novel VPS13B Mutations in Three Large Pakistani Cohen Syndrome Families Suggests a Baloch Variant with Autistic-Like Features. *BMC Med Genet.* 2015;16:41.
538. Ionita-Laza I, Capanu M, De Rubeis S, McCallum K, Buxbaum JD. Identification of rare causal variants in sequence-based studies: methods and applications to VPS13B, a gene involved in Cohen syndrome and autism. *PLoS Genet.* 2014;10(12):e1004729.
539. El Chehadeh S, Aral B, Gigot N, Thauvin-Robinet C, Donzel A, Delrue MA, et al. Search for the best indicators for the presence of a VPS13B gene mutation and confirmation of diagnostic criteria

- in a series of 34 patients genotyped for suspected Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(8):549-53.
540. Megarbane A, Slim R, Nurnberg G, Ebermann I, Nurnberg P, Bolz HJ. A novel VPS13B mutation in two brothers with Cohen syndrome, cutis verticis gyrata and sensorineural deafness. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(8):1076-9.
541. Enomoto Y, Tsurusaki Y, Yokoi T, Abe-Hatano C, Ida K, Naruto T, et al. CNV analysis using whole exome sequencing identified biallelic CNVs of VPS13B in siblings with intellectual disability. *Eur J Med Genet.* 2018.
542. Cohen MM, Jr., Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr.* 1973;83(2):280-4.
543. Carey JC, Hall BD. Confirmation of the Cohen syndrome. *J Pediatr.* 1978;93(2):239-44.
544. Norio R, Raitta C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. *Clin Genet.* 1984;25(1):1-14.
545. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus.* 2018;10(9):e3330.
546. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):122-7.
547. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, et al. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2006;43(5):e22.
548. Seifert W, Holder-Espinasse M, Kuhnisch J, Kahrizi K, Tzschach A, Garshasbi M, et al. Expanded mutational spectrum in Cohen syndrome, tissue expression, and transcript variants of COH1. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E404-20.
549. Yang C, Hou M, Li Y, Sun D, Guo Y, Liu P, et al. Gene analysis: A rare gene disease of intellectual deficiency-Cohen syndrome. *Int J Dev Neurosci.* 2018;68:83-8.
550. Sawyer SL, Schwartzentruber J, Beaulieu CL, Dymont D, Smith A, Warman Chardon J, et al. Exome sequencing as a diagnostic tool for pediatric-onset ataxia. *Hum Mutat.* 2014;35(1):45-9.
551. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med.* 2015;17(7):578-86.
552. Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, et al. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics.* 2013;14(3-4):225-32.
553. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312(18):1880-7.
554. Gigli M, Begay RL, Morea G, Graw SL, Sinagra G, Taylor MR, et al. A Review of the Giant Protein Titin in Clinical Molecular Diagnostics of Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:21.
555. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(7):619-28.
556. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, Feinberg MS, Afek A, Polak-Charcon S, et al. Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;171(1):24-30.
557. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Udd B, Hackman P. Increasing Role of Titin Mutations in Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(3):293-308.

558. Harris E, Topf A, Vihola A, Evila A, Barresi R, Hudson J, et al. A 'second truncation' in TTN causes early onset recessive muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(11):1009-17.
559. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet*. 2002;71(3):492-500.
560. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, Ueda K, Hohda S, Inagaki N, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2192-201.
561. Francis A, Sunitha B, Vinodh K, Polavarapu K, Katkam SK, Modi S, et al. Novel TCAP mutation c.32C>A causing limb girdle muscular dystrophy 2G. *PLoS One*. 2014;9(7):e102763.
562. Negrao L, Matos A, Geraldo A, Rebelo O. Limb-girdle muscular dystrophy in a Portuguese patient caused by a mutation in the telethonin gene. *Acta Myol*. 2010;29(1):21-4.
563. Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Ozdemir TR, Kaya Ozer O, Kutbay YB, Erdogan KM, et al. Impact of next-generation sequencing panels in the evaluation of limb-girdle muscular dystrophies. *Ann Hum Genet*. 2019.
564. Siegle I, Fritz P, Eckhardt K, Zanger UM, Eichelbaum M. Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain. *Pharmacogenetics*. 2001;11(3):237-45.
565. Miksys S, Rao Y, Hoffmann E, Mash DC, Tyndale RF. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *J Neurochem*. 2002;82(6):1376-87.
566. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723.
567. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(12):761-804.
568. Riedl AG, Watts PM, Jenner P, Marsden CD. P450 enzymes and Parkinson's disease: the story so far. *Mov Disord*. 1998;13(2):212-20.
569. Bon MA, Jansen Steur EN, de Vos RA, Vermes I. Neurogenetic correlates of Parkinson's disease: apolipoprotein-E and cytochrome P450 2D6 genetic polymorphism. *Neurosci Lett*. 1999;266(2):149-51.
570. Persad AS, Stedeford T, Tanaka S, Chen L, Banasik M. Parkinson's disease and CYP2D6 polymorphism in Asian populations: A meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):357-61.
571. Singh M, Khanna VK, Shukla R, Parmar D. Association of polymorphism in cytochrome P450 2D6 and N-acetyltransferase-2 with Parkinson's disease. *Dis Markers*. 2010;28(2):87-93.
572. Ur Rasheed MS, Mishra AK, Singh MP. Cytochrome P450 2D6 and Parkinson's Disease: Polymorphism, Metabolic Role, Risk and Protection. *Neurochem Res*. 2017;42(12):3353-61.
573. Lu Y, Peng Q, Zeng Z, Wang J, Deng Y, Xie L, et al. CYP2D6 phenotypes and Parkinson's disease risk: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):161-8.
574. Lu Y, Mo C, Zeng Z, Chen S, Xie Y, Peng Q, et al. CYP2D6*4 allele polymorphism increases the risk of Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e84413.
575. Elbaz A, Levecque C, Clavel J, Vidal JS, Richard F, Amouyel P, et al. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;55(3):430-4.
576. Wang X, Li J, Dong G, Yue J. The endogenous substrates of brain CYP2D. *Eur J Pharmacol*. 2014;724:211-8.
577. Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, Tejada R, Ledesma MC, Orti-Pareja M, Gasalla T, et al. CYP2D6 polymorphism is not associated with essential tremor. *Eur Neurol*. 1997;38(2):99-104.

578. Tan SLCE-K. Targeting LRRK2 in Parkinson's disease: an update on recent developments. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017; 21(1):601-10.
579. Rubio JP, Topp S, Warren L, St Jean PL, Wegmann D, Kessner D, et al. Deep sequencing of the LRRK2 gene in 14,002 individuals reveals evidence of purifying selection and independent origin of the p.Arg1628Pro mutation in Europe. *Hum Mutat*. 2012;33(7):1087-98.
580. Mata IF, Kachergus JM, Taylor JP, Lincoln S, Aasly J, Lynch T, et al. Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease. *Neurogenetics*. 2005;6(4):171-7.
581. Trinh J, Farrer M, Ross OA, Guella I. LRRK2-Related Parkinson Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
582. Ng ASL, Ng EYL, Tan YJ, Prakash KM, Au WL, Tan LCS, et al. Case-control analysis of LRRK2 protective variants in Essential Tremor. *Sci Rep*. 2018;8(1):5346.
583. Clarimon J, Pagonabarraga J, Paisan-Ruiz C, Campolongo A, Pascual-Sedano B, Marti-Masso JF, et al. Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening. *Mov Disord*. 2008;23(4):518-23.
584. Haugarvoll K, Uitti RJ, Farrer MJ, Wszolek ZK. LRRK2 gene and tremor-dominant parkinsonism. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1346-7.
585. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(4):388-93.
586. Aasly JO, Toft M, Fernandez-Mata I, Kachergus J, Hulihan M, White LR, et al. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Ann Neurol*. 2005;57(5):762-5.
587. Anfossi M, Colao R, Gallo M, Bernardi L, Conidi ME, Frangipane F, et al. Identification of three novel LRRK2 mutations associated with Parkinson's disease in a Calabrian population. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(2):351-7.
588. da Silva CP, de MAG, Cabello Acero PH, Campos MJ, Pereira JS, de ARSR, et al. Clinical profiles associated with LRRK2 and GBA mutations in Brazilians with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;381:160-4.
589. De Rosa A, De Michele G, Guacci A, Carbone R, Lieto M, Peluso S, et al. Genetic screening for the LRRK2 R1441C and G2019S mutations in Parkinsonian patients from Campania. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(1):123-8.
590. Deng H, Le W, Huang M, Xie W, Pan T, Jankovic J. Genetic analysis of LRRK2 P755L variant in Caucasian patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007;419(2):104-7.
591. Gaig C, Ezquerra M, Marti MJ, Munoz E, Valldeoriola F, Tolosa E. LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. *Arch Neurol*. 2006;63(3):377-82.
592. Huang Y, Halliday GM, Vandebona H, Mellick GD, Mastaglia F, Stevens J, et al. Prevalence and clinical features of common LRRK2 mutations in Australians with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(7):982-9.
593. Hulihan MM, Ishihara-Paul L, Kachergus J, Warren L, Amouri R, Elango R, et al. LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):591-4.
594. Pchelina SN, Yakimovskii AF, Emelyanov AK, Ivanova ON, Schwarzman AL, Singleton AB. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):692-6.

595. Tian JY, Guo JF, Wang L, Sun QY, Yao LY, Luo LZ, et al. Mutation analysis of LRRK2, SCNA, UCHL1, HtrA2 and GIGYF2 genes in Chinese patients with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2012;516(2):207-11.
596. Wang L, Guo JF, Nie LL, Xu Q, Zuo X, Sun QY, et al. A novel LRRK2 mutation in a mainland Chinese patient with familial Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010;468(3):198-201.
597. Chen H, Yuan L, Song Z, Deng X, Yang Z, Gong L, et al. Genetic Analysis of LRRK1 and LRRK2 Variants in Essential Tremor Patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(6):398-402.
598. Deng H, Le W, Davidson AL, Xie W, Jankovic J. The LRRK2 I2012T, G2019S and I2020T mutations are not common in patients with essential tremor. *Neurosci Lett*. 2006;407(2):97-100.
599. Tan EK, Lee J, Lim HQ, Yuen Y, Zhao Y. Essential tremor and the common LRRK2 G2385R variant. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(7):569-71.
600. Vitale C, Ciotti P, Gulli R, Bellone E, Scaglione C, Abbruzzese G, et al. Common mutations in the LRRK2 exon 41 are not responsible for essential tremor in Italian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):162-3.
601. Vilarino-Guell C, Rajput A, Milnerwood AJ, Shah B, Szu-Tu C, Trinh J, et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1794-801.
602. Gustavsson EK, Trinh J, Guella I, Vilarino-Guell C, Appel-Cresswell S, Stoessl AJ, et al. DNAJC13 genetic variants in parkinsonism. *Mov Disord*. 2015;30(2):273-8.
603. Ross JP, Dupre N, Dauvilliers Y, Strong S, Ambalavanan A, Spiegelman D, et al. Analysis of DNAJC13 mutations in French-Canadian/French cohort of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;45:212 e13- e17.
604. Gagliardi M, Annesi G, Procopio R, Morelli M, Iannello G, Bonapace G, et al. DNAJC13 mutation screening in patients with Parkinson's disease from South Italy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:134-7.
605. Lorenzo-Betancor O, Ogaki K, Soto-Ortolaza AI, Labbe C, Walton RL, Strongosky AJ, et al. DNAJC13 p.Asn855Ser mutation screening in Parkinson's disease and pathologically confirmed Lewy body disease patients. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1323-5.
606. Roosen DA, Blauwendraat C, Cookson MR, Lewis PA. DNAJC proteins and pathways to parkinsonism. *FEBS J*. 2019;286(16):3080-94.
607. Tseng MH, Huang SM, Lo FS, Huang JL, Cheng CJ, Lee HJ, et al. Functional Analysis of VDR Gene Mutation R343H in A Child with Vitamin D-Resistant Rickets with Alopecia. *Sci Rep*. 2017;7(1):15337.
608. Andary R, El-Hage-Sleiman AK, Farhat T, Sanjad S, Nemer G. Hereditary vitamin D-resistant rickets in Lebanese patients: the p.R391S and p.H397P variants have different phenotypes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(4):437-44.
609. Isojima T, Ishizawa M, Yoshimura K, Tamura M, Hirose S, Makishima M, et al. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR) caused by a VDR mutation: A novel mechanism of dominant inheritance. *Bone Rep*. 2015;2:68-73.
610. Macedo LC, Soardi FC, Ananias N, Belangero VM, Rigatto SZ, De-Mello MP, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(8):1244-51.
611. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, Tutunculer F, Ying GS, Yin LK, et al. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab*. 2014;111(1):33-40.
612. Lim LM, Zhao X, Chao MC, Chang JM, Chang WC, Kao HY, et al. Novel Vitamin D Receptor Mutations in Hereditary Vitamin D Resistant Rickets in Chinese. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138152.

613. Mazen I, Ismail S, Amr K, El Gammal M, Abdel-Hamid M. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia in four Egyptian families: report of three novel mutations in the vitamin D receptor gene. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):873-8.
614. Feldman D, P JM. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep.* 2014;3:510.
615. Zhou Y, Wang J, Malloy PJ, Dolezel Z, Feldman D. Compound heterozygous mutations in the vitamin D receptor in a patient with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):643-51.
616. Cockerill FJ, Hawa NS, Yousaf N, Hewison M, O'Riordan JL, Farrow SM. Mutations in the vitamin D receptor gene in three kindreds associated with hereditary vitamin D resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):3156-60.
617. Gezen-Ak D, Alaylioglu M, Genc G, Gunduz A, Candas E, Bilgic B, et al. GC and VDR SNPs and Vitamin D Levels in Parkinson's Disease: The Relevance to Clinical Features. *Neuromolecular Med.* 2017;19(1):24-40.
618. Gao Z, Fu HJ, Xue JJ, Wu ZX, Zhao LB. Genetic polymorphisms in VDR, ESR1 and ESR2 genes may contribute to susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41(7):4463-74.
619. Li C, Qi H, Wei S, Wang L, Fan X, Duan S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015;36(2):247-55.
620. Lee YH, Kim JH, Song GG. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2014;35(12):1947-53.
621. Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet.* 2011;75(2):201-10.
622. Liu HX, Han X, Zheng XP, Li YS, Xie AM. [Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with Parkinson disease]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(1):13-6.
623. Peterson AL MM, Horak FB. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease-a pilot study

Mov Disord

2013;28:1133-7.

624. Petersen MS, Bech S, Christiansen DH, Schmedes AV, Halling J. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurosci Lett.* 2014;561:74-9.
625. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1004-13.
626. Sleeman I, Aspray T, Lawson R, Coleman S, Duncan G, Khoo TK, et al. The Role of Vitamin D in Disease Progression in Early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(4):669-75.
627. Rimmelzwaan LM, van Schoor NM, Lips P, Berendse HW, Eekhoff EM. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(1):29-37.
628. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD. Serum vitamin D and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(7):993-35.
629. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The Association Between Vitamin D Status, Vitamin D Supplementation, Sunlight Exposure, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:666-74.

630. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2014;35(11):1723-30.
631. Evatt ML. Beyond vitamin status: is there a role for vitamin d in Parkinson disease? *Arch Neurol*. 2010;67(7):795-7.
632. Koduah P, Paul F, Dorr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J*. 2017;8(4):313-25.
633. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(2):101-11.
634. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*. 2019;41(9):827-35.
635. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
636. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science*. 1982;215(4538):1403-5.
637. Jay TR, von Saucken VE, Landreth GE. TREM2 in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):56.
638. Thelen M, Razquin C, Hernandez I, Gorostidi A, Sanchez-Valle R, Ortega-Cubero S, et al. Investigation of the role of rare TREM2 variants in frontotemporal dementia subtypes. *Neurobiol Aging*. 2014;35(11):2657 e13- e19.
639. Tan T, Song Z, Yuan L, Xiong W, Deng X, Ni B, et al. Genetic analysis of TREM2 variants in Chinese Han patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2016;612:189-92.
640. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3297-307.
641. Kleinberger G, Yamanishi Y, Suarez-Calvet M, Czirr E, Lohmann E, Cuyvers E, et al. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci Transl Med*. 2014;6(243):243ra86.
642. Yeh FL, Hansen DV, Sheng M. TREM2, Microglia, and Neurodegenerative Diseases. *Trends Mol Med*. 2017;23(6):512-33.
643. Garcia-Borrón JC, Abdel-Malek Z, Jimenez-Cervantes C. MC1R, the cAMP pathway, and the response to solar UV: extending the horizon beyond pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):699-720.
644. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci*. 2008;31(7):353-60.
645. Chen X, Chen H, Cai W, Maguire M, Ya B, Zuo F, et al. The melanoma-linked "redhead" MC1R influences dopaminergic neuron survival. *Ann Neurol*. 2017;81(3):395-406.
646. Robles-Espinoza CD, Roberts ND, Chen S, Leacy FP, Alexandrov LB, Pornputtapong N, et al. Germline MC1R status influences somatic mutation burden in melanoma. *Nat Commun*. 2016;7:12064.
647. Wendt J, Mueller C, Rauscher S, Fae I, Fischer G, Okamoto I. Contributions by MC1R Variants to Melanoma Risk in Males and Females. *JAMA Dermatol*. 2018;154(7):789-95.
648. Tagliabue E, Gandini S, Bellocco R, Maisonneuve P, Newton-Bishop J, Polsky D, et al. MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1143-54.
649. Johansson PA, Pritchard AL, Patch AM, Wilmott JS, Pearson JV, Waddell N, et al. Mutation load in melanoma is affected by MC1R genotype. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2017;30(2):255-8.

650. Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Potrony M, Badenas C, Mila M, Malvehy J, et al. The MC1R melanoma risk variant p.R160W is associated with Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2015;77(5):889-94.
651. Shi CH, Wang H, Mao CY, Yang J, Song B, Liu YT, et al. MC1R variants in Chinese Han patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;42:217 e5-6.
652. He S, Tan T, Song Z, Yuan L, Deng X, Ni B, et al. Genetic analysis of MC1R variants in Chinese Han patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2016;611:101-5.
653. Chen X, Feng D, Schwarzschild MA, Gao X. Red hair, MC1R variants, and risk for Parkinson's disease - a meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(3):212-6.
654. Disse M, Reich H, Lee PK, Schram SS. A Review of the Association Between Parkinson Disease and Malignant Melanoma. *Dermatol Surg*. 2016;42(2):141-6.
655. Devine MJ, Plun-Favreau H, Wood NW. Parkinson's disease and cancer: two wars, one front. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):812-23.
656. Shalaby SY, Louis ED. Increased Odds of Melanoma: Parkinson's Disease, Essential Tremor, Dystonia versus Controls. *Neuroepidemiology*. 2016;46(2):128-36.
657. Li J, Huang Q, Ge L, Xu J, Shi X, Xie W, et al. Identification of genetic variations of a Chinese family with paramyotonia congenita via whole exome sequencing. *Genom Data*. 2015;4:65-8.
658. Pereon Y, Lande G, Demolombe S, Nguyen The Tich S, Sternberg D, Le Marec H, et al. Paramyotonia congenita with an SCN4A mutation affecting cardiac repolarization. *Neurology*. 2003;60(2):340-2.
659. Huang S, Zhang W, Chang X, Guo J. Overlap of periodic paralysis and paramyotonia congenita caused by SCN4A gene mutations two family reports and literature review. *Channels (Austin)*. 2019;13(1):110-9.
660. Liu XL, Huang XJ, Luan XH, Zhou HY, Wang T, Wang JY, et al. Mutations of SCN4A gene cause different diseases: 2 case reports and literature review. *Channels (Austin)*. 2015;9(2):82-7.
661. Li W, Chen Q, Zhang Q, Li X, Du J. [Paramyotonia congenita caused by a novel mutation of SCN4A gene in a Chinese family]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2016;33(2):131-4.
662. Palma C, Prior C, Gomez-Gonzalez C, Rodriguez-Antolin C, Martinez-Montero P, Perez de Ayala L, et al. A SCN4A mutation causing paramyotonia congenita. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(12):1123-5.
663. Kim DS, Kim EJ, Jung DS, Park KH, Kim IJ, Kwak KY, et al. A Korean family with Arg1448Cys mutation of SCN4A channel causing paramyotonia congenita: electrophysiologic, histopathologic, and molecular genetic studies. *J Korean Med Sci*. 2002;17(6):856-60.
664. Shaikh AG, Miura K, Optican LM, Ramat S, Tripp RM, Zee DS. Hypothetical membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Med*. 2008;6:68.
665. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain*. 1994;117 (Pt 4):805-24.
666. Findley L. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4).
667. Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):139-49.
668. Karch CM CC, Goate AM. Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic. *Neuron*. 2014;83:11-26.
669. Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord*. 2011;26(6):1042-8.
670. Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2014;17(6):782-90.

Anexos

Anexo 1.

Herramientas Bioinformáticas

Tabla 1. Bases de datos poblacionales		
Base de datos	Función	Referencia
1000 Genomes	Base de datos de variantes encontradas durante la secuenciación genómica y dirigida de baja cobertura y alta cobertura de 26 poblaciones. Proporciona más diversidad en comparación con el SVE pero también contiene datos de menor calidad y algunas cohortes contienen individuos relacionados.	<i>1000 Genomes Project Consortium. Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;526:68–74</i> http://browser.1000genomes.org
ExAC Exome Aggregation Consortium	Base de datos de variantes encontradas durante la secuenciación del exoma de 61,486 individuos no relacionados secuenciados como parte de varios estudios genéticos específicos de población y enfermedad. Los sujetos con enfermedad pediátrica, así como los individuos relacionados, fueron excluidos.	<i>Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Nature. 2016; 536(7616):285–91. doi:10.1038/nature19057</i> http://exac.broadinstitute.org/
ESP6500 Exome Variant Server	Base de datos de variantes encontradas durante la secuenciación del exoma de varias cohortes grandes de individuos de ascendencia europea y afroamericana. Incluye datos de cobertura para informar la ausencia de variación.	<i>NHLBI Exome Variant Server</i> http://evs.gs.washington.edu/EVS
gnomAD Genome Aggregation Database	El conjunto de datos proporcionado en este sitio web abarca 125.748 secuencias del exoma y 15.708 secuencias del genoma completo de individuos no relacionados secuenciados como parte de varios estudios genéticos específicos de la enfermedad y de la población.	<i>Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. Karczewski, K. J. et al. doi: https://doi.org/10.1101/531210</i> https://gnomad.broadinstitute.org/
dbSNP	Base de datos de variaciones genéticas cortas (típicamente 50 pb o menos) enviadas desde muchas fuentes. Puede carecer de detalles del estudio de origen y puede contener variantes patogénicas.	<i>dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. Nucleic Acids Res. 2001 Jan 1;29(1):308-11.</i> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp

Tabla 2. Base de datos de Enfermedades		
Base de datos	Función	Referencia
ClinVar	Base de datos pública de acceso gratuito de informes sobre las relaciones entre las variaciones genéticas y fenotipos humanos, con evidencia de apoyo.	<i>ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype.</i> Melissa J. Landrum, Jennifer M. Lee, George R. Riley, Wonhee Jang, Wendy S. Rubinstein, Deanna M. Church, and Donna R. Maglott. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2014 Jan 1; 42(Database issue): D980–D985. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
OMIM Online Mendelian Inheritance in Man	Base de datos de genes humanos y condiciones genéticas que también contiene una muestra representativa de variantes genéticas asociadas a enfermedades.	<i>Online Mendelian Inheritance in Man OMIM:</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez . Parton MJ. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> 2003;74:703. http://www.omim.org
HGMD Human Gene Mutation Database	Base de datos de anotaciones variantes publicadas en la literatura. Requiere suscripción de pago para gran parte del contenido.	<i>The human gene mutation database.</i> David N. Cooper, Edward V. Ball, Michael Krawczak. <i>Nucleic Acids Research, Volume 26, Issue 1, 1 January 1998, Pages 285–287,</i> https://doi.org/10.1093/nar/26.1.285 http://www.hgmd.org
GeneCards The Human Gene Database	Base de datos de búsqueda que proporciona información completa y fácil de usar sobre todos los genes humanos anotados y predichos. Integra automáticamente datos centrados en genes de ~150 fuentes web, incluida información genómica, transcriptómica, proteómica, genética, clínica y funcional.	<i>The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analysis.</i> Stelzer G, Rosen R, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Iny Stein T, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan - Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, and Lancet D.. <i>Current Protocols in Bioinformatics</i> (2016), 54:1.30.1 - 1.30.33.doi: 10.1002/cpbi.5 https://www.genecards.org/
Genetics Home Reference	Genetics Home Reference proporciona información amigable para el consumidor sobre los efectos de la variación genética en la salud humana.	<i>Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers [Internet]. 2nd edition.</i> https://ghr.nlm.nih.gov/

Tabla 3. Predictores de conservación.			
Predictor	Función	Interpretación de score	Referencia
GenoCanyon	Es un predictor que realiza anotación funcional de todo el genoma o una región específica con base en datos de conservación genómica y datos bioquímicos para predecir el potencial funcional en cada nucleótido.	Comprende valores de 0 a 1.0 donde: Scores > 0.5 predice nucleótidos en regiones funcionales, por lo cual, cualquier cambio en dicha región será deletéreo.	<i>A Statistical Framework to Predict Functional Non-Coding Regions in the Human Genome Through Integrated Analysis of Annotation Data.</i> Lu, Q. et al. (2015). <i>Sci. Rep.</i> 5, 10576. http://genocanyon.med.yale.edu/
fitCons	Este predictor estima la probabilidad de que una mutación puntual en cada posición en un genoma influya en el <i>fitness</i> o efectividad biológica. Estos puntajes de <i>fitness</i> (fitCons) son medidas basadas en la evolución de la función genómica.	El resultado es una puntuación p en el rango 0 a 1.0: Score altamente significativo= $p < 0.003$ Probablemente significativo= $p < 0.05$ Probablemente informativo= $p < 0.25$ Mejor estimación= $p \geq 0.25$ Si el valor p es ≤ 0.05 se para rechazar la hipótesis nula que sugiere la conservación.	<i>Probabilities of Fitness Consequences for Point Mutations Across the Human Genome.</i> Gulko B, Gronau I, Hubisz MJ, Siepel A. 2014. doi: http://dx.doi.org/10.1101/006825 http://compugen.cshl.edu/fitCons/
GERP++RS Genomic Evolutionary Rate Profiling	Es un método que calcula scores específicos de posición o regiones de importancia evolutiva utilizando la estimación de tasa evolutiva de máxima verosimilitud. También identifica "elementos restringidos" donde múltiples posiciones se combinan para dar una señal que es indicativa de un supuesto elemento funcional.	Tiene tres interpretaciones: Score positivo= Déficit de sustitución. Restringido evolutivamente Score negativo= Neutralidad Los scores van desde -12.36 hasta 6.18	<i>Identifying a High Fraction of the Human Genome to be under Selective Constraint Using GERP++.</i> Eugene V. Davydov, David L. Goode, Marina Sirota, Gregory M. Cooper, Arend Sidow, Serafim Batzoglou Published: December 2, 2010. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001025 http://mendel.stanford.edu/sidowlab/downloads/gerp/index.html
PhyloP	Miden la conservación evolutiva en cada uno de los sitios de la secuencia de DNA.	Puntajes positivos: Mide la conservación, evolución más lenta de lo esperado, en los sitios que se predice que se conservarán. Puntajes negativos: Mide la aceleración, evolución más rápida de lo esperado, en los sitios que se predice que evolucionarán rápidamente.	<i>Detection of non-neutral substitution rates on mammalian phylogenies.</i> Pollard KS, Hubisz MJ, Siepel A. <i>Genome Res.</i> 2010 Jan;20(1):110-21. PMID: 19858363 https://ionreporter.thermofisher.com/ionreporter/help/GUID-03D1F68A-E646-4B49-AD59-AF2F51874BD2.html
PhastCons	Arroja un valor de probabilidad para cada nucleótido donde dicho valor sugiere que ese nucleótido pertenece a un elemento conservado. El score se da como un valor de -log (valor p) bajo la hipótesis nula de evolución neutral.	El score va de 0 a 1 donde los scores cercanos a 1 indican mayor conservación	<i>Maximum likelihood phylogenetic estimation from DNA sequences with variable rates over sites: approximate.</i> Yang. 1994. <i>Methods. J. Mol. Evol.</i> , 39:306-314. http://compugen.cshl.edu/phast/phastCons-HOWTO.html

Tabla 4. Predictores de función			
Predictor	Función	Interpretación de score	Referencia
SIFT Sorting Intolerant from Tolerant	SIFT predice si la sustitución de un aminoácido afecta la función de la proteína con base a la homología de secuencia con respecto a otras secuencias en otros organismos (grado de conservación) y las propiedades fisicoquímicas del aminoácido con respecto al aminoácido alternativo. SIFT se puede aplicar a polimorfismos no sinónimos y mutaciones de cambio de sentido (<i>missense</i>).	Los datos proporcionados para cada sustitución de aminoácidos son una puntuación o score y una predicción cualitativa (tolerada o perjudicial). La puntuación es la probabilidad de que se tolere el cambio del aminoácido. Las puntuaciones más cercanas a cero sugieren mayor probabilidad de que el cambio de aminoácido sea perjudicial. Score < 0.05= Deletérea Score ≥ 0.05= Tolerada	<i>SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function, Nucleic Acids. Ng PC1, Henikoff S. Research, 2003, Vol. 31, No. 13 3812-3814</i> https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/publications.html
PolyPhen2 Polymorphism Phenotyping v2	PolyPhen2 es una herramienta que predice el posible impacto de la sustitución de un aminoácido en la estructura y función de una proteína mediante análisis de homología con otras secuencias de aminoácidos de proteínas de la misma familia (grado de conservación), anotaciones de Pfam, comparaciones de estructuras 3D de PDB y otras bases de datos y herramientas (incluyendo DSSP, ncoils, etc.). HumDiv: es un predictor del efecto que tienen variantes de enfermedades mendelianas en función de su divergencia con proteínas homologas en mamíferos (>=95% de identidad de secuencia). HumDiv: es un predictor del efecto que tienen variantes de todas las enfermedades (excepto cáncer). Se usa para evaluar alelos raros en loci potencialmente involucrados en fenotipos complejos, mapeo denso de regiones identificadas por estudios de asociación de todo el genoma y análisis de selección natural a partir de datos de secuencia, donde incluso los alelos ligeramente nocivos se consideran dañinos.	PolyPhen2 proporciona tanto una predicción cuantitativa (puntuación o score) como una cualitativa (probablemente dañina, posiblemente dañina, benigna o desconocida). La puntuación o score indica que valores más cercanos a 1 con mayor probabilidad indican que la sustitución del aminoácido silvestre por el alternativo resulta "perjudicial". La predicción cualitativa se basa en la puntuación. ≥ 0.908= Probablemente dañina 0.446 - 0.908= Posiblemente dañina ≤ 0.446= Benigna o Desconocida Desconocida= Desconocida	<i>A method and server for predicting damaging missense mutations.</i> <i>Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. Nat Methods. 2010. Apr;7(4):248-9. doi:10.1038/nmeth0410-248.</i> http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/
Mutation Taser	Es una aplicación gratuita que permite evaluar la probabilidad de que una alteración en la secuencia de ADN sea causal de una enfermedad. Integra información de diferentes bases de datos biomédicas y utiliza diferentes herramientas de análisis. Comprende análisis de conservación evolutiva, cambios en el sitio de empalme, pérdida de función de la proteína y cambios que afectan la cantidad de ARNm.	La predicción comprende una puntuación y una interpretación cualitativa. ≥ 0.99= Causante de enfermedad 0.50 - 0.85= Perjudicial < 0.50= Inofensivo	<i>MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. Nat Methods. 2014 Apr;11(4):361-2.</i> http://www.mutationtaster.org/

Mutation Assesor	Predice el impacto funcional de las sustituciones de aminoácidos en proteínas evaluando la conservación evolutiva del aminoácido afectado en las proteínas homólogas. Las predicciones que arroja son: impacto neutral, bajo, medio y alto.	La predicción comprende una puntuación cuantitativa y una interpretación cualitativa. Los valores de predicción se encuentran en el rango de -5.545 a 5.975. Entre más alto sea el valor, más dañina es la variante. Score > 0.65 = Deletérea	<i>Determinants of protein function revealed by combinatorial entropy optimization.</i> Reva, B.A., Antipin, Y.A. and Sander, C. (2007) <i>Genome Biol</i> , 8, R232. http://mutationassessor.org/r3/papers.php
FATHMM Functional Analysis through Hidden Markov Models	Predice las consecuencias funcionales de las variantes tipo SNPs tanto "sinónimas" como "no sinónimas" en función del análisis de conservación evolutiva con respecto al alineamiento múltiple con otras secuencias homólogas utilizando métodos de aprendizaje automatizado o <i>machine learning</i> .	La predicción comprende una puntuación cuantitativa y una interpretación cualitativa. Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Entre más alto sea el valor, más dañina es la variante. Score > 0.453 = Deletérea	<i>Predicting the Functional Consequences of Non-coding and Coding Sequence Variation</i> Shihab HA, Rogers MF, Gough J, Mort M, Cooper DN, Day INM, Gaunt TR, Campbell C (2014). <i>An Integrative Approach to. Bioinformatics</i> 2015 May 15;31(10):1536-43 http://fathmm.biocompute.org.uk/
PROVEAN	Es un predictor que indica si una sustitución de un aminoácido o una variante tipo INDEL tiene un impacto en la función biológica de una proteína.	Comprende un umbral predefinido de -2.5. Los valores por debajo de este umbral indican que la variante es "Perjudicial" mientras que valores por encima indican que la variante es "Neutral" Score < -2.5 = Perjudicial Score > -2.5 = Neutral	<i>Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels.</i> Choi Y, Sims GE, Murphy S, Miller JR, Chan AP (2012) <i>PLoS ONE</i> 7(10): e46688. <i>Bioinformatics</i> 31(16): 2745-2747. http://provean.jcvi.org/index.php
VEST Variant Effect Scoring Tool	Permite priorizar variantes de cambio de sentido o <i>missense</i> raras probablemente asociadas con enfermedades humanas. Permite estimar la importancia de un gen en la enfermedad humana.	Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Entre más cercano a 1, la variante se clasifica como "Deletérea"	<i>Identifying Mendelian disease genes with the variant effect scoring tool.</i> Carter H, Douville C, Stenson PD, Cooper DN, Karchin RBMC <i>Genomics</i> . 2013;14 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/1471-2164-14-S3-S3. <i>Epub</i> 2013 May 28. https://omictools.com/vest-tool
MetaSVM	Meta-SVM realiza un metaanálisis multiómico que permite detectar genes de consenso asociados con enfermedades en todos los estudios analizados.	Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Entre más cercano a 1, la variante se clasifica como "Deletérea"	<i>Meta-analytic support vector machine for integrating multiple omics data.</i> SungHwan Kim, Jae-Hwan Jhong, JungJun Lee, and Ja-Yong Koo. <i>BioData Min.</i> 2017; 10: 2. Published online 2017 Jan 26. doi: 10.1186/s13040-017-0126-8. PMID: PMC5270233. PMID: 28149325. https://omictools.com/meta-svm-tool
M-CAP Mendelian Clinically Applicable Pathogenicity	Es un clasificador de patogenicidad clínica para variantes de sentido o <i>missense</i> raras en el genoma humano. Esta herramienta proporciona. Combinar puntajes de patogenicidad previos (incluyendo SIFT, Polyphen-2 y CADD) con características novedosas y un modelo poderoso, mejorar los umbrales, reduciendo la lista de variantes de sentido erróneo (<1%) de exoma/genoma de 300 a 120, evitando aplicar una codificación errónea del 95% de las variantes patogénicas ya conocidas.	Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Entre más cercano a 1, la variante se clasifica como "Deletérea"	<i>M-CAP eliminates a majority of variants with uncertain significance in clinical exomes at high sensitivity.</i> Jagadeesh, K., Wenger, A., Berger, M., Guturu, H., Stenson, P., Cooper, D., Bernstein, J., and Bejerano, G. (2016). <i>Nature Genetics</i> , 2016. DOI: 10.1038/ng.3703. http://bejerano.stanford.edu/mcap/

<p>CADD Combined Annotation Dependent Depletion</p>	<p>Es un predictor que califica la nocividad de las variantes de un solo nucleótido, así como las variantes de inserción/delección en el genoma humano. El puntaje que da CADD tienen en cuenta la diversidad alélica, la patogenicidad de las variantes codificantes y no codificantes, y los efectos reguladores medidos experimentalmente.</p>	<p>La predicción comprende una puntuación cuantitativa y una interpretación cualitativa. Los valores de predicción se encuentran en el rango de 1 a 99. Entre más alto sea el valor, más dañina es la variante. Score > 14 = Deletérea</p>	<p><i>CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome.</i> Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2018 Oct 29. doi: 10.1093/nar/gky1016. PubMed PMID: 30371827. https://cadd.gs.washington.edu/</p>
<p>DANN</p>	<p>DANN tiene como objetivo reconocer las variantes patogénicas mediante la anotación de variantes genéticas, y especialmente las variantes no codificantes. Esta herramienta prioriza las variantes causales putativas, como las derivadas de los estudios de asociación todo el genoma (GWAS). Se basa en el algoritmo de red neuronal profunda (DNN).</p>	<p>La predicción comprende una puntuación cuantitativa y una interpretación cualitativa. Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Mientras más alto sea el valor, más dañina es la variante.</p>	<p><i>DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants.</i> Quang D1, Chen Y2, Xie X. <i>Bioinformatics.</i> 2015 Mar 1;31(5):761-3. doi: 10.1093/bioinformatics/btu703. Epub 2014 Oct 22. https://omictools.com/dann-tool</p>
<p>LTR Likelihood Ratio Test</p>	<p>Es un predictor que basa su interpretación en función de que tan conservado es el aminoácido que se ha cambiado dentro del proteoma humano. Compara la probabilidad de los datos en un modelo conservado, lo que permite cualquier nivel de restricción selectiva, en relación con un modelo neutral, donde no hay diferencia entre la tasa de sustitución sinónima y sinónima.</p>	<p>La predicción comprende una puntuación cuantitativa y una interpretación cualitativa. Los valores de predicción se encuentran en el rango de 0 a 1. Mientras más alto sea el valor, más dañina es la variante.</p>	<p><i>Identification of deleterious mutations within three human genomes.</i> Chun and Fay. <i>Genome Research</i> (2009) 19:1553-1561. http://www.genetics.wustl.edu/ijlab/lrt_query.html</p>

Anexo 2.

Interpretación de los puntajes de calidad Phred o valor Q

Puntaje Phred	Pb base incorrecta	% Precisión
Q10	1 en 10	90 %
Q20	1 en 100	99 %
Q30	1 en 1000	99.9 %
Q40	1 en 10000	99.99 %

Puntaje Phred: Valor de calidad Phred + 33. Q: Valor Q. Pb base incorrecta: Probabilidad de adicionar a la secuencia una base incorrecta. % Precisión: Porcentaje de bases adicionadas correctamente.

Ejemplo: Si el puntaje Phred asigna una puntuación Q de 30 (Q30) a una base, esto significa que la Probabilidad de adicionar a la secuencia una base incorrecta es 1 en 1000 veces, lo cual quiere decir que el Porcentaje de bases adicionadas correctamente es del 99,9%. Cuando la calidad de la secuencia alcanza Q30, prácticamente todas las lecturas serán perfectas, con cero errores y ambigüedades. Es por eso por lo que Q30 se considera un punto de referencia para la calidad en la secuenciación de siguiente generación (NGS).

https://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote_Q-Scores.pdf

Anexo 3.

Variantes identificadas asociadas a la Enfermedad de Alzheimer Familiar

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de Alzheimer según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

Tabla 1. Variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	1/1	1/1	1/1
chr1	227071525	227071525	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon5 c.C261T p.H87H	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/1	1/1	0/1
chr1	227077809	227077809	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon9 c.C861T p.P287P	Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1	0/0	0/1
chr3	133494354	133494354	C	T	exonic	TF	non syn	exon15 c.C1765T p.P589S	other other Benign	Transferrin variant c1/c2 Alzheimer disease susceptibility to Atransferrinemia	0/1	0/0	0/0
chr7	150696111	150696111	T	G	exonic	NOS3	non syn	exon7 c.T894G p.D298E	other other other Pathogenic other other Benign	Coronary artery spasm 1 susceptibility to Alzheimer disease late-onset susceptibility to Hypertension pregnancy-induced susceptibility to Hypertension resistant to conventional therapy Ischemic heart disease susceptibility to Ischemic stroke susceptibility to not specified	0/1	0/0	0/1
chr10	75673101	75673101	T	C	exonic	PLAU	non syn	exon5 c.T371C p.L124P	other	Alzheimer disease late-onset susceptibility to	1/1	1/1	1/1

chr12	9246177	9246181	TATGG	-	splicing	A2M			other Benign	Alzheimer disease susceptibility to ALPHA-2-MACROGLOBULIN POLYMORPHISM	0/1	0/1	0/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/1	1/1	0/1
chr20	4680251	4680251	A	G	exonic	PRNP	non syn	exon2 c.A385G p.M129V	other other other Pathogenic Pathogenic Benign Likely benign	Prion disease susceptibility to Alzheimer disease early-onset susceptibility to Aphasia primary progressive susceptibility to Jakob-Creutzfeldt disease Fatal familial insomnia Genetic prion diseases not specified	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla2. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0.44	0.48	0.4991	0.5158	0.49	0.5030	0.5193	0.4774	0.5383	0/1	1/1	0/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0.029	0.056	0.0161	0.0510	0.0004	0.0171	0.0459	0.0063	0.0382	0/1	0/0	0/1
chr3	C	T	TF	rs1049296	0.16	0.12	0.1602	0.1129	0.13	0.1601	0.1198	0.1323	0.1158	0/1	0/0	0/0
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	0.82	0.79	0.7530	0.8311	0.75	0.7497	0.8167	0.7645	0.7787	0/1	0/0	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	0.78	0.75	0.7546	0.7061	0.84	0.7477	0.7052	0.7907	0.7524	1/1	1/1	1/1
chr12	TATGG	-	A2M	rs3832852	0.15	0.097	0.1507	0.0754	0.16	0.1377	0.0797	0.1503	0.1091	0/1	0/1	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/1	1/1	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.27	0.41	0.3078	0.4148	0.34	0.3097	0.4128	0.3135	0.3544	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 3. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0/1	1/1	0/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0/1	0/0	0/1
chr3	C	T	TF	rs1049296	1.000	0.549	0	-6.91	-2.250	-3.043	0.000	0.001	0/1	0/0	0/0
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	1.000	0.707	0	1.04	-0.502	-0.347	0.015	0.954	0/1	0/0	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	1.000	0.672	0	3.07	0.394	-0.210	0.008	0.120	1/1	1/1	1/1
chr12	TATGG	-	A2M	rs3832852	0/1	0/1	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	0	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	0/1	1/1	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.998	0.706	0	2.93	0.542	1.088	0.998	1.000	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD	DANN score	Fathmm MKL	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr1	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs1046240	0/1	1/1	0/1
chr1	PSEN2	rs75733498	0/1	0/0	0/1
chr3	TF	rs1049296	T	B	B	N	P	L	T	D	0.098	T	T	.	0.030	0.460	N	0/1	0/0	0/0
chr7	NOS3	rs1799983	T	B	B	N	P	.	T	N	0.045	T	T	.	0.348	0.216	N	0/1	0/0	0/1
chr10	PLAU	rs2227564	T	P	P	N	P	.	T	N	0.223	T	T	.	3.304	0.947	N	1/1	1/1	1/1
chr12	A2M	rs3832852	0/1	0/1	0/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/1	1/1	0/1
chr20	PRNP	rs1799990	D	B	B	N	P	L	D	N	0.68	T	T	.	9.896	0.971	D	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

Tabla 5. Variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	1/1	1/1	1/1
chr1	227078995	227078995	G	T	exonic	PSEN2	syn	exon10 c.G903T p.T301T	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/0	0/0	0/1
chr3	133494354	133494354	C	T	exonic	TF	non syn	exon15 c.C1765T p.P589S	other other Benign	Transferrin variant c1/c2 Alzheimer disease susceptibility to Atransferrinemia	0/1	0/0	0/1
chr7	150696111	150696111	T	G	exonic	NOS3	non syn	exon7 c.T894G p.D298E	other other other Pathogenic other other Benign	Coronary artery spasm 1 susceptibility to Alzheimer disease late-onset susceptibility to Hypertension pregnancy-induced susceptibility to Hypertension resistant to conventional therapy Ischemic heart disease susceptibility to Ischemic stroke susceptibility to not specified	0/1	1/1	0/1
chr10	75673101	75673101	T	C	exonic	PLAU	non syn	exon5 c.T371C p.L124P	other	Alzheimer disease late-onset susceptibility to	1/1	1/1	0/1
chr12	9232268	9232268	T	C	exonic	A2M	non syn	exon24 c.A2998G p.I1000V	Benign other	ALPHA-2-MACROGLOBULIN POLYMORPHISM Alzheimer disease susceptibility to	1/1	1/1	1/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/0	0/1	0/1
chr20	4680251	4680251	A	G	exonic	PRNP	non syn	exon2 c.A385G p.M129V	other other other Pathogenic Pathogenic Benign Likely benign	Prion disease susceptibility to Alzheimer disease early-onset susceptibility to Aphasia primary progressive susceptibility to Jakob-Creutzfeldt disease Fatal familial insomnia Genetic prion diseases not specified	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final de la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	1/1	1/1	1/1
chr1	G	T	PSEN2	rs6426553	0.041	0.017	0.0109	0.0063	0.038	0.0085	0.0059	0.0338	0.0095	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	TF	rs1049296	0.16	0.12	0.1602	0.1129	0.13	0.1601	0.1198	0.1323	0.1158	0/1	0/0	0/1
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	0.82	0.79	0.7530	0.8311	0.75	0.7497	0.8167	0.7645	0.7787	0/1	1/1	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	0.78	0.75	0.7546	0.7061	0.84	0.7477	0.7052	0.7907	0.7524	1/1	1/1	0/1
chr12	T	C	A2M	rs669	0.25	0.39	0.3102	0.4041	0.32	0.3112	0.3872	0.3385	0.3652	1/1	1/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/0	0/1	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.27	0.41	0.3078	0.4148	0.34	0.3097	0.4128	0.3135	0.3544	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 7. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	G	T	PSEN2	rs6426553	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	TF	rs1049296	1.000	0.549	-6.91	-2.250	-3.043	0.000	0.001	6.269	0/1	0/0	0/1
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	1.000	0.707	1.04	-0.502	-0.347	0.015	0.954	0.711	0/1	1/1	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	1.000	0.672	3.07	0.394	-0.210	0.008	0.120	6.454	1/1	1/1	0/1
chr12	T	C	A2M	rs669	0.135	0.516	0.089	0.907	-0.279	0.391	0.685	5.746	1/1	1/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/0	0/1	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.998	0.706	2.93	0.542	1.088	0.998	1.000	5.837	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr1	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs6426553	0/0	0/0	0/1
chr3	TF	rs1049296	T	B	B	N	P	L	T	D	0.098	T	T	.	0.030	0.460	N	0/1	0/0	0/1
chr7	NOS3	rs1799983	T	B	B	N	P	.	T	N	0.045	T	T	.	0.348	0.216	N	0/1	1/1	0/1
chr10	PLAU	rs2227564	T	P	P	N	P	.	T	N	0.223	T	T	.	3.304	0.947	N	1/1	1/1	0/1
chr12	A2M	rs669	T	B	B	N	P	L	T	N	0.045	T	T	.	0.343	0.739	N	1/1	1/1	1/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/0	0/1	0/1
chr20	PRNP	rs1799990	D	B	B	N	P	L	D	N	0.68	T	T	.	9.896	0.971	D	1/1	1/1	1/1

en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes > 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes > 14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

Tabla 9. Variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSIG	ClinVarDisease	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	227071525	227071525	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon5 c.C261T p.H87H	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	227077809	227077809	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon9 c.C861T p.P287P	Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/0	0/1	0/0	0/0
chr7	150696111	150696111	T	G	exonic	NOS3	non syn	exon7 c.T894G p.D298E	Other other other Pathogenic other other Benign	Coronary artery spasm 1 susceptibility to Alzheimer disease late-onset susceptibility to Hypertension pregnancy-induced susceptibility to Hypertension resistant to conventional therapy Ischemic heart disease susceptibility to Ischemic stroke susceptibility to not specified	0/1	1/1	0/1	0/1
chr10	75673101	75673101	T	C	exonic	PLAU	non syn	exon5 c.T371C p.L124P	other	Alzheimer disease late-onset susceptibility to	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	9232268	9232268	T	C	exonic	A2M	non syn	exon24 c.A2998G p.I1000V	Benign other	ALPHA-2-MACROGLOBULIN POLYMORPHISM Alzheimer disease susceptibility to	0/1	0/0	0/0	1/1
chr12	9246177	9246181	TATGG	-	splicing	A2M			other Benign	Alzheimer disease susceptibility to ALPHA-2-MACROGLOBULIN POLYMORPHISM	0/0	1/1	0/0	0/0
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 Hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/1	0/0	0/0	0/1
chr20	4680251	4680251	A	G	exonic	PRNP	non syn	exon2 c.A385G p.M129V	other other other Pathogenic Pathogenic Benign Likely benign	Prion disease susceptibility to Alzheimer disease early-onset susceptibility to Aphasia primary progressive susceptibility to Jakob-Creutzfeldt disease Fatal familial insomnia Genetic prion diseases not specified	0/0	0/0	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 10. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0.44	0.48	0.4991	0.5158	0.49	0.5030	0.5193	0.4774	0.5383	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0.029	0.056	0.0161	0.0510	0.0004	0.0171	0.0459	0.0063	0.0382	0/0	0/1	0/0	0/0
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	0.82	0.79	0.7530	0.8311	0.75	0.7497	0.8167	0.7645	0.7787	0/1	1/1	0/1	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	0.78	0.75	0.7546	0.7061	0.84	0.7477	0.7052	0.7907	0.7524	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	A2M	rs669	0.25	0.39	0.3102	0.4041	0.32	0.3112	0.3872	0.3385	0.3652	0/1	0/0	0/0	1/1
chr12	TATGG	-	A2M	rs3832852	0.15	0.097	0.1507	0.0754	0.16	0.1377	0.0797	0.1503	0.1091	0/0	1/1	0/0	0/0
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/1	0/0	0/0	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.27	0.41	0.3078	0.4148	0.34	0.3097	0.4128	0.3135	0.3544	0/0	0/0	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 11. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0/0	0/1	0/0	0/0
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	1.000	0.707	1.04	-0.502	-0.347	0.015	0.954	0.711	0/1	1/1	0/1	0/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	1.000	0.672	3.07	0.394	-0.210	0.008	0.120	6.454	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	A2M	rs669	0.135	0.516	0.089	0.907	-0.279	0.391	0.685	5.746	0/1	0/0	0/0	1/1
chr12	TATGG	-	A2M	rs3832852	0/0	1/1	0/0	0/0
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/1	0/0	0/0	0/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.998	0.706	2.93	0.542	1.088	0.998	1.000	5.837	0/0	0/0	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 12. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen2 HDIV	Polyphen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr1	PSEN2	rs11405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs1046240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	PSEN2	rs75733498	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/0	0/1	0/0	0/0
chr7	NOS3	rs1799983	T	B	B	N	P	-	T	N	0.032	T	T	-	0.348	0.216	N	0/1	1/1	0/1	0/1
chr10	PLAU	rs2227564	T	P	P	N	P	-	T	N	0.275	T	T	-	3.304	0.947	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	A2M	rs669	T	B	B	N	P	L	T	N	0.025	T	T	-	0.343	0.739	N	0/1	0/0	0/0	1/1
chr12	A2M	rs3832852	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/0	1/1	0/0	0/0
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.488	T	T	-	0.007	0.217	N	0/1	0/0	0/0	0/1
chr20	PRNP	rs1799990	D	B	B	N	P	L	D	N	0.688	T	T	-	9.896	0.971	D	0/0	0/0	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes > 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes > 14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

Tabla 13. Variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	344 F4:11
Chr 1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1
Chr 7	150696111	150696111	T	G	exonic	NOS3	nonsyn	exon7 c.T894G p.D298E	Other other other Pathogenic other other Benign	Coronary artery spasm 1 Alzheimer disease late-onset Hypertension pregnancy-induced Hypertension resistant to therapy Ischemic heart disease Ischemic stroke not specified	1/1
Chr 10	75673101	75673101	T	C	exonic	PLAU	nonsyn	exon5 c.T371C p.L124P	other	Alzheimer disease late-onset	1/1
Chr 20	4680251	4680251	A	G	exonic	PRNP	nonsyn	exon2 c.A385G p.M129V	Other other other Pathogenic Pathogenic Benign Likely benign	Prion disease Alzheimer disease early-onset Aphasia primary progressive Jakob-Creutzfeldt disease Fatal familial insomnia Genetic prion diseases not specified	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 14. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	344 F4:11
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	0/1
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	0.82	0.79	0.7530	0.8311	0.75	0.7497	0.8167	0.7645	0.7787	1/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	0.78	0.75	0.7546	0.7061	0.84	0.7477	0.7052	0.7907	0.7524	1/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.27	0.41	0.3078	0.4148	0.34	0.3097	0.4128	0.3135	0.3544	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 15. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	344 F4I:1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0/1
chr7	T	G	NOS3	rs1799983	0.411	0.730	1.04	-0.502	-0.347	0.015	0.954	0.711	1/1
chr10	T	C	PLAU	rs2227564	0.747	0.522	3.07	0.394	-0.210	0.008	0.120	6.454	1/1
chr20	A	G	PRNP	rs1799990	0.366	0.609	2.93	0.542	1.088	0.998	1.000	5.837	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 10. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas como asociadas a la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M- CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	344 F4I:1
chr1	PSEN2	rs11405	0/1
chr7	NOS3	rs1799983	T	B	B	N	P	.	T	N	0.045	T	T	.	0.348	0.216	N	1/1
chr10	PLAU	rs2227564	T	P	P	N	P	.	T	N	0.223	T	T	.	3.304	0.947	N	1/1
chr20	PRNP	rs1799990	D	B	B	N	P	L	D	N	0.68	T	T	.	9.896	0.971	D	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LRT (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationTaster (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssessor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssessor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Anexo 4.

Variantes identificadas en genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer Familiar

Se identificaron las variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de Alzheimer familiar APP, PSEN1, PSEN1 y APOE. En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF)

Tabla 1. Variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr21	27382362	27382362	-	G	intronic	APP			.	.	1/1	1/1	1/1
chr14	73664853	73664853	G	T	intronic	PSEN1			Benign	not specified	0/1	0/1	0/1
chr1	227068398	227068398	G	T	intronic	PSEN2			.	.	0/1	0/0	0/1
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	1/1	1/1	1/1
chr1	227071525	227071525	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon5 c.C261T p.H87H	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/1	1/1	0/1
chr1	227073410	227073410	G	C	intronic	PSEN2			.	.	1/1	1/1	1/1
chr1	227077809	227077809	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon9 c.C861T p.P287P	Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1	0/0	0/1
chr19	45409167	45409167	C	G	intronic	APOE			.	.	1/1	1/1	1/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	Non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado

Tabla 2. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr21	-	G	APP	rs11455808	1.	1.	1	1	1/1	1/1	1/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0.67	0.69	0.6280	0.7133	0.62	0.6082	0.6913	0.5959	0.6897	0/1	0/1	0/1
chr1	G	T	PSEN2	rs111567390	0.11	0.092	0.0404	0.0680	0.068	0.0388	0.0615	0.0787	0.0610	0/1	0/0	0/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0.44	0.48	0.4991	0.5158	0.49	0.5030	0.5193	0.4774	0.5383	0/1	1/1	0/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	0.74	0.72	0.7605	0.7394	0.79	0.7558	0.7398	0.7693	0.7494	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0.029	0.056	0.0161	0.0510	0.0004	0.0171	0.0459	0.0063	0.0382	0/1	0/0	0/1
chr19	C	G	APOE	rs440446	0.63	0.58	0.5873	0.5563	.	0.6039	0.5423	0.6968	0.5776	1/1	1/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 3. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (FIAF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr21	-	G	APP	rs11455808	1/1	1/1	1/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0/1	0/1	0/1
chr1	G	T	PSEN2	rs111567390	0.992	0.421	-1.42	1.107	-0.285	0.011	0.000	2.649	0/1	0/0	0/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0/1	1/1	0/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0/1	0/0	0/1
chr19	C	G	APOE	rs440446	1.000	0.676	-3.61	-2.659	-2.238	0.000	0.000	4.756	1/1	1/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	221 F1III:7	222 F1III:10	224 F1III:5
chr21	APP	rs11455808	1/1	1/1	1/1
chr14	PSEN1	rs165932	0/1	0/1	0/1
chr1	PSEN2	rs111567390	D	.	.	.	P	.	D	N	0.076	T	T	.	0.955	0.686	N	0/1	0/0	0/1
chr1	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs1046240	0/1	1/1	0/1
chr1	PSEN2	rs2236910	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs75733498	0/1	0/0	0/1
chr19	APOE	rs440446	P	.	T	.	0.015	T	T	.	6.762	0.513	N	1/1	1/1	1/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **III:7:** Miembro de la familia no afectado. **III:10:** Miembro de la familia afectado. **III:5:** Miembro de la familia afectado.

Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF)

Tabla 5. Variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr21	27382362	27382362	-	G	intronic	APP			.	.	1/1	1/1	1/1
chr21	27423561	27423561	G	T	intronic	APP			.	.	0/1	0/1	0/0
chr14	73664853	73664853	G	T	intronic	PSEN1			Benign	not specified	0/1	1/1	0/0
chr14	73664718	73664718	T	C	intronic	PSEN1			.	.	0/0	0/0	0/1
chr1	227068472	227068472	G	A	intronic	PSEN2			.	.	0/0	0/0	0/1
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	1/1	1/1	1/1
chr1	227073410	227073410	G	C	intronic	PSEN2			.	.	1/1	1/1	1/1
chr1	227077825	227077825	A	T	exonic	PSEN2	non syn	exon9 c.A877T p.I293L	.	.	0/1	0/0	0/0
chr1	227078995	227078995	G	T	exonic	PSEN2	syn	exon10 c.G903T p.T301T	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/0	0/0	0/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4	Pathogenic	Familial type 3	0/0	0/1	0/1

									c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familiar type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------	--	--	--	--	--

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr21	-	G	APP	rs11455808	1.	1.	1	1	1/1	1/1	1/1
chr21	G	T	APP	rs2070655	0.26	0.21	0.2964	0.1760	0.24	0.2830	0.1658	0.2427	0.1818	0/1	0/1	0/0
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0.67	0.69	0.6280	0.7133	0.62	0.6082	0.6913	0.5959	0.6897	0/1	1/1	0/0
chr14	T	C	PSEN1	rs3025786	0.019	0.029	0.0443	0.0272	0.037	0.0355	0.0275	0.0332	0.0442	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	PSEN2	rs79540408	0.062	0.025	0.0150	0.0091	0.05	0.0137	0.0096	0.0558	0.0119	0/0	0/0	0/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	1/1	1/1	1/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	0.74	0.72	0.7605	0.7394	0.79	0.7558	0.7398	0.7693	0.7494	1/1	1/1	1/1
chr1	A	T	PSEN2	rs199689738	0.0002	0.0014	9.884e-05	0.0005	0.0001	6.905e-05	0.0003	.	.	0/1	0/0	0/0
chr1	G	T	PSEN2	rs6426553	0.041	0.017	0.0109	0.0063	0.038	0.0085	0.0059	0.0338	0.0095	0/0	0/0	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.14	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	0/0	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 7. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr21	-	G	APP	rs11455808	1/1	1/1	1/1
chr21	G	T	APP	rs2070655	0/1	0/1	0/0
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0/1	1/1	0/0
chr14	T	C	PSEN1	rs3025786	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	PSEN2	rs79540408	0/0	0/0	0/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	1/1	1/1	1/1
chr1	A	T	PSEN2	rs199689738	1.000	0.745	4.95	9.244	1.199	1.000	1.000	14.915	0/1	0/0	0/0
chr1	G	T	PSEN2	rs6426553	0/0	0/0	0/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/0	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F2AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	225 F2IV:3	260 F2IV:1	38 F2III:4
chr21	APP	rs11455808	1/1	1/1	1/1
chr21	APP	rs2070655	0/1	0/1	0/0
chr14	PSEN1	rs165932	0/1	1/1	0/0
chr14	PSEN1	rs3025786	0/0	0/0	0/1
chr1	PSEN2	rs79540408	0/0	0/0	0/1
chr1	PSEN2	rs11405	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs2236910	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs199689738	T	B	B	D	D	M	D	N	0.767	D	D	D	25.5	0.995	D	0/1	0/0	0/0
chr1	PSEN2	rs6426553	0/0	0/0	0/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	.	0.007	0.217	N	0/0	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:4:** Miembro de la familia afectado.

Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF)

Tabla 9. Variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSIG	ClinVarDisease	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr21	27382362	27382362	-	G	intronic	APP			.	.	1/1	1/1	1/1	1/1
chr21	27423561	27423561	G	T	intronic	APP			.	.	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	73664853	73664853	G	T	intronic	PSEN1			Benign	not specified	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	227068398	227068398	G	T	intronic	PSEN2			.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	227071525	227071525	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon5 c.C261T p.H87H	Benign Likely benign Likely benign	not specified Early-Onset Familial Alzheimer Disease Dilated Cardiomyopathy Dominant	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	227073410	227073410	G	C	intronic	PSEN2			.	.	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	227077809	227077809	C	T	exonic	PSEN2	syn	exon9 c.C861T p.P287P	Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/0	0/1	0/0	0/0
chr19	45409167	45409167	C	G	intronic	APOE			.	.	1/1	0/1	0/1	1/1
chr19	45411941	45411941	T	C	exonic	APOE	non syn	exon4 c.T388C p.C130R	Pathogenic Pathogenic Pathogenic other other	Familial type 3 hyperlipoproteinemia Alzheimer disease 2 Familial type 3 hyperlipoproteinemia APOE4(-)-FREIBURG APOE4 VARIANT not provided	0/1	0/0	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final de la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3III:4:** Miembro de la familia no afectado. **F3III:8:** Miembro de la familia afectado. **F3III:3:** Miembro de la familia afectado. **F3III:11:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 10. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr21	-	G	APP	rs11455808	1.	1.	1	1	chr21	1/1	1/1	1/1	1/1
chr21	G	T	APP	rs2070655	0.26	0.21	0.2964	0.1760	0.2830	0.1658	0.2427	0.1818	chr21	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0.67	0.69	0.6280	0.7133	0.6082	0.6913	0.5959	0.6897	chr14	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	G	T	PSEN2	rs111567390	0.11	0.092	0.0404	0.0680	0.0388	0.0615	0.0787	0.0610	chr1	0/0	0/1	0/0	0/0
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	chr1	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	0.44	0.48	0.4991	0.5158	0.5030	0.5193	0.4774	0.5383	chr1	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	0.74	0.72	0.7605	0.7394	0.7558	0.7398	0.7693	0.7494	chr1	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	0.029	0.056	0.0161	0.0510	0.0171	0.0459	0.0063	0.0382	chr1	0/0	0/1	0/0	0/0
chr19	C	G	APOE	rs440446	0.63	0.58	0.5873	0.5563	0.6039	0.5423	0.6968	0.5776	chr19	1/1	0/1	0/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.15	0.1	0.1843	0.2145	0.1384	0.1034	0.1649	0.125	chr19	0/1	0/0	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia

alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR**: Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3III:4**: Miembro de la familia no afectado. **F3III:8**: Miembro de la familia afectado. **F3III:3**: Miembro de la familia afectado. **F3III:11**: Miembro de la familia afectado.

Tabla 11. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr21	-	G	APP	rs11455808	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	1/1
chr21	G	T	APP	rs2070655	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	G	T	PSEN2	rs111567390	0.992	0.421	-1.42	1.107	-0.285	0.011	0.000	2.649	0/0	0/1	0/0	0/0
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs1046240	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	C	T	PSEN2	rs75733498	-	-	-	-	-	-	-	-	0/0	0/1	0/0	0/0
chr19	C	G	APOE	rs440446	1.000	0.676	-3.61	-2.659	-2.238	0.000	0.000	4.756	1/1	0/1	0/1	1/1
chr19	T	C	APOE	rs429358	0.194	0.635	3.02	0.840	-0.026	0.892	0.182	3.038	0/1	0/0	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref**: Alelo de referencia. **Alt**: Alelo alternativo. **Gene**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon**: Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons**: Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS**: Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3III:4**: Miembro de la familia no afectado. **F3III:8**: Miembro de la familia afectado. **F3III:3**: Miembro de la familia afectado. **F3III:11**: Miembro de la familia afectado.

Tabla 12. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F3AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M- CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	360 F3III:4	28 F3III:8	30 F3III:3	363 F3III:11
chr21	APP	rs11455808	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	1/1
chr21	APP	rs2070655	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	PSEN1	rs165932	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	PSEN2	rs111567390	D	-	-	-	P	-	D	N	0.076	T	T	-	0.955	0.686	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr1	PSEN2	rs11405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs1046240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	0/0	0/0	1/1
chr1	PSEN2	rs2236910	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1	1/1	1/1
chr1	PSEN2	rs75733498	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/0	0/1	0/0	0/0
chr19	APOE	rs440446	-	-	-	-	P	-	T	-	0.015	T	T	-	6.762	0.513	N	1/1	0/1	0/1	1/1
chr19	APOE	rs429358	T	B	B	N	P	N	T	N	0.087	T	T	-	0.007	0.217	N	0/1	0/0	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Gene**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster**: Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3**: Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP**: Predicción de patogenicidad con la herramienta M-

CAP (D=Dañino, B=Benigno). CADD: Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). DANN: Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). FathmmMKL: Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). F3III:4: Miembro de la familia no afectado. F3III:8: Miembro de la familia afectado. F3III:3: Miembro de la familia afectado. F3III:11: Miembro de la familia afectado.

Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF)

Tabla 13. Variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Fun	AA Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	344 F4I:1
Chr21	27382362	27382362	-	G	intronic	APP			.	.	1/1
Chr14	73664853	73664853	G	T	intronic	PSEN1			Benign	not specified	1/1
chr1	227069677	227069677	T	C	exonic	PSEN2	syn	exon4 c.T69C p.A23A	Benign Likely benign Likely benign	not specified Dilated Cardiomyopathy Dominant Early-Onset Familial Alzheimer Disease	0/1
chr1	227073410	227073410	G	C	intronic	PSEN2			.	.	0/1
chr1	227085462	227085462	T	C	intergenic	PSEN2COQ8A			.	.	0/1
Chr19	45409167	45409167	C	G	exonic	APOE	nonsyn	exon1 c.C42G p.N14K	.	.	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 14. Frecuencias alélicas de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 síALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	344 F4I:1
chr21	-	G	APP	rs11455808	1.	1.	1	1	1/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	0.67	0.69	0.6280	0.7133	0.62	0.6082	0.6913	0.5959	0.6897	1/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0.74	0.72	0.7603	0.7404	0.79	0.7569	0.7408	0.7693	0.7536	0/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	0.74	0.72	0.7605	0.7394	0.79	0.7558	0.7398	0.7693	0.7494	0/1
chr1	T	C	PSEN2COQ8A	rs1800672	0.28	0.23	0.2777	0.2093	0/1
chr19	C	G	APOE	rs440446	0.63	0.58	0.5873	0.5563	.	0.6039	0.5423	0.6968	0.5776	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 15. Resultados de los predictores de conservación evolutiva de las de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F1AF).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	344 F4I:1
chr21	-	G	APP	rs11455808	1/1
chr14	G	T	PSEN1	rs165932	1/1
chr1	T	C	PSEN2	rs11405	0/1
chr1	G	C	PSEN2	rs2236910	0/1
chr1	T	C	PSEN2 COQ8A	rs1800672	0/1
chr19	C	G	APOE	rs440446	0.747	0.548	-3.61	-2.659	-2.238	0.000	0.000	4.756	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 16. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes reportadas en los genes candidatos específicos para la Enfermedad de Alzheimer identificadas según la base de datos ClinVar con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Enfermedad de Alzheimer Familiar (F4AF).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	344 F4I:1
chr21	APP	rs11455808	1/1
chr14	PSEN1	rs165932	1/1
chr1	PSEN2	rs11405	0/1
chr1	PSEN2	rs2236910	0/1
chr1	PSEN2COQ8A	rs1800672	0/1
chr19	APOE	rs440446	P	.	T	.	0.015	T	T	.	6.762	0.513	N	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4:II:** Miembro de la familia afectado.

Anexo 5. Panel de genes enfermedad de Alzheimer

ABCA1	CR1	IGF1R	PLAU	ZNF292
ABCA7	CSK	IL10	POMT1	
ABCB1	CST3	IL1RN	POMT2	
ABCC9	CTSD	IL6	PON1	
ABCG1	CXCL10	IREB2	PON2	
ABCG4	CYP19A1	IRS1	PPARA	
ACAT2	CYP39A1	KCNMA1	PPARG	
ACE	DAPK1	LAMB1	PPARGC1	
ACTA2	DGKB	LDLR	PPIL2	
ADAM10	DHCR24	LIPA	PPP1CC	
ADAM12	DLST	LIPC	PPP1R3A	
ADORA2B	DNM2	LMNA	PPP3CB	
AGPAT	DNMBP	LPA	PRKAB2	
ANK3	DPYS	LRAT	PRNP	
APBB2	DSC1	LRP1	PRSS11	
APOA1BP	DYRK1A	LRP8	PSEN1	
APOC1	EBF3	LRRTM3	PSEN2	
APOC4	EFNA5	LSS	PTGS2	
APOE	EIF2AK2	MAGI2	PVRL2	
ARID5B	ENTPD7	MAPK8	REN	
ARL5B	EPC2	MAPT	RGS6	
ARMS2	EPHA1	MME	SCD	
ATP6VOA	EPHA4	MARCH5	SEC24C	
ATXN1	ESR1	MS4A4A	SERPINA1	
BACE1	EXOC3L2	MS4A4E	SGPL1	
BACE2	F11R	MS4A6A	SLC2A2	
BCAM	FAS	MTHFD1L	SOAT1	
BDNF	FDPS	MTP18	SORCS1	
BIN1	FYN	MTR	SORCS2	
CAND1	GAB2	MYST4	SORCS3	
CARD8	GRIN2B	NCAM2	SORL1	
CBLC	GRN	NCAPD2	SOS2	
CD2AP	GOLM1	NCSTN	TACR2	
CCNT1	GOT1	NDUFA6	TAP2	
CD33	GRB14	NDUFA8	TARDBP	
CD36	GRIN2B	NEDD9	TCF7L2	
CDK5	GSTO1	NEUROD1	TF	
CDKN2A	GSTO2	NOS3	TGM4	
CDKN2B	GSTZ1	NQO1	TNK1	
CELF2	HFE	NTRK2	TNMD	
CEPT	HK1	NUMB	THRA	
CH25H	HMGCR	NXPH1	TOMM40	
CHAT	HMGCS1	OLIG2	TP63	
CHRNA2	HMGCS2	PCDH11X	TRPC4AP	
CHRNA6	HMMR	PCK1	TTR	
CHRNA7	HMOX1	PDE3B	TUBB	
CHRNB2	HMOX2	PGBD1	UBD	
CHRNB4	HPCAL1	PICALM	VCP	
CLPTM1	HTR2A	PIK3R1	VPS26A	
CLU	IDE	PIN1	WWC1	

Anexo 6.

Interpretación clínica de variantes genéticas según la guía ACMG/AMP 2015

Criterios de clasificación de variantes	
Evidencia muy fuerte de patogenicidad	
PVS1:	variante nula. ((Variante sin sentido (<i>nonsense variant</i>), variante de cambio de marco de lectura (<i>framehift variant</i>), variante canónica a + - 2 nucleótidos del sitio de empalme (<i>splice site variant</i>), variante en el codón de iniciación (<i>initiation codon variant</i>), deleciones simples o multiexón)) en un gen donde las variantes LOF (<i>Loss-of-function variants</i>) son un mecanismo conocido de enfermedad.
Fuerte evidencia de patogenicidad	
PS1	El mismo cambio de aminoácido que una variante patogénica previamente establecida, independientemente del cambio de nucleótido.
PS2	Variante <i>de novo</i> (maternidad y paternidad confirmadas) en una paciente con la enfermedad y sin antecedentes familiares.
PS3	Estudios funcionales bien establecidos <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> que respaldan un efecto dañino en el gen o producto génico.
PS4	La prevalencia de la variante en los individuos afectados es significativamente mayor en comparación con la prevalencia en los controles.
Evidencia moderada de patogenicidad	
PM1	La variante se encuentra ubicada en un punto caliente mutacional y/o dominio funcional crítico y bien establecido (p. Ej., Sitio activo de una enzima) sin variación benigna.
PM2	Variante ausente en controles (o con una frecuencia extremadamente baja si es recesiva) en el Proyecto de Secuenciación de exomas (ESP6500), el Proyecto 1000 genomas (1000 Genomes), o el Consorcio de agregación de exomas (ExAC).
PM3	Para trastornos recesivos, detectada en <i>trans</i> con una variante patogénica. Esto requiere la evaluación de los padres (o hijos) para determinar la fase.
PM4	La longitud de la proteína cambia como resultado de deleciones/inserciones en el marco en una región no repetida o variantes de pérdida de codón de parada (<i>stop-loss variants</i>)
PM5	Nueva variante de cambio de sentido (<i>missense</i>) en un aminoácido en el que se ha reportado previamente otra variante de cambio de sentido (<i>missense</i>) diferente considerada como patogénica.
PM6	Variante <i>de novo</i> , pero sin confirmación de paternidad y maternidad.
Evidencia Soportada de Patogenicidad	
PP1	Cosegregación con enfermedad en múltiples miembros de la familia afectados en un gen que definitivamente se sabe que causa la enfermedad.
PP2	Variante sin sentido (<i>missense</i>) en un gen que tiene una baja tasa de variaciones sin sentido benignas y en el que las variantes sin sentido son un mecanismo común de enfermedad.
PP3	Múltiples líneas de evidencia computacional respaldan un efecto nocivo sobre el gen o producto génico. (conservación, evolución, impacto de empalme, etc.)
PP4	El fenotipo del paciente o los antecedentes familiares son muy específicos para una enfermedad con una sola etiología genética.
PP5	Una fuente confiable establece que la variante es patogénica, pero la evidencia no está disponible para que el laboratorio realice una evaluación independiente.
Evidencia independiente del impacto benigno	
BA1	La frecuencia alélica de la variante es >5% en el Proyecto de Secuenciación de exomas (ESP6500), el Proyecto 1000 genomas (1000 Genomes), o el Consorcio de agregación de exomas (ExAC).
BS1	La frecuencia alélica es mayor de lo esperado para el trastorno.

BS2	La variante ha sido observada en un individuo adulto sano para un trastorno recesivo (homocigoto), dominante (heterocigoto) o ligado al cromosoma X (hemicigótico), con una penetrancia completa esperada a una edad temprana.
BS3	Estudios funcionales bien establecidos <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> no muestran ningún efecto perjudicial sobre la función de la proteína o el empalme.
BS4	Falta de segregación en los miembros afectados de una familia. Advertencia: La presencia de fenocopias para fenotipos comunes (es decir, cáncer, epilepsia) puede simular la falta de segregación entre las personas afectadas. Además, las familias pueden tener más de una variante patogénica que contribuye al trastorno dominante autosómico, lo que confunde aún más una aparente falta de segregación.
Evidencia soportada del impacto benigno	
BP1	Variante sin sentido (<i>missense</i>) en un gen para el que se sabe que las variantes PTV (<i>Protein-truncating variants</i>) principalmente causan enfermedad.
BP2	Observada en <i>trans</i> con una variante patogénica para un gen/trastorno dominante completamente penetrante u observada en <i>cis</i> con una variante patogénica para cualquier patrón de herencia.
BP3	Deleciones/Inserciones en una región repetitiva sin una función conocida.
BP4	Múltiples líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto génico. (conservación, evolución, impacto de empalme, etc.).
BP5	Variante encontrada en un caso con una base molecular alternativa para la enfermedad.
BP6	Una fuente confiable establece que la variante es benigna, pero la evidencia no está disponible para que el laboratorio realice una evaluación independiente.
BP7	Una variante sinónima (<i>synonymous</i>) para la cual los algoritmos de predicción de empalme no predicen ningún impacto en la secuencia de consenso ni la creación de un nuevo sitio de empalme. Y el nucleótido no está altamente conservado.

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. Sue Richards, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W. Grody, Madhuri Hegde, Elaine Lyon, Elaine Spector, Karl Voelkerding & Heidi L. Rehm. Genet Med. 2015 May; 17(5): 405–424. doi:10.1038/gim.2015.30.

Anexo 7.

Variantes identificadas asociadas a Ataxia

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a alguna forma de Ataxia según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Ataxia.

Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Tabla 1. Descripción de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	FIII:1 44	FIII:2 45	FIII:3 46	FIII:1 64	FIII:2 65
chr3	43591327	43591327	G	A	exonic	ANO10	non syn	exon9 c.C1349T p.T450M	Likely benign Likely benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	43618280	43618280	T	C	exonic	ANO10	non syn	exon4 c.A733G p.S245G	Likely benign Likely benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	43602803	43602803	C	T	exonic	ANO10	non syn	exon7 c.G1052A p.R351Q	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	184071063	184071063	G	C	exonic	CLCN2	non syn	exon16 c.C1871G p.T624S	Uncertain significance	Leukoencephalopathy with ataxia	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	213046088	213046088	G	A	exonic	FLVCR1	non syn	exon3 c.C952A p.E318K	Uncertain significance	Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr1	213068595	213068595	C	T	exonic	FLVCR1	non syn	exon10 c.C1631T p.T544M	Likely benign Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/0	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1	213031948	213031948	G	C	exonic	FLVCR1	non syn	exon1 c.G154C p.A52P	other Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
chr16	1638000	1638000	C	G	exonic	IFT140	non syn	exon8 c.G836C p.R279P	Likely benign Likely benign	not specified Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	1634385	1634385	C	T	exonic	IFT140	non syn	exon11 c.G1192A p.V398I	Likely benign Likely benign	not specified Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	23930055	23930055	A	T	exonic	SACS	non syn	exon6 c.T255A p.N85K	other Likely benign	not specified Spastic ataxia Charlevoix-Saguenay type	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr9	135139901	135139901	T	C	exonic	SETX	non syn	exon26 c.A7759G p.I2587V	Other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr9	135202829	135202829	T	C	exonic	SETX	non syn	exon10 c.A4156G p.I1386V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	135203231	135203231	C	T	exonic	SETX	non syn	exon10 c.G3754A	other Benign	not specified	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:1 44	FIII:2 45	FIII:3 46	FIII:1 64	FIII:2 65
chr9	135203409	135203409	SETX	rs17409162	0.037	0.043	0.0479	0.0246	0.056	0.0476	0.0242	0.0515	0.0310	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	152784621	152784621	SYNE1	rs56389778	0.049	0.049	0.0508	0.0224	0.068	0.0491	0.0219	0.0586	0.0310	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	152658062	152658062	SYNE1	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	0.6573	0.7941	0.6010	0.7745	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr6	152443744	152443744	SYNE1	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	0.4739	0.3219	0.5310	0.3305	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	152665261	152665261	SYNE1	rs41297444	0.0024	0.014	0.0019	0.0029	0.0017	0.0017	0.0019	0.0017	0.0012	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr6	152772264	152772264	SYNE1	rs3207090	0.38	0.28	0.4492	0.2673	0.38	0.4448	0.2831	0.4131	0.3141	0/0	0/1	1/1	0/1	0/1
chr6	152658142	152658142	SYNE1	rs11120047	0.44	0.31	0.5741	0.4388	0.39	0.4828	0.3283	0.4813	0.3577	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
chr6	152652034	152652034	SYNE1	rs4786350	0.027	0.098	0.0473	0.1036	0.032	0.0507	0.1029	0.509	0.990	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr6	152647681	152647681	SYNE1	rs34762152	0.086	0.036	0.0819	0.0354	0.088	0.0659	0.0281	0.0864	0.0274	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr6	152540278	152540278	SYNE1	rs2031640	0.086	0.092	0.1144	0.0865	0.085	0.1122	0.0817	0.0986	0.0668	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
chr20	2375262	2375262	TGM6	rs1056899	0.54	0.35	0.3926	0.3110	0.44	0.3805	0.3163	0.4466	0.3517	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr15	43170793	43170793	TTBK2	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	0.7366	0.7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **FIII:1** Miembro de la familia afectado. **FIII:2** Miembro de la familia afectado. **FIII:3** Miembro de la familia afectado. **FIII:1** Miembro de la familia no afectado. **FIII:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 2. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:1 44	FIII:2 45	FIII:3 46	FIII:1 64	FIII:2 65
chr3	G	A	ANO10	rs17409162	0.037	0.043	0.0479	0.0246	0.056	0.0476	0.0242	0.0515	0.0310	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	T	C	ANO10	rs56389778	0.049	0.049	0.0508	0.0224	0.068	0.0491	0.0219	0.0586	0.0310	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	0.6573	0.7941	0.6010	0.7745	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	0.4739	0.3219	0.5310	0.3305	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	G	A	FLVCR1	rs41297444	0.0024	0.014	0.0019	0.0029	0.0017	0.0017	0.0019	0.0017	0.0012	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.38	0.28	0.4492	0.2673	0.38	0.4448	0.2831	0.4131	0.3141	0/0	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	0.44	0.31	0.5741	0.4388	0.39	0.4828	0.3283	0.4813	0.3577	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
chr16	C	G	IFT140	rs4786350	0.027	0.098	0.0473	0.1036	0.032	0.0507	0.1029	0.509	0.990	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.086	0.036	0.0819	0.0354	0.088	0.0659	0.0281	0.0864	0.0274	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	A	T	SACS	rs2031640	0.086	0.092	0.1144	0.0865	0.085	0.1122	0.0817	0.0986	0.0668	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.54	0.35	0.3926	0.3110	0.44	0.3805	0.3163	0.4466	0.3517	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	0.7366	0.7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.56	0.77	0.7251	0.7941	0.69	0.7365	0.7951	0.6782	0.7916	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.64	0.81	0.7635	0.8104	0.79	0.7695	0.8122	0.7646	0.8074	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9397509	0.004	0.01	0.0063	0.0067	0.0058	0.0063	0.0045	0.0068	0.0084	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs117501809	0.012	0.013	0.0272	0.0103	0.024	0.0255	0.0094	0.00211	0.0095	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	G	T	SYNE1	rs2295190	0.077	0.053	0.1182	0.0429	0.1	0.1157	0.0427	0.01200	0.0465	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.55	0.62	0.5761	0.5970	0.57	0.5829	0.6001	0.5601	0.6160	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1

chr6	A	G	SYNE1	rs214976	0.61	0.37	0.4811	0.3196	0.53	0.4674	0.3251	0.5270	0.3565	0/1	0/1	0/1	1/1	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.79	0.71	0.7547	0.7058	0.79	0.7493	0.6978	0.8208	0.7081	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	0.8	0.84	0.7760	0.8730	0.8	0.7798	0.8691	0.8219	0.8568	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.81	0.84	0.7797	0.8756	0.81	0.7825	0.8716	0.8331	0.8592	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	1.	0.99	0.9923	0.9946	0.99	0.9918	0.9944	0.9922	0.9905	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.88	0.92	0.9071	0.9407	0.94	0.9062	0.9437	0.9236	0.9391	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	0.51	0.29	0.3784	0.2935	0.47	0.3676	0.2931	0.4563	0.3110	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **FIII:1** Miembro de la familia afectado. **FIII:2** Miembro de la familia afectado. **FIII:3** Miembro de la familia afectado. **FIII:1** Miembro de la familia no afectado. **FIII:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 3. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SIPhy 29way	FIII:1 44	FIII:2 45	FIII:3 46	FII:1 64	FII:2 65
chr3	G	A	ANO10	rs17409162	1.000	0.737	5.33	7.619	1.048	1.000	0.975	19.037	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	T	C	ANO10	rs56389778	0.223	0.706	2.0	0.567	0.964	0.158	0.789	9.189	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.047	0.737	-5.43	-0.106	-0.461	0.016	0.117	16.244	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	1.000	0.707	4.72	1.487	0.067	0.025	0.938	8.349	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	G	A	FLVCR1	rs41297444	1.000	0.707	3.26	1.774	1.048	1.000	0.995	11.580	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.016	0.707	-2.58	-0.572	-0.538	0.000	0.027	3.348	0/0	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	1.000	0.733	3.17	4.962	-0.264	0.998	0.000	10.146	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
chr16	C	G	IFT140	rs4786350	1.000	0.745	-10.6	-0.279	-1.305	0.007	0.002	4.525	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.992	0.719	-8.77	-1.228	-0.249	0.000	0.000	2.234	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	A	T	SACS	rs2031640	1.000	0.732	0.714	0.354	1.199	0.985	1.000	5.721	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.999	0.707	-3.8	-1.187	-0.392	0.000	0.000	0.083	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr9	T	C	SETX	rs543573	1.000	0.707	-1.62	-1.059	-0.661	0.000	0.000	6.226	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	1.000	0.707	4.72	0.508	0.935	0.001	0.943	13.611	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	1.000	0.707	-9.5	-1.154	-0.694	0.000	0.000	16.379	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9397509	1.000	0.554	5.56	7.875	1.011	1.000	0.999	16.007	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs117501809	1.000	0.554	5.47	7.902	0.932	1.000	0.989	19.325	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	G	T	SYNE1	rs2295190	0.079	0.706	0.627	1.640	1.048	1.000	0.995	8.702	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.000	0.554	-1.25	0.394	-0.863	0.995	0.019	10.963	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	A	G	SYNE1	rs214976	1.000	0.487	5.84	8.636	1.192	0.986	0.998	16.560	0/1	0/1	0/1	1/1	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.066	0.554	4.48	1.496	0.067	1.000	0.964	9.174	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	1.0	0.554	-11.9	-2.486	-3.450	0.000	0.002	2.429	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.001	0.554	3.2	2.928	0.088	1.000	0.996	6.207	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	0.531	0.638	3.99	1.389	-0.398	0.942	0.127	5.983	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.001	0.487	3.66	1.150	-0.403	0.007	0.876	7.763	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	1.000	0.615	5.29	6.437	0.075	1.000	0.921	14.210	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1).

conservada= Puntajes ~1) **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **FIII:1** Miembro de la familia afectado. **FIII:2** Miembro de la familia afectado. **FIII:3** Miembro de la familia afectado. **FII:1** Miembro de la familia no afectado. **FII:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen2 HDIV	Polyphen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	FII:1 44	FII:2 45	FII:3 46	FII:1 64	FII:2 65
chr3	ANO10	rs17409162	D	P	B	D	D	L	T	N	0.34	T	T	.	23.9	0.996	D	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	ANO10	rs56389778	T	B	B	N	D	L	T	N	0.035	T	T	.	7.203	0.984	N	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr3	ANO10	rs3772165	T	B	B	N	P	L	T	N	0.027	T	T	.	14.47	0.912	N	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr3	CLC N2	rs9820367	T	B	B	N	P	N	D	N	0.009	T	T	.	8.548	0.651	N	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	FLVC R1	rs41297444	T	B	B	N	N	N	T	N	0.077	T	T	.	21.7	0.990	D	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr1	FLVC R1	rs3207090	D	P	B	N	P	M	D	N	0.196	T	T	.	10.03	0.951	N	0/0	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1	FLVC R1	rs11120047	T	B	B	N	P	N	D	N	0.078	T	T	.	5.091	0.773	D	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
chr16	IFT1 40	rs4786350	T	B	B	N	N	N	T	N	0.134	T	T	.	0.226	0.709	N	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	IFT1 40	rs34762152	T	B	B	N	P	N	T	N	0.027	T	T	.	0.004	0.992	N	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	SACS	rs2031640	T	D	P	D	P	L	D	N	0.049	T	T	.	22.8	0.998	D	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr9	SETX	rs1056899	T	B	B	N	P	N	D	N	0.008	T	T	.	0.001	0.200	N	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1
chr9	SETX	rs543573	T	B	B	N	P	L	D	N	0.022	T	T	.	0.001	0.164	N	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	SETX	rs1183768	T	P	B	N	P	M	D	N	0.122	T	T	.	17.34	0.959	N	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	SETX	rs1185193	T	B	B	N	P	L	D	N	0.006	T	T	.	0.002	0.744	N	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	SYN E1	rs9397509	T	D	P	D	D	M	T	N	0.667	T	T	.	24.3	0.998	D	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	SYN E1	rs117501809	D	D	D	D	D	M	T	D	0.348	T	T	.	32	0.980	D	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	SYN E1	rs2295190	D	D	D	N	P	M	T	N	0.342	T	T	.	24.5	0.995	D	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	SYN E1	rs4645434	T	B	B	N	P	N	T	N	0.007	T	T	.	5.046	0.149	D	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	SYN E1	rs214976	D	B	B	N	P	L	T	N	0.159	D	D	.	23.4	0.997	D	0/1	0/1	0/1	1/1	0/0
chr6	SYN E1	rs9479297	T	B	B	N	P	N	T	N	0.025	T	T	.	6.360	0.804	N	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	SYN E1	rs6911096	T	B	B	N	P	N	T	N	0.005	T	T	.	0.001	0.200	N	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	SYN E1	rs2306916	T	B	B	N	P	N	T	N	0.051	T	T	.	16.07	0.785	D	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
chr6	SYN E1	rs2147377	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	0.977	0.209	N	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr20	TGM 6	rs2076405	T	B	B	N	P	N	D	N	0.051	T	T	.	0.009	0.260	N	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	TTBK2	rs6493068	T	B	B	.	P	.	T	N	0.045	T	T	.	13.72	0.970	N	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1

Chr: Cromosoma. **Gen**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster**: Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3**: Puntaje de patogenicidad con

la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Familia 2 con Ataxia (F2AT)

Tabla 5. Descripción de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarisease	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr1	213031948	213031948	G	C	exonic	FLVCR1	non syn	exon1 c.G154C p.A52P	other Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/1	0/1	1/1	1/1
chr1	213068595	213068595	C	T	exonic	FLVCR1	non syn	exon10 c.C1631T p.T544M	Likely benign Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/1	0/1	1/1	1/1
chr3	43602803	43602803	C	T	exonic	ANO10	non syn	exon7 c.G1052A p.R351Q	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	1/1	0/1	0/0
chr3	184071063	184071063	G	C	exonic	CLCN2	non syn	exon16 c.C1871G p.T624S	Uncertain significance	Leukoencephalopathy with ataxia	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	152443744	152443744	G	T	exonic	SYNE1	non syn	exon18 c.C2755A p.L919M	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	152469188	152469188	C	G	exonic	SYNE1	non syn	exon8 c.G1433C p.G478A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/0	0/1	0/1	0/0
chr6	152540278	152540278	A	C	exonic	SYNE1	non syn	exon119 c.T21691 G p.F7231V	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	152647681	152647681	A	T	exonic	SYNE1	non syn	exon78 c.T14830 A p.L4944 M	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	152652034	152652034	A	T	exonic	SYNE1	non syn	exon77 c.T13573 A p.S4525T	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	152658062	152658062	C	G	exonic	SYNE1	non syn	exon75 c.G12229 C p.D4077 H	other Likely benign Likely benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	152658142	152658142	T	C	exonic	SYNE1	non syn	exon75 c.A12149 G p.K4050R 121R	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	152665261	152665261	C	A	exonic	SYNE1	non syn	exon73 c.G11967 T p.E3989D	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/0	0/0	0/0	1/1

chr6	152772264	152772264	A	G	exonic	SYNE1	non syn	exon26 c.T3125C p.V1042A A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/0	0/0	0/1
chr6	152784621	152784621	T	C	exonic	SYNE1	non syn	exon19 c.A1985G p.Q662R	Uncertain significance other Likely benign Likely benign Likely benign	Intellectual functioning disability not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia not provided	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	135139901	135139901	T	C	exonic	SETX	non syn	exon26 c.A7759G p.I2587V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	135202829	135202829	T	C	exonic	SETX	non syn	exon10 c.A4156G p.I1386V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	135203231	135203231	C	T	exonic	SETX	non syn	exon10 c.G3754A p.G1252R	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	135203409	135203409	A	C	exonic	SETX	non syn	exon10 c.T3576G p.D1192E	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	108170506	108170506	A	C	exonic	ATM	non syn	exon34 c.A5071C p.S1691R	Benign Benign other	Hereditary cancer- predisposing syndrome Ataxia-telangiectasia syndrome not specified	0/0	0/1	0/0	0/0
chr13	23907909	23907909	A	G	exonic	SACS	non syn	exon8 c.T9665C p.V3222A	other Likely benign	not specified Spastic ataxia Charlevoix- Saguenay type	0/1	0/1	0/0	0/1
chr15	43170793	43170793	A	G	exonic	TTBK2	non syn	exon2 c.T23C p.L8P	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	1638000	1638000	C	G	exonic	IFT140	non syn	exon8 c.G836C p.R279P	Likely benign Likely benign	not specified Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/0	0/1	0/0	0/0
chr20	2375262	2375262	A	G	exonic	TGM6	non syn	exon2 c.A172G p.M58V	Likely benign Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomA D exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomA D genome ALL	gnomAD genome AMR	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	0.44	0.31	0.5741	0.4388	0.39	4828	3283	0.4813	0.3577	0/1	0/1	1/1	1/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.38	0.28	0.4492	0.2673	0.38	4448	2831	0.4131	0.3141	0/1	0/1	1/1	1/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	6573	7941	0.6010	0.7745	0/1	1/1	0/1	0/0
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	4739	3219	0.5310	0.3305	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	G	T	SYNE1	rs2295190	0.077	0.053	0.1182	0.0429	0.1	1157	427	0.1200	0.0465	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.4	0.51	0.3592	0.5248	0.37	3635	5123	0.3490	0.5036	0/0	0/1	0/1	0/0
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	1.	0.99	0.9923	0.9946	0.99	9918	9944	0.9922	0.9905	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.81	0.84	0.7797	0.8756	0.81	7825	8716	0.8331	0.8592	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	0.8	0.84	0.7760	0.8730	0.8	7798	8691	0.8219	0.8568	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs117501809	0.012	0.013	0.0272	0.0103	0.024	255	94	0.0211	0.0095	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.79	0.71	0.7547	0.7058	0.79	7493	6978	0.8208	0.7081	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.55	0.62	0.5761	0.5970	0.57	5829	6001	0.5601	0.6160	0/0	0/0	0/0	1/1
chr6	A	G	SYNE1	rs214976	0.61	0.37	0.4811	0.3196	0.53	4674	3251	0.5270	0.3565	0/1	0/0	0/0	0/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9397509	0.004	0.01	0.0063	0.0067	0.0058	63	45	0.0068	0.0084	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.54	0.35	0.3926	0.3110	0.44	3805	3163	0.4466	0.3517	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	7366	7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.56	0.77	0.7251	0.7941	0.69	7365	7951	0.6782	0.7916	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.64	0.81	0.7635	0.8104	0.79	7695	8122	0.7646	0.8074	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	A	C	ATM	rs1800059	0.0002	0.0014	0.0020	0.0010	0.0022	17	7	0.0021	0.0012	0/0	0/1	0/0	0/0
chr13	A	G	SACS	rs17078605	0.26	0.36	0.2778	0.3946	0.2	2867	3863	0.2134	0.3565	0/1	0/1	0/0	0/1
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	0.51	0.29	0.3784	0.2935	0.47	3676	2931	0.4563	0.3110	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	C	G	IFT140	rs4786350	0.027	0.098	0.0473	0.1036	0.032	507	1029	0.0509	0.0990	0/0	0/1	0/0	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.88	0.92	0.9071	0.9407	0.94	9062	9437	0.9236	0.9391	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 7. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	1.000	0.733	3.17	4.962	-0.264	0.998	0.000	10.146	0/1	0/1	1/1	1/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.016	0.707	-2.58	-0.572	-0.538	0.000	0.027	3.348	0/1	0/1	1/1	1/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.047	0.737	-5.43	-0.106	-0.461	0.016	0.117	16.244	0/1	1/1	0/1	0/0
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	1.000	0.707	4.72	1.487	0.067	0.025	0.938	8.349	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	G	T	SYNE1	rs2295190	0.079	0.706	0.627	1.640	1.048	1.000	0.995	8.702	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	1.000	0.563	5.34	3.438	0.935	0.980	1.000	19.033	0/0	0/1	0/1	0/0
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	0.531	0.638	3.99	1.389	-0.398	0.942	0.127	5.983	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.001	0.554	3.2	2.928	0.088	1.000	0.996	6.207	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	1.0	0.554	-11.9	-2.486	-3.450	0.000	0.002	2.429	0/1	1/1	1/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs117501809	1.000	0.554	5.47	7.902	0.932	1.000	0.989	19.325	0/1	0/0	0/0	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.066	0.554	4.48	1.496	0.067	1.000	0.964	9.174	0/1	0/1	0/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.000	0.554	-1.25	0.394	-0.863	0.995	0.019	10.963	0/0	0/0	0/0	1/1

chr6	A	G	SYNE1	rs214976	1.000	0.487	5.84	8.636	1.192	0.986	0.998	16.560	0/1	0/0	0/0	0/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9397509	1.000	0.554	5.56	7.875	1.011	1.000	0.999	16.007	0/0	0/0	0/0	0/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.999	0.707	-3.8	-1.187	-0.392	0.000	0.000	0.083	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	1.000	0.707	-1.62	-1.059	-0.661	0.000	0.000	6.226	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	1.000	0.707	4.72	0.508	0.935	0.001	0.943	13.611	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	1.000	0.707	-9.5	-1.154	-0.694	0.000	0.000	16.379	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	A	C	ATM	rs1800059	0.004	0.732	2.65	1.224	0.237	0.844	0.927	10.481	0/0	0/1	0/0	0/0
chr13	A	G	SACS	rs17078605	1.000	0.732	5.94	9.325	1.199	1.000	0.996	16.398	0/1	0/1	0/0	0/1
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	1.000	0.615	5.29	6.437	0.075	1.000	0.921	14.210	0/0	0/0	0/0	0/1
chr16	C	G	IFT140	rs4786350	1.000	0.745	-10.6	-0.279	-1.305	0.007	0.002	4.525	0/0	0/1	0/0	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.001	0.487	3.66	1.150	-0.403	0.007	0.876	7.763	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LR T	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATH MM	PROV EAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr 1	FLVCR 1	rs11120047	T	B	B	N	P	N	D	N	0.078	T	T	.	5.091	0.773	D	0/1	0/1	1/1	1/1
chr 1	FLVCR 1	rs3207090	D	P	B	N	P	M	D	N	0.196	T	T	.	10.03	0.951	N	0/1	0/1	1/1	1/1
chr 3	ANO1 0	rs3772165	T	B	B	N	P	L	T	N	0.027	T	T	.	14.47	0.912	N	0/1	1/1	0/1	0/0
chr 3	CLCN2	rs9820367	T	B	B	N	P	N	D	N	0.009	T	T	.	8.548	0.651	N	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 6	SYNE1	rs2295190	D	D	D	N	P	M	T	N	0.342	T	T	.	24.5	0.995	D	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 6	SYNE1	rs2252755	T	P	B	D	P	N	T	N	0.165	T	T	.	9.179	0.226	D	0/0	0/1	0/1	0/0
chr 6	SYNE1	rs2147377	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	0.977	0.209	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs2306916	T	B	B	N	P	N	T	N	0.051	T	T	.	16.07	0.785	D	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 6	SYNE1	rs6911096	T	B	B	N	P	N	T	N	0.005	T	T	.	0.001	0.200	N	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 6	SYNE1	rs117501809	D	D	D	D	D	M	T	D	0.348	T	T	.	32	0.980	D	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 6	SYNE1	rs9479297	T	B	B	N	P	N	T	N	0.025	T	T	.	6.360	0.804	N	0/1	0/1	0/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs4645434	T	B	B	N	P	N	T	N	0.007	T	T	.	5.046	0.149	D	0/0	0/0	0/0	1/1
chr 6	SYNE1	rs214976	D	B	B	N	P	L	T	N	0.159	D	D	.	23.4	0.997	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 6	SYNE1	rs9397509	T	D	P	D	D	M	T	N	0.667	T	T	.	24.3	0.998	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 9	SETX	rs1056899	T	B	B	N	P	N	D	N	0.008	T	T	.	0.001	0.200	N	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 9	SETX	rs543573	T	B	B	N	P	L	D	N	0.022	T	T	.	0.001	0.164	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 9	SETX	rs1183768	T	P	B	N	P	M	D	N	0.122	T	T	.	17.34	0.959	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 9	SETX	rs1185193	T	B	B	N	P	L	D	N	0.006	T	T	.	0.002	0.744	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 11	ATM	rs1800059	T	B	B	N	N	L	T	N	0.663	T	T	T	11.03	0.977	D	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 13	SACS	rs17078605	D	P	B	D	P	L	D	N	0.267	T	T	.	23.1	0.994	D	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 15	TTBK2	rs6493068	T	B	B	.	P	.	T	N	0.045	T	T	.	13.72	0.970	N	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 16	IFT140	rs4786350	T	B	B	N	N	N	T	N	0.134	T	T	.	0.226	0.709	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 20	TGM6	rs2076405	T	B	B	N	P	N	D	N	0.051	T	T	.	0.009	0.260	N	1/1	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto).

Polyphen2HVAR: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Familia 3 con Ataxia (F3AT)

Tabla 9. Descripción de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr 1	213031948	213031948	G	C	exonic	FLVCR1	non syn	exon1 c.G154C p.A52P	other Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 1	213068595	213068595	C	T	exonic	FLVCR1	non syn	exon10 c.C1631T p.T544M	Likely benign Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 1	227152778	227152778	T	G	exonic	ADCK3	non syn	exon3 c.T255G p.H85Q	Benign Likely benign Likely benign	not specified Coenzyme Q10 deficiency Spinocerebellar Ataxia Type Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 3	43602803	43602803	C	T	exonic	ANO10	non syn	exon7 c.G1052A p.R351Q	other Benign Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 3	184071063	184071063	G	C	exonic	CLCN2	non syn	exon16 c.C1871G p.T624S	Uncertain significance	Leukoencephalopathy with ataxia	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 6	152469188	152469188	C	G	exonic	SYNE1	non syn	exon136 c.G24755C p.G8252A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 6	152540278	152540278	A	C	exonic	SYNE1	non syn	exon119 c.T21691G p.F7231V	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 6	152647681	152647681	A	T	exonic	SYNE1	non syn	exon78 c.T14830A p.L4944M	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 6	152652034	152652034	A	T	exonic	SYNE1	non syn	exon77 c.T13573A p.S4525T	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 6	152658141	152658141	C	A	exonic	SYNE1	non syn	exon75 c.G12150T p.K4050N	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 6	152658142	152658142	T	C	exonic	SYNE1	non syn	exon75 c.A12149G p.K4050R	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 6	152665261	152665261	C	A	exonic	SYNE1	non syn	exon73 c.G11967T p.E3989D	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 9	135139901	135139901	T	C	exonic	SETX	non syn	exon26 c.A7759G p.I2587V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	1/1	0/0

chr 9	135140020	135140020	A	G	exonic	SETX	non syn	exon26 c.T7640C p.I2547T	other Likely benign Likely benign	not provided not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 9	135173685	135173685	T	C	exonic	SETX	non syn	exon13 c.A5563G p.T1855A	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 9	135202829	135202829	T	C	exonic	SETX	non syn	exon10 c.A4156G p.I1386V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	0/1	1/1
chr 9	135203231	135203231	C	T	exonic	SETX	non syn	exon10 c.G3754A p.G1252R	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	0/1	1/1
chr 9	135203409	135203409	A	C	exonic	SETX	non syn	exon10 c.T3576G p.D1192E	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	0/1	1/1
chr 11	108138003	108138003	T	C	exonic	ATM	non syn	exon17 c.T2572C p.F858L	Benign Benign Benign Uncertain significance	Ataxia-telangiectasia syndrome not specified Hereditary cancer-predisposing syndrome not provided	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 11	108143456	108143456	C	G	exonic	ATM	non syn	exon22 c.C3161G p.P1054R	Benign Benign Benign	Ataxia-telangiectasia syndrome not specified Hereditary cancer-predisposing syndrome	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 11	108170474	108170474	C	T	exonic	ATM	non syn	exon34 c.C5039T p.P1680L	Uncertain significance Uncertain significance	Hereditary cancer-predisposing syndrome Ataxia-telangiectasia syndrome	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 11	108175462	108175462	G	A	exonic	ATM	non syn	exon37 c.G5557A p.D1853N	other Benign Likely benign	not specified Hereditary cancer-predisposing syndrome Ataxia-telangiectasia syndrome	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 13	23911234	23911234	G	T	exonic	SACS	non syn	exon8 c.C6340A p.L2114I	Benign Uncertain significance	Spastic paraplegia Spastic ataxia Charlevoix-Saguenay type	0/1	0/0	0/1	0/0
chr 15	43170793	43170793	A	G	exonic	TTBK2	non syn	exon2 c.T23C p.L8P	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	1/1	1/1	1/1	0/1
chr 16	1608005	1608005	A	C	exonic	IFT140	non syn	exon19 c.T2330G p.L777R	Likely benign	Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 16	1634385	1634385	C	T	exonic	IFT140	non syn	exon11 c.G1192A p.V398I	Likely benign Likely benign	not specified Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 16	78466428	78466428	C	T	exonic	WWOX	non syn	exon7 c.C496T p.R166C	Likely benign Likely benign Benign Benign	not provided not specified Epileptic encephalopathy early infantile 1 Spinocerebellar ataxia autosomal recessive 12	0/0	0/1	0/1	0/0
chr 20	2375262	2375262	A	G	exonic	TGM6	non syn	exon2 c.A172G p.M58V	Likely benign Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	0/1	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, deleción, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 10. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	0.44	0.31	0.5741	0.4388	0.39	0.4828	0.3283	0.4813	0.3577	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.38	0.28	0.4492	0.2673	0.38	0.4448	0.2831	0.4131	0.3141	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	T	G	ADCK3	rs2297411	0.058	0.011	0.0185	0.0065	0.043	0.0157	0.0068	0.0400	0.0119	0/1	0/1	0/0	0/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	0.6573	0.7941	0.6010	0.7745	1/1	1/1	1/1	1/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	0.4739	0.3219	0.5310	0.3305	0/0	0/1	0/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.4	0.51	0.3592	0.5248	0.37	0.3635	0.5123	0.3490	0.5036	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	1.	0.99	0.9923	0.9946	0.99	0.9918	0.9944	0.9922	0.9905	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.81	0.84	0.7797	0.8756	0.81	0.7825	0.8716	0.8331	0.8592	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	0.8	0.84	0.7760	0.8730	0.8	0.7798	0.8691	0.8219	0.8568	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs28385621	0.088	0.062	0.0762	0.0594	.	0.0746	0.0644	0.0641	0.0632	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.79	0.71	0.7547	0.7058	0.79	0.7493	0.6978	0.8208	0.7081	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.55	0.62	0.5761	0.5970	0.57	0.5829	0.6001	0.5601	0.6160	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.54	0.35	0.3926	0.3110	0.44	0.3805	0.3163	0.4466	0.3517	0/1	0/1	1/1	0/0
chr9	A	G	SETX	rs151117904	0.0026	0.0086	0.0034	0.0055	0.0054	0.0039	0.0065	0.0026	0.0084	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs2296871	0.44	0.23	0.2758	0.2067	0.31	0.2639	0.2055	0.3225	0.2100	0/0	0/0	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	0.7366	0.7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.56	0.77	0.7251	0.7941	0.69	0.7365	0.7951	0.6782	0.7916	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.64	0.81	0.7635	0.8104	0.79	0.7695	0.8122	0.7646	0.8074	1/1	1/1	0/1	1/1
chr11	T	C	ATM	rs1800056	0.0046	0.0086	0.0091	0.0041	0.009	0.0087	0.0049	0.0078	0.0072	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	C	G	ATM	rs1800057	0.0092	0.017	0.0169	0.0088	0.017	0.0166	0.0113	0.0140	0.0143	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	C	T	ATM	rs587782153	.	.	8.24e-06	8.64e-05	.	8.132e-06	5.957e-05	.	.	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	G	A	ATM	rs1801516	0.067	0.097	0.1101	0.0524	0.1	0.1146	0.0611	0.1113	0.0442	0/1	0/1	0/1	0/0
chr13	G	T	SACS	rs146722795	0.0022	0.0014	0.0048	0.0007	0.0037	0.0049	0.0002	0.0063	0.0024	0/1	0/0	0/1	0/0
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	0.51	0.29	0.3784	0.2935	0.47	0.3676	0.2931	0.4563	0.3110	1/1	1/1	1/1	0/1
chr16	A	C	IFT140	rs34535263	0.011	0.0029	0.0035	0.0015	0.014	0.0028	0.0018	0.0108	0.0012	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.086	0.036	0.0819	0.0354	0.088	0.0659	0.0281	0.0864	0.0274	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	WVVOX	rs77314072	0.006	0.0014	0.0013	0.0005	0.0039	0.0012	0.0009	0.0040	0.0024	0/0	0/1	0/1	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.88	0.92	0.9071	0.9407	0.94	0.9062	0.9437	0.9236	0.9391	0/1	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 11. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	1.000	0.733	3.17	4.962	-0.264	0.998	0.000	10.146	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.016	0.707	-2.58	-0.572	-0.538	0.000	0.027	3.348	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	T	G	ADCK3	rs2297411	0.996	0.732	4.43	0.763	0.133	0.002	0.007	5.923	0/1	0/1	0/0	0/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.047	0.737	-5.43	-0.106	-0.461	0.016	0.117	16.244	1/1	1/1	1/1	1/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	1.000	0.707	4.72	1.487	0.067	0.025	0.938	8.349	0/0	0/1	0/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	1.000	0.563	5.34	3.438	0.935	0.980	1.000	19.033	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	0.531	0.638	3.99	1.389	-0.398	0.942	0.127	5.983	1/1	1/1	1/1	1/1

chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.001	0.554	3.2	2.928	0.088	1.000	0.996	6.207	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	1.0	0.554	-11.9	-2.486	-3.450	0.000	0.002	2.429	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs28385621	0.374	0.554	3.69	1.144	0.932	1.000	0.949	11.386	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.066	0.554	4.48	1.496	0.067	1.000	0.964	9.174	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.000	0.554	-1.25	0.394	-0.863	0.995	0.019	10.963	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	T	C	SETX	rs1056899	0.999	0.707	-3.8	-1.187	-0.392	0.000	0.000	0.083	0/1	0/1	1/1	0/0
chr9	A	G	SETX	rs151117904	0.999	0.707	-3.37	0.238	-0.806	0.000	0.000	6.013	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs2296871	1.000	0.707	-8.41	-0.716	-2.015	0.000	0.761	9.753	0/0	0/0	0/1	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	1.000	0.707	-1.62	-1.059	-0.661	0.000	0.000	6.226	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	1.000	0.707	4.72	0.508	0.935	0.001	0.943	13.611	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	1.000	0.707	-9.5	-1.154	-0.694	0.000	0.000	16.379	1/1	1/1	0/1	1/1
chr11	T	C	ATM	rs1800056	0.000	0.732	2.85	2.941	1.011	0.965	0.002	6.672	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	C	G	ATM	rs1800057	1.000	0.707	5.63	6.360	0.935	1.000	0.992	20.050	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	C	T	ATM	rs587782153	1.000	0.732	5.2	6.984	0.935	1.000	0.986	18.754	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	G	A	ATM	rs1801516	1.000	0.732	5.52	5.927	0.998	1.000	1.000	19.804	0/1	0/1	0/1	0/0
chr13	G	T	SACS	rs146722795	1.000	0.732	5.75	7.758	0.953	1.000	1.000	19.949	0/1	0/0	0/1	0/0
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	1.000	0.615	5.29	6.437	0.075	1.000	0.921	14.210	1/1	1/1	1/1	0/1
chr16	A	C	IFT140	rs34535263	1.000	0.707	5.33	8.988	1.088	1.000	0.986	15.296	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.992	0.719	-8.77	-1.228	-0.249	0.000	0.000	2.234	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	C	T	WVOX	rs77314072	0.630	0.638	4.98	1.941	0.935	1.000	0.283	10.526	0/0	0/1	0/1	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.001	0.487	3.66	1.150	-0.403	0.007	0.876	7.763	0/1	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 12. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen 2 HDIV	Polyphen 2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F3I: V:2 48	F3I: V:1 49	F3II: 1 51	F3II: 2 50
chr1	FLVCR1	rs11120047	T	B	B	N	P	N	D	N	0.078	T	T	.	5.091	0.773	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	FLVCR1	rs3207090	D	P	B	N	P	M	D	N	0.196	T	T	.	10.03	0.951	N	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	ADC K3	rs2297411	T	B	B	N	P	N	T	N	0.026	T	T	.	1.331	0.434	N	0/1	0/1	0/0	0/1
chr3	ANO10	rs3772165	T	B	B	N	P	L	T	N	0.027	T	T	.	14.47	0.912	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr3	CLCN2	rs9820367	T	B	B	N	P	N	D	N	0.009	T	T	.	8.548	0.651	N	0/0	0/1	0/1	0/1
chr6	SYNE1	rs2252755	T	P	B	D	P	N	T	N	0.165	T	T	.	9.179	0.226	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr6	SYNE1	rs2147377	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	0.977	0.209	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	SYNE1	rs2306916	T	B	B	N	P	N	T	N	0.051	T	T	.	16.07	0.785	D	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	SYNE1	rs6911096	T	B	B	N	P	N	T	N	0.005	T	T	.	0.001	0.200	N	1/1	1/1	1/1	1/1

chr6	SYNE1	rs28385621	D	B	B	N	P	N	T	N	0.085	T	T	.	22.2	0.931	D	0/0	0/0	0/1	0/0
chr6	SYNE1	rs9479297	T	B	B	N	P	N	T	N	0.025	T	T	.	6.360	0.804	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr6	SYNE1	rs4645434	T	B	B	N	P	N	T	N	0.007	T	T	.	5.046	0.149	D	1/1	1/1	1/1	1/1
chr9	SETX	rs1056899	T	B	B	N	P	N	D	N	0.008	T	T	.	0.001	0.200	N	0/1	0/1	1/1	0/0
chr9	SETX	rs151117904	T	B	B	N	N	N	D	N	0.028	T	T	D	0.165	0.390	N	0/1	0/1	0/1	0/0
chr9	SETX	rs2296871	T	B	B	N	P	N	D	N	0.023	T	T	.	0.002	0.297	N	0/0	0/0	0/1	0/0
chr9	SETX	rs543573	T	B	B	N	P	L	D	N	0.022	T	T	.	0.001	0.164	N	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	SETX	rs1183768	T	P	B	N	P	M	D	N	0.122	T	T	.	17.34	0.959	N	1/1	1/1	0/1	1/1
chr9	SETX	rs1185193	T	B	B	N	P	L	D	N	0.006	T	T	.	0.002	0.744	N	1/1	1/1	0/1	1/1
chr11	ATM	rs1800056	D	P	B	D	N	M	T	D	0.039	T	T	.	8.823	0.994	D	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	ATM	rs1800057	D	D	D	D	D	M	T	D	0.345	T	T	.	26.5	0.997	D	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	ATM	rs587782153	D	D	D	D	D	M	T	D	0.939	T	T	D	33	0.999	D	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	ATM	rs1801516	T	B	B	D	P	L	T	N	0.036	T	T	.	23.2	0.998	D	0/1	0/1	0/1	0/0
chr13	SACS	rs146722795	D	P	B	D	D	M	D	N	0.688	D	D	.	25.5	0.995	D	0/1	0/0	0/1	0/0
chr15	TTBK2	rs6493068	T	B	B	.	P	.	T	N	0.045	T	T	.	13.72	0.970	N	1/1	1/1	1/1	0/1
chr16	IFT140	rs34535263	D	D	D	D	D	M	T	D	0.338	T	T	.	31	0.998	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	IFT140	rs34762152	T	B	B	N	P	N	T	N	0.027	T	T	.	0.004	0.992	N	0/1	0/0	0/0	0/1
chr16	WWOX	rs77314072	T	B	B	N	D	N	T	N	0.081	T	T	.	22.5	0.999	D	0/0	0/1	0/1	0/0
chr20	TGM6	rs2076405	T	B	B	N	P	N	D	N	0.051	T	T	.	0.009	0.260	N	0/1	0/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Familia 4 con Ataxia (F4AT)

Tabla 13. Descripción de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarisease	F4III: 21 125	F4II:1 1 378	F4III: 1 132
chr 3	43602803	43602803	C	T	exonic	ANO10	no syn	exon7 c.G1052A p.R351Q	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	1/1	0/1	1/1
chr 3	184071063	184071063	G	C	exonic	CLCN2	no syn	exon16 c.C1871G p.T624S	Uncertain significance	Leukoencephalopathy with ataxia	0/1	0/1	0/1
chr 3	184071575	184071575	C	T	exonic	CLCN2	no syn	exon15 c.G1598A p.R533Q	other Uncertain significance	Epilepsy with grand mal seizures on awakening Leukoencephalopathy with ataxia	0/1	0/0	0/0
chr 6	152469188	152469188	C	G	exonic	SYNE1	no syn	exon8 c.G1433C p.G478A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	0/1
chr 6	152540278	152540278	A	C	exonic	SYNE1	no syn	exon119 c.T21691G p.F7231V	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	1/1	1/1	1/1
chr 6	152658062	152658062	C	G	exonic	SYNE1	no syn	exon75 c.G12229C p.D4077H	other Likely benign Likely benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/1	0/0	0/0
chr 6	152665261	152665261	C	A	exonic	SYNE1	no syn	exon73 c.G11967T p.E3989D	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/1	0/0	1/1
chr 6	152708310	152708310	G	A	exonic	SYNE1	no syn	exon54 c.C8405T p.A2802V	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/0	0/0
chr 6	152772264	152772264	A	G	exonic	SYNE1	no syn	exon26 c.T3125C p.V1042A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	1/1	0/0	0/0
chr 9	135202829	135202829	T	C	exonic	SETX	no syn	exon10 c.A4156G p.I1386V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	1/1
chr 9	135203231	135203231	C	T	exonic	SETX	no syn	exon10 c.G3754A p.G1252R	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1
chr 9	135203409	135203409	A	C	exonic	SETX	no syn	exon10 c.T3576G p.D1192E	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1
chr 12	42853703	42853703	G	A	exonic	PRICKLE1	no syn	exon8 c.C2404T p.P802S	Uncertain significance other	not specified Progressive myoclonus epilepsy with ataxia	0/1	0/0	0/0
chr 13	23907909	23907909	A	G	exonic	SACS	no syn	exon8 c.T9665C p.V3222A	other Likely benign	not specified Spastic ataxia Charlevoix-Saguenay type	0/1	0/0	0/0
chr 14	102508056	102508056	C	A	exonic	DYNC1H1	no syn	exon65 c.C12087A p.H4029Q	other Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Intellectual Disability Dominant Charcot-Marie-Tooth Type 2 Spinocerebellar Ataxia Dominant	0/1	0/1	0/0
chr 15	43170793	43170793	A	G	exonic	TTBK2	no syn	exon2 c.T23C p.L8P	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	1/1	1/1	0/1
chr 16	1634385	1634385	C	T	exonic	IFT140	no syn	exon11 c.G1192A p.V398I	Likely benign Likely benign	not specified Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/1	0/0	0/1
chr 16	78420787	78420787	G	A	exonic	WWOX	no syn	exon5 c.G208A p.D70N	Benign Benign Benign	not specified Epileptic encephalopathy early infantile 1 Spinocerebellar ataxia autosomal recessive 12	0/1	0/0	0/0

chr 17	8790433	8790433	G	A	exonic	PIK3R5	no syn	exon11 c.C727T p.P243S	Pathogenic	Ataxia-oculomotor apraxia 3	0/1	0/0	0/0
chr 20	2375262	2375262	A	G	exonic	TGM6	no syn	exon2 c.A172G p.M58V	Likely benign Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 14. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	0.6573	0.7941	0.6010	0.7745	1/1	0/1	1/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	0.4739	0.3219	0.5310	0.3305	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	CLCN2	rs13785268	.	.	0.0003	0	0.0004	0.0003	0.0006	0.0002	0	0/1	0/0	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.4	0.51	0.3592	0.5248	0.37	0.3635	0.5123	0.3490	0.5036	0/1	0/1	0/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	1.	0.99	0.9923	0.9946	0.99	0.9918	0.9944	0.9922	0.9905	1/1	1/1	1/1
chr6	C	G	SYNE1	rs11750180	0.012	0.013	0.0272	0.0103	0.024	0.0255	0.0094	0.0211	0.0095	0/1	0/0	0/0
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.55	0.62	0.5761	0.5970	0.57	0.5829	0.6001	0.5601	0.6160	0/1	0/0	1/1
chr6	G	A	SYNE1	rs214950	0.25	0.16	0.2373	0.1858	0.2	0.2350	0.1884	0.2061	0.1866	0/1	0/0	0/0
chr6	A	G	SYNE1	rs214976	0.61	0.37	0.4811	0.3196	0.53	0.4674	0.3251	0.5270	0.3565	1/1	0/0	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	0.7366	0.7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.56	0.77	0.7251	0.7941	0.69	0.7365	0.7951	0.6782	0.7916	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.64	0.81	0.7635	0.8104	0.79	0.7695	0.8122	0.7646	0.8074	1/1	1/1	1/1
chr12	G	A	PRICKLE1	rs15054549	0.001	0.0014	0.0004	0.0002	0.0015	0.0004	0.0001	0.0014	0	0/1	0/0	0/0
chr13	A	G	SACS	rs17078605	0.26	0.36	0.2778	0.3946	0.2	0.2867	0.3863	0.2134	0.3565	0/1	0/0	0/0
chr14	C	A	DYNC1H1	rs10129889	0.099	0.052	0.0742	0.0370	0.13	0.0691	0.0418	0.1265	0.0513	0/1	0/1	0/0
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	0.51	0.29	0.3784	0.2935	0.47	0.3676	0.2931	0.4563	0.3110	1/1	1/1	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.086	0.036	0.0819	0.0354	0.088	0.0659	0.0281	0.0864	0.0274	0/1	0/0	0/1
chr16	G	A	WWOX	rs74944733	0.028	0.0058	0.0071	0.0030	0.022	0.0056	0.0038	0.0222	0.0024	0/1	0/0	0/0
chr17	G	A	PIK3R5	rs61761068	0.0098	0.0043	0.0026	0.0017	0.0091	0.0022	0.0021	0.0086	0.0048	0/1	0/0	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.88	0.92	0.9071	0.9407	0.94	0.9062	0.9437	0.9236	0.9391	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 15. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F4III:21 125	F4II:11 378	F4III:1 132
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.147	0.974	-5.43	-0.106	-0.461	0.016	0.117	16.244	1/1	0/1	1/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.747	0.730	4.72	1.487	0.067	0.025	0.938	8.349	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	CLCN2	rs137852682	0.747	0.730	5.0	5.015	0.935	1.000	0.999	6.885	0/1	0/0	0/0
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.747	0.310	5.34	3.438	0.935	0.980	1.000	19.033	0/1	0/1	0/1
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	0.212	0.428	3.99	1.389	-0.398	0.942	0.127	5.983	1/1	1/1	1/1
chr6	C	G	SYNE1	rs117501809	0.747	0.283	5.47	7.902	0.932	1.000	0.989	19.325	0/1	0/0	0/0
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.052	0.246	-1.25	0.394	-0.863	0.995	0.019	10.963	0/1	0/0	1/1
chr6	G	A	SYNE1	rs214950	0.185	0.133	1.51	4.575	-0.274	0.998	0.000	2.148	0/1	0/0	0/0
chr6	A	G	SYNE1	rs214976	0.517	0.133	5.84	8.636	1.192	0.986	0.998	16.560	1/1	0/0	0/0
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.500	0.730	-1.62	-1.059	-0.661	0.000	0.000	6.226	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.517	0.730	4.72	0.508	0.935	0.001	0.943	13.611	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.747	0.730	-9.5	-1.154	-0.694	0.000	0.000	16.379	1/1	1/1	1/1
chr12	G	A	PRICKLE1	rs150545495	0.249	0.854	-5.74	0.140	-0.718	0.011	0.563	3.961	0/1	0/0	0/0
chr13	A	G	SACS	rs17078605	0.747	0.924	5.94	9.325	1.199	1.000	0.996	16.398	0/1	0/0	0/0
chr14	C	A	DYNC1H1	rs10129889	0.360	0.730	4.59	0.457	0.932	0.995	1.000	8.118	0/1	0/1	0/0
chr15	A	G	TTBK2	rs6493068	0.747	0.372	5.29	6.437	0.075	1.000	0.921	14.210	1/1	1/1	0/1
chr16	C	T	IFT140	rs34762152	0.325	0.830	-8.77	-1.228	-0.249	0.000	0.000	2.234	0/1	0/0	0/1
chr16	G	A	WWOX	rs74944733	0.266	0.558	5.52	5.928	1.048	1.000	1.000	19.451	0/1	0/0	0/0
chr17	G	A	PIK3R5	rs61761068	0.348	0.522	4.68	6.313	0.953	1.000	0.998	11.152	0/1	0/0	0/0
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.078	0.133	3.66	1.150	-0.403	0.007	0.876	7.763	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 16. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phe n2 HDI V	Poly phe n2 HVA R	LRT	Mutati on Taster	Mutati on Assessor	FAT HM M	PRO V EAN	VEST 3 score	Met a SVM	Met a LR	M- CAP	CAD D phred	DAN N score	Fathm m MKL coding	F4II l:21 125	F4II :11 378	F4II l:1 132
chr3	ANO10	rs3772165	T	B	B	N	P	L	T	N	0.027	T	T	.	14.47	0.912	N	1/1	0/1	1/1
chr3	CLCN2	rs9820367	T	B	B	N	P	N	D	N	0.009	T	T	.	8.548	0.651	N	0/1	0/1	0/1
chr3	CLCN2	rs137852682	T	D	B	D	D	L	D	N	0.553	T	T	D	24.8	0.999	D	0/1	0/0	0/0
chr6	SYNE1	rs2252755	T	P	B	D	P	N	T	N	0.165	T	T	.	9.179	0.226	D	0/1	0/1	0/1
chr6	SYNE1	rs2147377	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	0.977	0.209	N	1/1	1/1	1/1
chr6	SYNE1	rs117501809	D	D	D	D	D	M	T	D	0.348	T	T	.	32	0.980	D	0/1	0/0	0/0
chr6	SYNE1	rs4645434	T	B	B	N	P	N	T	N	0.007	T	T	.	5.046	0.149	D	0/1	0/0	1/1
chr6	SYNE1	rs214950	D	B	B	N	P	M	T	N	0.035	T	T	.	7.324	0.310	D	0/1	0/0	0/0
chr6	SYNE1	rs214976	D	B	B	N	P	L	T	N	0.159	D	D	.	23.4	0.997	D	1/1	0/0	0/0
chr9	SETX	rs543573	T	B	B	N	P	L	D	N	0.022	T	T	.	0.001	0.164	N	1/1	1/1	1/1

chr 9	SETX	rs1183768	T	P	B	N	P	M	D	N	0.122	T	T	.	17.34	0.959	N	1/1	1/1	1/1
chr 9	SETX	rs1185193	T	B	B	N	P	L	D	N	0.006	T	T	.	0.002	0.744	N	1/1	1/1	1/1
chr 12	PRICKLE1	rs150545495	T	B	B	N	N	N	T	N	0.083	T	T	T	7.973	0.619	N	0/1	0/0	0/0
chr 13	SACS	rs17078605	D	P	B	D	P	L	D	N	0.267	T	T	.	23.1	0.994	D	0/1	0/0	0/0
chr 14	DYNC1H1	rs10129889	T	B	B	D	P	N	T	N	0.137	T	T	.	19.36	0.888	D	0/1	0/1	0/0
chr 15	TTBK2	rs6493068	T	B	B	.	P	.	T	N	0.045	T	T	.	13.72	0.970	N	1/1	1/1	0/1
chr 16	IFT140	rs34762152	T	B	B	N	P	N	T	N	0.027	T	T	.	0.004	0.992	N	0/1	0/0	0/1
chr 16	WWOX	rs74944733	D	P	P	D	D	M	T	D	0.189	T	T	.	27.2	0.999	D	0/1	0/0	0/0
chr 17	PIK3R5	rs61761068	T	P	P	D	D	L	T	N	0.352	T	T	.	23.3	0.942	D	0/1	0/0	0/0
chr 20	TGM6	rs2076405	T	B	B	N	P	N	D	N	0.051	T	T	.	0.009	0.260	N	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4III:2I:** Miembro de la familia afectado. **F4II:1I:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1I:** Miembro de la familia no afectado.

Familia 5 con Ataxia (F5AT)

Tabla 17. Descripción de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr 1	213031948	213031948	G	C	exonic	FLVCR1	no syn	exon1 c.G154C p.A52P	other Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/1	0/1	0/1
chr 1	213068595	213068595	C	T	exonic	FLVCR1	no syn	exon10 c.C1631T p.T544M	Likely benign Benign	not specified Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa	0/1	0/1	0/1
chr 3	43602803	43602803	C	T	exonic	ANO10	no syn	exon7 c.G1052A p.R351Q	other Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	1/1	0/1	0/1
chr 3	184071063	184071063	G	C	exonic	CLCN2	no syn	exon16 c.C1871G p.T624S	Uncertain significance	Leukoencephalopathy with ataxia	0/1	0/1	0/1
chr 6	152469188	152469188	C	G	exonic	SYNE1	no syn	exon8 c.G1433C p.G478A	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	0/1
chr 6	152470752	152470752	C	A	exonic	SYNE1	no syn	exon7 c.G967T p.A323S	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	0/0
chr 6	152540278	152540278	A	C	exonic	SYNE1	no syn	exon119 c.T21691 G p.F7231V	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	1/1	1/1	1/1

chr 6	152647681	152647681	A	T	exonic	SYNE1	no syn	exon78 c.T14830 A p.L4944M	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	1/1
chr 6	152652034	152652034	A	T	exonic	SYNE1	no syn	exon77 c.T13573 A p.S4525T	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	1/1
chr 6	152658142	152658142	T	C	exonic	SYNE1	no syn	exon75 c.A12149 G p.K4050R	other Benign Benign	not specified Cerebellar ataxia Emery-Dreifuss muscular dystrophy	0/1	0/1	1/1
chr 6	152665261	152665261	C	A	exonic	SYNE1	no syn	exon73 c.G11967 T p.E3989D	other Benign Benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/1	0/1	1/1
chr 9	135202829	135202829	T	C	exonic	SETX	no syn	exon10 c.A4156G p.I1386V	other Benign Benign	not specified Ataxia with Oculomotor Apraxia Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	1/1
chr 9	135203231	135203231	C	T	exonic	SETX	no syn	exon10 c.G3754A p.G1252R	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1
chr 9	135203409	135203409	A	C	exonic	SETX	no syn	exon10c. T3576G p.D1192E	other Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant Ataxia with Oculomotor Apraxia	1/1	1/1	1/1
chr 11	108175462	108175462	G	A	exonic	ATM	no syn	exon37 c.G5557A p.D1853N	other Benign Likely benign	not specified Hereditary cancer-predisposing syndrome Ataxia-telangiectasia syndrome	1/1	0/1	1/1
chr 20	2375262	2375262	A	G	exonic	TGM6	no syn	exon2 c.A172G p.M58V	Likely benign Benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Dominant	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 18. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500si ALL	gnomA D exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomA D genome ALL	gnomA D genome AMR	F5III:13 148	F5III: 9 214	F5III: 10 213
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	0.44	0.31	0.5741	0.4388	0.39	0.4828	0.3283	0.4813	0.3577	0/1	0/1	0/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.38	0.28	0.4492	0.2673	0.38	0.4448	0.2831	0.4131	0.3141	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.66	0.73	0.6505	0.8023	0.56	0.6573	0.7941	0.6010	0.7745	1/1	0/1	0/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.46	0.37	0.4896	0.3177	0.59	0.4739	0.3219	0.5310	0.3305	0/1	0/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.4	0.51	0.3592	0.5248	0.37	0.3635	0.5123	0.3490	0.5036	0/1	0/1	0/1
chr6	C	A	SYNE1	rs17082236	0.12	0.086	0.0677	0.0533	0.13	0.0637	0.0558	0.1135	0.0835	0/1	0/1	0/0
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	1.	0.99	0.9923	0.9946	0.99	0.9918	0.9944	0.9922	0.9905	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.81	0.84	0.7797	0.8756	0.81	0.7825	0.8716	0.8331	0.8592	0/1	0/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	0.8	0.84	0.7760	0.8730	0.8	0.7798	0.8691	0.8219	0.8568	0/1	0/1	1/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.79	0.71	0.7547	0.7058	0.79	0.7493	0.6978	0.8208	0.7081	0/1	0/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.55	0.62	0.5761	0.5970	0.57	0.5829	0.6001	0.5601	0.6160	0/1	0/1	1/1
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.56	0.77	0.7252	0.7945	0.69	0.7366	0.7952	0.6782	0.7900	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.56	0.77	0.7251	0.7941	0.69	0.7365	0.7951	0.6782	0.7916	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.64	0.81	0.7635	0.8104	0.79	0.7695	0.8122	0.7646	0.8074	1/1	1/1	1/1
chr11	G	A	ATM	rs1801516	0.067	0.097	0.1101	0.0524	0.1	0.1146	0.0611	0.1113	0.0442	1/1	0/1	1/1
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.88	0.92	0.9071	0.9407	0.94	0.9062	0.9437	0.9236	0.9391	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:**

Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 19. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr1	G	C	FLVCR1	rs11120047	0.747	0.969	3.17	4.962	-0.264	0.998	0.000	10.146	0/1	0/1	0/1
chr1	C	T	FLVCR1	rs3207090	0.128	0.730	-2.58	-0.572	-0.538	0.000	0.027	3.348	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	ANO10	rs3772165	0.147	0.974	-5.43	-0.106	-0.461	0.016	0.117	16.244	1/1	0/1	0/1
chr3	G	C	CLCN2	rs9820367	0.747	0.730	4.72	1.487	0.067	0.025	0.938	8.349	0/1	0/1	0/1
chr6	C	G	SYNE1	rs2252755	0.747	0.310	5.34	3.438	0.935	0.980	1.000	19.033	0/1	0/1	0/1
chr6	C	A	SYNE1	rs17082236	0.373	0.310	3.96	1.575	0.935	0.989	1.000	10.982	0/1	0/1	0/0
chr6	A	C	SYNE1	rs2147377	0.212	0.428	3.99	1.389	-0.398	0.942	0.127	5.983	1/1	1/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs2306916	0.081	0.283	3.2	2.928	0.088	1.000	0.996	6.207	0/1	0/1	1/1
chr6	A	T	SYNE1	rs6911096	0.983	0.283	-11.9	-2.486	-3.450	0.000	0.002	2.429	0/1	0/1	1/1
chr6	T	C	SYNE1	rs9479297	0.154	0.283	4.48	1.496	0.067	1.000	0.964	9.174	0/1	0/1	1/1
chr6	C	A	SYNE1	rs4645434	0.052	0.246	-1.25	0.394	-0.863	0.995	0.019	10.963	0/1	0/1	1/1
chr9	T	C	SETX	rs543573	0.500	0.730	-1.62	-1.059	-0.661	0.000	0.000	6.226	1/1	1/1	1/1
chr9	C	T	SETX	rs1183768	0.517	0.730	4.72	0.508	0.935	0.001	0.943	13.611	1/1	1/1	1/1
chr9	A	C	SETX	rs1185193	0.747	0.730	-9.5	-1.154	-0.694	0.000	0.000	16.379	1/1	1/1	1/1
chr11	G	A	ATM	rs1801516	0.747	0.924	5.52	5.927	0.998	1.000	1.000	19.804	1/1	0/1	1/1
chr20	A	G	TGM6	rs2076405	0.078	0.133	3.66	1.150	-0.403	0.007	0.876	7.763	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 20. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas como asociadas a alguna forma de Ataxia identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen2 HDIV	Poly phen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHM M	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathm m MKL coding	F5II I:13 148	F5II I:9 214	F5II I:10 213
chr 1	FLVCR1	rs11120047	T	B	B	N	P	N	D	N	0.078	T	T	.	5.091	0.773	D	0/1	0/1	0/1
chr 1	FLVCR1	rs3207090	D	P	B	N	P	M	D	N	0.196	T	T	.	10.03	0.951	N	0/1	0/1	0/1
chr 3	ANO10	rs3772165	T	B	B	N	P	L	T	N	0.027	T	T	.	14.47	0.912	N	1/1	0/1	0/1
chr 3	CLCN2	rs9820367	T	B	B	N	P	N	D	N	0.009	T	T	.	8.548	0.651	N	0/1	0/1	0/1
chr 6	SYNE1	rs2252755	T	P	B	D	P	N	T	N	0.165	T	T	.	9.179	0.226	D	0/1	0/1	0/1

chr 6	SYNE1	rs17082236	T	B	B	N	P	N	T	N	0.043	T	T	.	21.3	0.990	D	0/1	0/1	0/0
chr 6	SYNE1	rs2147377	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	0.977	0.209	N	1/1	1/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs2306916	T	B	B	N	P	N	T	N	0.051	T	T	.	16.07	0.785	D	0/1	0/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs6911096	T	B	B	N	P	N	T	N	0.005	T	T	.	0.001	0.200	N	0/1	0/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs9479297	T	B	B	N	P	N	T	N	0.025	T	T	.	6.360	0.804	N	0/1	0/1	1/1
chr 6	SYNE1	rs4645434	T	B	B	N	P	N	T	N	0.007	T	T	.	5.046	0.149	D	0/1	0/1	1/1
chr 9	SETX	rs543573	T	B	B	N	P	L	D	N	0.022	T	T	.	0.001	0.164	N	1/1	1/1	1/1
chr 9	SETX	rs1183768	T	P	B	N	P	M	D	N	0.122	T	T	.	17.34	0.959	N	1/1	1/1	1/1
chr 9	SETX	rs1185193	T	B	B	N	P	L	D	N	0.006	T	T	.	0.002	0.744	N	1/1	1/1	1/1
chr 11	ATM	rs1801516	T	B	B	D	P	L	T	N	0.036	T	T	.	23.2	0.998	D	1/1	0/1	1/1
chr 20	TGM6	rs2076405	T	B	B	N	P	N	D	N	0.051	T	T	.	0.009	0.260	N	1/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Anexo 8. Panel de genes ataxia

AAAS	BEAN1	CTC1	FA2H	IFT140	MTPAP	PDE6D	PUM1	TSEN54
AARS2	BRAT1	CTDP1	FARS2	INPP5E	MTTP	PDHA1	RARS	TSMF
ABCB7	BSCL2	CTSA	FASTKD2	ISPD	MVK	PDHB	RARS2	TTBK2
ABCD1	BTD	CTSD	FBXL4	ITM2B	NALCN	PDSS1	REEP1	TTC19
ABHD12	C10orf2	CTSF	FGF12	ITPR1	NAT8L	PDSS2	RELN	TTC21B
ACO2	C12orf65	CUL4B	FGF14	KCNA1	NDUFA1	PDYN	RFT1	TTPA
ADCK3	C19ORF12	CWF19L1	FKRP	KCNA2	NDUFA10	PET100	RNASEH1	TTR
ADSL	C5orf42	CYP27A1	FKTN	KCNC1	NDUFA11	PEX1	RNASET2	TUBA1A
AFG3L2	CA8	CYP2U1	FLVCR1	KCNC3	NDUFA12	PEX10	RNF168	TUBB
AHI1	CACNA1A	CYP7B1	FMR1	KCND3	NDUFA2	PEX16	RNF170	TUBB4A
ALDH18A1	CACNA1G	DARS2	FOLR1	KCNJ10	NDUFA9	PEX2	RNF216	TYMP
ALDH5A1	CACNB4	DBT	FOXG1	KCNQ2	NDUFAF1	PEX26	ROGDI	UBA5
ALG6	CAMTA1	DCX	FOXRED1	KCTD7	NDUFAF2	PEX7	RPGRIP1L	UBE3A
ALS2	CAPN1	DDHD1	FTL	KIAA0196	NDUFAF3	PGK1	RRM2B	UCHL1
AMACR	CASK	DDHD2	FXN	KIAA0226	NDUFAF4	PGM3	RTN2	UQCRB
ANO10	CAV1	DGAT2	GABRB3	KIAA0556	NDUFAF5	PHYH	RTN4IP1	UQCRCQ
AP1S2	CC2D2A	DKC1	GALC	KIAA0586	NDUFAF6	PIEZO2	SACS	UROCI
AP4B1	CCDC88C	DLAT	GAMT	KIDINS220	NDUFB3	PIGG	SAMD9L	VAMP1
AP4E1	CDKL5	DLD	GAN	KIF1A	NDUFS1	PIK3R5	SCARB2	VARS2
AP4M1	CECR1	DMXL2	GBA2	KIF1B	NDUFS2	PLA2G6	SCN1A	VLDLR
AP4S1	CEP104	DNAJC19	GBE1	KIF1C	NDUFS3	PLP1	SCN2A	VRK1
AP5Z1	CEP120	DNAJC3	GCH1	KIF5A	NDUFS4	PMM2	SCN8A	VWA3B
APOA1BP	CEP290	DNAJC5	GCLC	KIF7	NDUFS6	PMP22	SCO1	WDR62
NAXE	CEP41	DNM2	GFAP	L1CAM	NDUFS7	PMPCA	SCYL1	WDR73
APOB	CHAMP1	DNMT1	GJA1	L2HGDH	NDUFS8	PNKD	SDHA	WDR81
APOPT1	CHCHD10	DOCK3	GJB1	LAMA1	NDUFV1	PNKP	SDHAF1	WFS1
APTX	CHMP1A	DPM1	GJC2	LARGE	NDUFV2	PNP	SDHD	WWOX
ARL13B	CLCN2	DYNC1H1	GLB1	LIG4	NEU1	PNPLA6	SEPSECS	XPA
ARL6IP1	CLN5	EBF3	GMPPB	LMNB1	NF2	POLG	SETX	XRCC1
ARSA	CLN6	EEF2	GOSR2	LMNB2	NHLRC1	POLR1C	SH3TC2	XRCC4
ARV1	CLN8	EGR2	GPI	LRP4	NIPA1	POLR3A	SIL1	YME1L1
ARX	CLPP	EIF2B1	GPR56	LRPPRC	NKX2-1	POLR3B	SLC13A5	ZFYVE26
ASL	COA5	EIF2B2	GRID2	LRSAM1	NOL3	POMGNT1	SLC16A2	ZIC1
ASS1	COG4	EIF2B3	GRM1	MAG	NPC1	POMGNT2	SLC17A5	ZIC4
ATCAY	COL18A1	EIF2B4	GRN	MAN2B1	NPC2	POMT1	SLC19A2	ZNF592
ATL1	COQ2	EIF2B5	GSS	MAPK10	NPHP1	POMT2	SLC19A3	
ATM	COQ4	ELOVL4	HACE1	MARS2	NT5C2	PPT1	SLC1A3	
ATP13A2	COQ6	ELOVL5	HARS	MBD5	NUBPL	PRDM8	SLC20A2	
ATP1A2	COQ9	ENTPD1	HCN1	MECP2	NUP62	PRF1	SLC25A46	
ATP1A3	COX10	EOMES	HEPACAM	MECR	OFD1	PRICKLE1	SLC2A1	
ATP2B3	COX14	EPM2A	HERC1	MFSD8	OPA1	PRICKLE2	SLC33A1	
ATP7B	COX15	ERCC3	HEXA	MKS1	OPA3	PRKCG	SLC39A4	
ATP8A2	COX20	ERCC4	HEXB	MLC1	OPHN1	PRNP	SLC46A1	
ATPAF2	COX6B1	ERCC5	HIBCH	MMADHC	OTC	PRPS1	SLC52A2	
AUH	CP	ERCC6	HLCS	MME	OTUD4	PRRT2	SLC52A3	
B4GALNT1	CPS1	ERCC8	HNRNPH2	MPDU1	PANK2	PRX	SLC6A1	
B9D1	CPT1C	ERLIN1	HSD17B4	MPV17	PAX6	PSAP	SLC6A19	
BCKDHA	CSPP1	ERLIN2	HSPD1	MPZ	PC	PSEN1	SLC9A1	
BCKDHB	CSTB	ETHE1	HTRA1	MRE11A	PCDH19	PTRH2	SLC9A6	
BCS1L	CTBP1	EXOSC3	IBA57	MTFMT	PCNA	PTS	SNAP25	

Anexo 9.

Variantes identificadas con los criterios de priorización en las Familias con Ataxia

La priorización de las variantes se realizó teniendo en cuenta diferentes criterios: 1. Calidad de las secuencias: Se tuvieron en cuenta las variantes con una profundidad mayor a 30 lecturas ($DP > 30$). 2. Panel de genes candidatos para la enfermedad de Ataxia. Este panel se diseñó a partir de la información contenida en el panel diseñado por la Universidad de Chicago, el cual, contiene una lista de 484 genes que han sido asociados a diferentes formas de Ataxia (Ataxias autosómicas dominantes, Ataxias autosómicas recesivas y Ataxias ligadas al X), <https://dnatesting.uchicago.edu/tests/ataxia-exome-panel>. 3. Tipo de variante: Se tuvieron en cuenta solo las variantes sinónimas las cuales tienen un mayor efecto en la proteína al generar un cambio en la secuencia de aminoácidos. 4. Modo de herencia del fenotipo: Autosómico recesivo. 5. Frecuencia alélica de la variante (rara $MAF < 0.05$) 6. valores de conservación evolutiva y patogenicidad.

Se seleccionaron las variantes candidatas según los criterios de priorización. Se consideraron como variantes candidatas, las variantes no sinónimas con un $MAF > 0.05$ que estuvieran presentes en el panel y que se consideraran deletéreas o posiblemente deletéreas por más de tres predictores de patogenicidad incluyendo SIFT y Polyphem2 y que presentaran valores superiores a 14 por el predictor CADD. Adicionalmente que la variante estuviese reportada en el individuo afectado y estuviera ausente en los individuos sanos, siguiendo el patrón de herencia.

En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Ataxia.

Familia 1 con Ataxia (F1AT)

Tabla 1. Descripción de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (F1AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F1III:1 44	F1III:2 45	F1III:3 46	F1II:1 64	F1II:2 65
chr 6	44271037	44271037	G	A	exonic	AARS2	non syn	exon15 c.C2131T p.R711C	.	.	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 6	135751024	135751024	G	A	exonic	AHI1	non syn	exon16 c.C2488T p.R830	other other	not specified Joubert syndrome	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 3	43591327	43591327	G	A	exonic	ANO10	non syn	exon9 c.C1349T p.T450M	Likely benign Likely benign	not specified Spinocerebellar Ataxia Recessive	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 2	21229905	21229905	T	C	exonic	APOB	non syn	exon26 c.A9835G p.S3279G	other Benign Benign Benign	Familial hypercholesterolemia Hypercholesterolemia autosomal dominant type B Hypobetalipoproteinemia familial 1 not specified	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 22	51065361	51065361	C	A	exonic	ARSA	non syn	exon3 c.G585T p.W195C	Benign Likely benign	not specified Metachromatic leukodystrophy	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 17	19265952	19265952	C	T	exonic	B9D1	non syn	exon1 c.G83A p.R28K	Likely benign Benign	Meckel-Gruber syndrome not specified	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 4	15504459	15504459	T	G	exonic	CC2D2A	non syn	exon7 c.T351G p.S117R	Likely benign other	not specified not provided	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 12	88508258	88508258	T	C	exonic	CEP290	non syn	exon20 c.A1991G p.D664G	not provided other Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign Benign Benign Benign	not provided not specified Meckel-Gruber syndrome Renal dysplasia and retinal aplasia Leber congenital amaurosis Bardet-Biedl syndrome Joubert syndrome Joubert syndrome Meckel-Gruber syndrome Nephronophthisis	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 16	89718031	89718031	C	T	exonic	CHMP1A	non syn	exon2 c.G31A p.A11T	other	not specified	0/1	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 16	14029033	14029033	G	A	exonic	ERCC4	non syn	exon8 c.G1244A p.R415Q	Benign Likely benign	not specified Xeroderma pigmentosum	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr X	147030322	147030322	C	T	exonic	FMR1	non syn	exon15 c.C1523T p.T508I	Benign	not specified	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 19	1398964	1398964	C	T	exonic	GAMT	stopg ain	exon5 c.G521A p.W174X	.	.	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 16	57693498	57693498	T	C	exonic	GPR56	non syn	exon11 c.T1475C p.M492T	other	not specified	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 1	160011512	160011512	G	A	exonic	KCNJ10	non syn	exon2 c.C811T p.R271C	other Benign	not specified SeSAME syndrome	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 1	10397567	10397567	A	G	exonic	KIF1B	non syn	exon29 c.A3260G p.Y1087C	Likely benign Likely benign Likely benign Benign	Pheochromocytoma Charcot-Marie-Tooth Type 2 Neuroblastoma Charcot-Marie-Tooth disease type 2	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 11	46880592	46880592	G	C	exonic	LRP4	non syn	exon38 c.C5660G p.S1887C	Uncertain significance	not specified	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 11	46886077	46886077	A	T	exonic	LRP4	non syn	exon36 c.T5165A p.L1722H	Likely benign	Syndactyly Cenani Lenz type	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 19	5893058	5893058	G	A	exonic	NDUFA1 1	non syn	exon4 c.C557T p.A186V	.	.	1/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 7	103292201	103292201	G	A	exonic	RELN	non syn	exon15 c.C1799T p.S600F	other	not specified	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 6	152658062	152658062	C	G	exonic	SYNE1	non syn	exon75 c.G12229C p.D4077H	other Likely benign Likely benign	not specified Emery-Dreifuss muscular dystrophy Cerebellar ataxia	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0

chr 12	111080154	111080154	G	C	exonic	TCTN1	non syn	exon11 c.G1291C p.V431L	.	.	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0
chr 14	102891495	102891495	G	A	exonic	TECPR2	non syn	exon6 c.G818A p.R273H	.	.	0/1	0/0	0/1	0/1	0/0
chr 2	98809432	98809432	T	C	exonic	VWA3B	non syn	exon11 c.T1538C p.I513T	.	.	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 6	44271037	44271037	G	A	exonic	AARS2	non syn	exon15 c.C2131T p.R711C	.	.	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 6	135751024	135751024	G	A	exonic	AHI1	non syn	exon16 c.C2488T p.R830V	other other	not specified Joubert syndrome	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **FIII:1** Miembro de la familia afectado. **FIII:2** Miembro de la familia afectado. **FIII:3** Miembro de la familia afectado. **FIII:1** Miembro de la familia no afectado. **FIII:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 2. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:1:44	FIII:2:45	FIII:3:46	FIII:1:64	FIII:2:65
chr6	G	A	AARS2	.	.	4.148e-05	8.678e-05	.	rs758466937	3.281e-05	2.978e-05	9.693e-05	0	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	G	A	AHI1	0.011	0.014	0.0385	0.0590	0.02	rs13312995	0.0203	0.0177	0.0189	0.0203	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr3	G	A	ANO10	0.037	0.043	0.0479	0.0246	0.056	rs17409162	0.0476	0.0242	0.0515	0.0310	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr2	T	C	APOB	0.0072	0.0086	0.0044	0.0067	0.0086	rs12720854	0.0043	0.0061	0.0066	0.0107	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr2	C	A	ARSA	0.019	0.023	0.0536	0.0280	0.057	rs6151415	0.0533	0.0273	0.0528	0.0334	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1	C	T	B9D1	0.028	0.0029	0.0465	0.0274	0.016	rs2296978	0.0285	0.0089	0.0223	0.0131	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr4	T	G	CC2D2A	0.0014	0.0043	0.0017	0.0027	0.0015	rs186264635	0.0013	0.0015	0.0011	0.0012	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	T	C	CEP290	0.044	0.092	0.0161	0.0903	0.0094	rs79705698	0.0335	0.0928	0.0193	0.1062	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1	C	T	CHMP1A	0.0012	0.0029	0.0006	0.0022	0.0005	rs187184327	0.0007	0.0029	0.0005	0.0060	0/1	0/1	0/1	0/0	0/1
chr1	G	A	ERCC4	0.029	0.039	0.0557	0.0383	0.055	rs1800067	0.0563	0.0456	0.0453	0.0632	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chrX	C	T	FMR1	0.0005	.	0.0009	0.0004	0.0017	rs45540244	0.0010	0.0003	0.0010	0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	C	T	GAMT	.	.	8.309e-06	0	.	rs200444143	4.065e-06	0	.	.	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr1	T	C	GPR56	0.017	0.053	0.0320	0.0313	0.025	rs17379472	0.0331	0.0337	0.0332	0.0394	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	KCNJ10	0.015	0.026	0.0457	0.0200	0.048	rs1130183	0.0462	0.0245	0.0534	0.0263	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	A	G	KIF1B	0.04	0.039	0.0325	0.0269	0.032	rs2297881	0.0328	0.0292	0.0370	0.0442	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr1	G	C	LRP4	0.0012	0.0043	0.0010	0.0015	0.0012	rs149082597	0.0010	0.0014	0.0011	0.0024	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1

chr1 1	A	T	LRP4	0.012	0.02	0.0186	0.0121	0.016	rs117 93690 4	0.0197	0.0125	0.0212	0.0131	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1 9	G	A	NDUFA 11	0.03	0.048	0.0515	0.0326	.	rs129 80262	0.0579	0.0459	0.0567	0.0634	1/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr7	G	A	RELN	0.006	0.013	0.0108	0.0029	0.011	rs780 08536	0.0107	0.0034	0.0115	0.0048	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	C	G	SYNE1	0.012	0.013	0.0272	0.0103	0.024	rs117 50180 9	0.0255	0.0094	0.0211	0.0095	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1 2	G	C	TCTN1	0.0002	0.0014	0.0008	0.0003	0.000 9	rs188 81709 8	0.0008	0.0003	0.0005	0.0012	0/0	0/1	0/0	0/19	0/0
chr1 4	G	A	TECPR2	0.0002	0.0014	0.0001	0.0007	0.000 2	rs144 06912 5	0.0001	0.0003	6.462e- 05	0	0/1	0/0	0/1	0/1	0/0
chr2	T	C	VWA3B	0.017	0.011	0.0444	0.0137	0.044	rs747 35968	0.0442	0.0175	0.0460	0.0287	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **FIII:1** Miembro de la familia afectado. **FIII:2** Miembro de la familia afectado. **FIII:3** Miembro de la familia afectado. **FII:1** Miembro de la familia no afectado. **FII:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 3. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	FIII:1 44	FIII:2 45	FIII:3 46	FII:1 64	FII:2 65
chr6	G	A	AARS2		rs758466937	0.662	0.707	5.31	2.888	0.126	1.000	0.994	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	G	A	AHI1		rs13312995	0.806	0.615	4.01	2.288	0.902	1.000	0.985	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr3	G	A	ANO10		rs17409162	1.000	0.737	5.33	7.619	1.048	1.000	0.975	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr2	T	C	APOB		rs12720854	1.000	0.554	3.41	3.427	0.868	1.000	0.159	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr22	C	A	ARSA		rs6151415	1.000	0.706	3.27	1.048	0.935	0.998	0.947	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr17	C	T	B9D1		rs2296978	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr4	T	G	CC2D2A		rs186264635	0.750	0.706	-0.924	-0.085	-0.136	0.009	0.991	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	T	C	CEP290		rs79705698	1.000	0.651	5.87	5.831	1.061	1.000	0.935	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
chr16	C	T	CHMP1A		rs187184327	0/1	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	G	A	ERCC4		rs1800067	1.000	0.707	5.77	9.602	0.953	1.000	0.995	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chrX	C	T	FMR1		rs45540244	0.981	.	5.61	2.509	0.935	1.000	1.000	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr19	C	T	GAMT		rs200444143	1.000	0.635	3.96	4.719	0.783	1.000	1.000	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr16	T	C	GPR56		rs17379472	1.000	0.707	4.9	5.950	1.011	1.000	1.000	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	KCNJ10		rs1130183	1.000	0.554	5.44	2.187	1.048	0.963	0.988	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	A	G	KIF1B		rs2297881	1.000	0.707	5.84	9.325	1.199	1.000	1.000	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	G	C	LRP4		rs149082597	1.000	0.672	5.97	5.342	0.998	1.000	1.000	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr11	A	T	LRP4		rs117936904	0.984	0.707	5.99	6.744	1.088	1.000	0.997	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr19	G	A	NDUFA11		rs12980262	0.889	0.676	0.789	-0.137	0.579	0.000	0.002	1/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr7	G	A	RELN		rs78008536	1.000	0.554	5.8	7.632	1.045	1.000	0.971	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	C	G	SYNE1		rs117501809	1.000	0.554	5.47	7.902	0.932	1.000	0.989	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	G	C	TCTN1		rs188817098	1.000	0.653	5.18	2.265	1.048	0.992	0.996	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0
chr14	G	A	TECPR2		rs144069125	1.000	0.706	5.27	8.383	1.047	1.000	0.159	0/1	0/0	0/1	0/1	0/0
chr2	T	C	VWA3B		rs74735968	1.000	0.497	5.5	5.465	0.964	1.000	0.760	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **FIII:1** Miembro

de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Ataxia (FIAT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen2 HDIV	Polyphen2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	MetaSVM	MetaLR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F1III:1:44	F1II:1:45	F1II:1:46	F1II:1:64	F1II:1:65
chr6	AARS2	rs758466937	D	D	D	D	D	M	T	D	0.712	D	T	D	24.6	0.999	D	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	AHI1	rs13312995	D	D	D	D	D	M	T	D	0.361	T	T	.	34	0.999	D	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr3	ANO10	rs17409162	D	P	B	D	D	L	T	N	0.34	T	T	.	23.9	0.996	D	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr2	APOB	rs12720854	D	D	D	N	N	M	T	N	0.025	T	T	.	0.054	0.986	D	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr22	ARSA	rs6151415	D	D	P	N	D	L	D	N	0.195	T	T	.	27.0	0.988	D	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr17	B9D1	rs2296978	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1
chr4	CC2D2A	rs186264635	D	P	P	N	D	M	T	N	0.459	T	T	T	25.7	0.997	D	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr12	CEP290	rs79705698	D	D	P	N	P	M	T	N	0.152	T	T	.	27.5	0.994	D	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
chr16	CHMP1A	rs187184327	0/1	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	ERCC4	rs1800067	D	D	D	D	D	M	T	D	0.442	T	T	.	35	1.000	D	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chrX	FMR1	rs45540244	D	.	.	.	D	.	T	N	.	T	T	D	11.16	0.999	D	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1
chr19	GAMT	rs200444143	.	.	.	D	D	39	0.997	D	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr16	GPR56	rs17379472	D	D	P	D	D	M	T	D	0.32	T	T	.	26.7	0.994	D	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1	KCNJ10	rs1130183	D	D	P	D	D	L	D	D	0.246	D	D	.	29.8	0.999	D	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	KIF1B	rs2297881	D	D	D	D	D	M	T	D	0.291	T	T	.	31	0.998	D	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0
chr11	LRP4	rs149082597	D	D	P	D	D	N	D	N	0.495	D	D	D	24.0	0.992	D	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr11	LRP4	rs117936904	D	D	P	D	D	L	D	N	0.462	T	T	.	29.4	0.982	D	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
chr19	NDUF A11	rs12980262	D	P	B	.	N	.	.	N	0.054	T	T	.	5.237	0.993	N	1/1	0/0	0/1	0/1	0/1
chr7	RELN	rs78008536	D	P	P	D	D	M	T	D	0.312	T	T	.	28.4	0.999	D	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0
chr6	SYNE1	rs117501809	D	D	D	D	D	M	T	D	0.348	T	T	.	32	0.980	D	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	TCTN1	rs188817098	D	D	P	N	D	M	D	N	0.802	T	D	D	27.9	0.998	D	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0
chr14	TECPR2	rs144069125	D	P	B	D	D	M	T	D	0.508	T	T	D	22.9	0.999	D	0/1	0/0	0/1	0/1	0/0
chr2	VWA3B	rs74735968	D	D	D	D	N	M	T	D	0.442	T	T	.	24.5	0.998	D	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D= Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F1III:1** Miembro de la familia afectado. **F1III:2** Miembro de la familia afectado. **F1III:3** Miembro de la familia afectado. **F1II:1** Miembro de la familia no afectado. **F1II:2** Miembro de la familia no afectado.

Familia 2 con Ataxia (F2AT)

Tabla 5. Descripción de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVar disease	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr5	167913510	167913510	G	A	exonic	RARS	non syn	exon1 c.G7A p.V3I	Benign	not specified	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	52515354	52515354	A	G	exonic	ATP7B	non syn	exon12 c.T2798C p.V933A	Benign other	Wilson disease not specified	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	52544805	52544805	C	G	exonic	ATP7B	non syn	exon3 c.G1366C p.V456L	other Benign	Wilson disease not specified	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	52548140	52548140	A	C	exonic	ATP7B	non syn	exon2 c.T1216G p.S406A	other Benign	Wilson disease not specified	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	73518203	73518203	G	C	exonic	TSEN54	non syn	exon8 c.G1041C p.K347N	Benign Benign	not specified Pontocerebellar hypoplasia	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F2III: 1 120	F2III: 2 131	F2III: 3 133	F2II: 1 128
chr5	G	A	RARS	rs244903	0.68	0.71	0.6021	0.6914	0.62	0.6014	0.7382	0.6339	0.7267	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	A	G	ATP7B	rs1801249	0.54	0.59	0.5653	0.6418	0.58	0.5692	0.6374	0.5733	0.6340	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	C	G	ATP7B	rs1801244	0.38	0.39	0.4346	0.3833	0.41	0.4395	0.3867	0.4190	0.3986	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	A	C	ATP7B	rs1801243	0.38	0.39	0.4388	0.3822	0.4	0.4443	0.3857	0.4155	0.4069	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	G	C	TSEN54	rs9911502	0.44	0.43	0.6414	0.4666	0.54	0.5863	0.3693	0.5336	0.4019	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 7. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F2III:1 120	F2III:2 131	F2III:3 133	F2II:1 128
chr5	G	A	RARS	rs244903	0.983	0.072	4.82	4.084	1.048	0.994	0.604	14.780	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	A	G	ATP7B	rs1801249	0.163	0.484	0.087	0.031	-0.304	0.000	0.314	1.657	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	C	G	ATP7B	rs1801244	0.473	0.428	-0.181	-0.911	0.935	0.000	0.954	2.164	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	A	C	ATP7B	rs1801243	0.405	0.428	-0.027	-1.552	1.199	0.000	0.946	4.421	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	G	C	TSEN54	rs9911502	0.747	0.609	4.5	3.941	0.940	1.000	0.895	13.893	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Ataxia (F2AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen2 HDIV	Polyphen2 HVAR	LRT	MutationTaster	MutationAssessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	MetaSVM	MetaLR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F2II:1 120	F2II:2 131	F2II:3 133	F2II:1 128
chr5	RARS	rs244903	T	B	B	N	P	N	T	N	0.044	T	T	.	18.77	0.898	D	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	ATP7B	rs1801249	T	B	B	N	P	N	D	N	0.008	T	T	.	0.049	0.239	N	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	ATP7B	rs1801244	T	B	B	N	P	N	D	N	0.059	T	T	.	9.223	0.868	N	1/1	1/1	0/1	0/1
chr13	ATP7B	rs1801243	T	B	B	N	P	N	D	N	0.047	T	T	.	0.164	0.984	N	1/1	1/1	0/1	0/1
chr17	TSEN54	rs9911502	D	D	P	D	P	M	T	N	0.081	T	T	.	26.17	0.947	D	1/1	1/1	0/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LRT (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssessor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssessor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2III:1:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:3:** Miembro de la familia no afectado. **F2II:1:** Miembro de la familia no afectado.

Familia 3 con Ataxia (F3AT)

Tabla 9. Descripción de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr 6	135732649	135732649	T	C	exonic	AHI1	non syn	exon19 c.A2798G p.Y933C	other	not specified	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 13	103513944	103513944	A	G	exonic	BIVM- ERCC5	non syn	exon7 c.A760G p.M254V	other Likely benign	not specified Xeroderma pigmentosum	0/0	0/1	0/0	0/1
chr 5	37182881	37182881	G	T	exonic	C5orf42	non syn	exon26 c.C5402A p.A1801E	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 5	37182886	37182886	A	T	exonic	C5orf42	Stop gain	exon26 c.T5397A p.Y1799X	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 5	37182888	37182888	A	T	exonic	C5orf42	non syn	exon26 c.T5395A p.Y1799N	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 12	88508258	88508258	T	C	exonic	CEP290	non syn	exon20 c.A1991G p.D664G	not provided other Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign Benign Benign Benign	not provided not specified Meckel-Gruber syndrome Renal dysplasia and retinal aplasia Leber congenital amaurosis Bardet-Biedl syndrome Joubert syndrome Joubert syndrome Meckel-Gruber syndrome Nephronophthisis	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 16	14029033	14029033	G	A	exonic	ERCC4	non syn	exon8 c.G1244A p.R415Q	Benign Likely benign	not specified Xeroderma pigmentosum	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 1	213037164	213037164	A	G	exonic	FLVCR1	non syn	exon2 c.A836G p.Y279C	.	.	0/1	0/1	0/0	0/1
chr 16	1608005	1608005	A	C	exonic	IFT140	non syn	exon19 c.T2330G p.L777R	Likely benign	Renal dysplasia retinal pigmentary dystrophy cerebellar ataxia and skeletal dysplasia	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 11	66638269	66638269	C	T	exonic	PC	non syn	exon6 c.G728A p.R243Q	.	.	0/0	0/1	0/1	0/0
chr 10	72360496	72360496	G	A	exonic	PRF1	non syn	exon2 c.C163T p.R55C	.	.	0/0	0/1	0/1	0/0
chr 13	23911234	23911234	G	T	exonic	SACS	non syn	exon8 c.C6340A p.L2114I	Benign Uncertain significance	Spastic paraplegia Spastic ataxia Charlevoix- Saguenay type	0/1	0/0	0/1	0/0
chr 12	52162823	52162823	C	T	exonic	SCN8A	non syn	exon17 c.C3076T p.R1026C	other Benign Likely benign	not specified Early infantile epileptic encephalopathy Early Infantile Epileptic Encephalopathy Autosomal Dominant	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 22	31018975	31018975	T	C	exonic	TCN2	non syn	exon8 c.T1127C p.L376S	Likely benign	Transcobalamin II deficiency	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 14	102891495	102891495	G	A	exonic	TECPR2	non syn	exon6 c.G818A p.R273H	.	.	0/1	0/0	0/1	0/1
chr 6	135732649	135732649	T	C	exonic	AHI1	non syn	exon19 c.A2798G p.Y933C	other	not specified	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 10. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr6	T	C	AH11	rs41288013	0.0016	0.0014	0.0040	0.0029	0.0046	0.0040	0.0041	0.0044	0.0048	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	A	G	BIVM-ERCC5	rs1047769	0.019	0.023	0.0294	0.0188	0.027	0.0298	0.0181	0.0208	0.0263	0/0	0/1	0/0	0/1
chr5	G	T	C5orf42	8.349e-06	3.127e-05	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	A	T	C5orf42	4.109e-06	3.038e-05	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	A	T	C5orf42	4.103e-06	3.031e-05	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr12	T	C	CEP290	rs79705698	0.044	0.092	0.0161	0.0903	0.0094	0.0335	0.0928	0.0193	0.1062	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	G	A	ERCC4	rs1800067	0.029	0.039	0.0557	0.0383	0.055	0.0563	0.0456	0.0453	0.0632	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1	A	G	FLVCR1	rs779345090	.	.	1.649e-05	0.0002	.	4.061e-05	0.0002	.	.	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	A	C	IFT140	rs34535263	0.011	0.0029	0.0035	0.0015	0.014	0.0028	0.0018	0.0108	0.0012	0/1	0/0	0/0	0/1
chr11	C	T	PC	rs535547651	0.0002	0.0014	3.319e-05	8.679e-05	.	1.628e-05	2.978e-05	3.237e-05	0	0/0	0/1	0/1	0/0
chr10	G	A	PRF1	rs201032696	0.0002	0.0014	0.0001	0.0015	.	0.0002	0.0016	3.231e-05	0.0012	0/0	0/1	0/1	0/0
chr13	G	T	SACS	rs146722795	0.0022	0.0014	0.0048	0.0007	0.0037	0.0049	0.0002	0.0063	0.0024	0/1	0/0	0/1	0/0
chr12	C	T	SCN8A	rs117217073	0.0048	0.0086	0.0118	0.0049	0.011	0.0118	0.0047	0.0129	0.0036	0/1	0/0	0/0	0/1
chr22	T	C	TCN2	rs1131603	0.02	0.023	0.0427	0.0211	0.036	0.0425	0.0216	0.0406	0.0370	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	G	A	TECPR2	rs144069125	0.0002	0.0014	0.0001	0.0007	0.0002	0.0001	0.0003	6.462e-05	0	0/1	0/0	0/1	0/1
chr6	T	C	AH11	rs41288013	0.0016	0.0014	0.0040	0.0029	0.0046	0.0040	0.0041	0.0044	0.0048	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 11. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F3IV:2 48	F3IV:1 49	F3II:1 51	F3II:2 50
chr6	T	C	AHI1	rs41288013	0.989	0.758	-2.53	0.499	0.150	0.992	0.979	1.684	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	A	G	BIVM- ERCC5	rs1047769	1.000	0.732	5.59	2.918	1.199	1.000	1.000	8.155	0/0	0/1	0/0	0/1
chr5	G	T	C5orf42	.	1.000	0.615	3.92	1.978	0.998	0.156	0.999	3.352	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	A	T	C5orf42	.	0.999	0.615	-2.73	-0.640	1.140	0.000	1.000	2.974	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	A	T	C5orf42	.	0.998	0.615	1.09	0.814	1.140	0.000	1.000	5.465	0/0	0/1	0/0	0/0
chr12	T	C	CEP290	rs79705698	1.000	0.651	5.87	5.831	1.061	1.000	0.935	16.263	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	G	A	ERCC4	rs1800067	1.000	0.707	5.77	9.602	0.953	1.000	0.995	18.989	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1	A	G	FLVCR1	rs779345090	1.000	0.722	4.51	5.857	1.199	1.000	0.982	11.003	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	A	C	IFT140	rs34535263	1.000	0.707	5.33	8.988	1.088	1.000	0.986	15.296	0/1	0/0	0/0	0/1
chr11	C	T	PC	rs535547651	1.000	0.696	5.29	3.012	0.935	0.575	0.560	16.425	0/0	0/1	0/1	0/0
chr10	G	A	PRF1	rs201032696	1.000	0.517	5.7	3.144	1.048	0.705	0.013	12.305	0/0	0/1	0/1	0/0
chr13	G	T	SACS	rs146722795	1.000	0.732	5.75	7.758	0.953	1.000	1.000	19.949	0/1	0/0	0/1	0/0
chr12	C	T	SCN8A	rs117217073	0.531	0.707	4.55	1.535	0.935	0.995	0.989	10.947	0/1	0/0	0/0	0/1
chr22	T	C	TCN2	rs1131603	0.999	0.732	5.51	2.933	0.913	0.989	0.833	13.154	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	G	A	TECPR2	rs144069125	1.000	0.706	5.27	8.383	1.047	1.000	0.159	18.939	0/1	0/0	0/1	0/1
chr6	T	C	AHI1	rs41288013	0.989	0.758	-2.53	0.499	0.150	0.992	0.979	1.684	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes >4.4). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para mamíferos (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 12. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 3 con Ataxia (F3AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Polyphen 2 HDIV	Polyphen 2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	MetaSVM	MetaLR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F3IV: :2 48	F3IV: :1 49	F3II: 1 51	F3II: 2 50
chr6	AHI1	rs41288013	D	D	D	N	N	M	T	N	0.159	T	T	T	11.50	0.995	N	0/1	0/1	0/0	0/1
chr13	BIVM- ERCC	rs1047769	D	D	P	D	D	M	T	D	0.286	T	T	.	24.0	0.989	D	0/0	0/1	0/0	0/1
chr5	C5orf42	.	D	D	P	N	N	M	T	N	0.35	T	T	T	18.64	0.962	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	C5orf42	N	A	36	0.988	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr5	C5orf42	.	D	P	B	N	N	M	T	D	0.442	T	T	T	14.19	0.957	N	0/0	0/1	0/0	0/0
chr12	CEP290	rs79705698	D	D	P	N	P	M	T	N	0.152	T	T	.	27.5	0.994	D	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	ERCC4	rs1800067	D	D	D	D	D	M	T	D	0.442	T	T	.	35	1.000	D	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1	FLVCR1	rs779345090	D	P	B	D	D	M	T	D	0.601	T	T	D	25.9	0.991	D	0/1	0/1	0/0	0/1
chr16	IFT140	rs34535263	D	D	D	D	D	M	T	D	0.338	T	T	.	31	0.998	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1	PC	rs535547651	D	D	D	D	D	M	D	D	0.909	D	D	D	28.7	0.999	D	0/0	0/1	0/1	0/0

chr10	PRF1	rs201032696	D	D	P	N	D	M	D	D	0.643	D	D	D	26.6	0.999	D	0/0	0/1	0/1	0/0
chr13	SACS	rs146722795	D	P	B	D	D	M	D	N	0.688	D	D	.	25.5	0.995	D	0/1	0/0	0/1	0/0
chr12	SCN8A	rs117217073	D	D	D	D	D	L	D	D	0.187	D	T	.	23.5	0.999	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr22	TCN2	rs1131603	D	D	D	D	D	L	T	N	0.272	T	T	.	25.6	0.998	D	0/1	0/0	0/0	0/1
chr14	TECP R2	rs144069125	D	P	B	D	D	M	T	D	0.508	T	T	D	22.9	0.999	D	0/1	0/0	0/1	0/1
chr6	AHI1	rs41288013	D	D	D	N	N	M	T	N	0.159	T	T	T	11.50	0.995	N	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F3IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F3IV:1:** Miembro de la familia afectado. **F3II:1:** Miembro de la familia no afectado. **F3II:2:** Miembro de la familia no afectado.

Familia 4 con Ataxia (F4AT)

Tabla 13. Descripción de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarisease	F4III: 21 125	F4II: 1 378	F4III: 1 132
chr1	3753136	3753136	A	T	exonic	CEP104	non syn	exon10 c.T1240A p.L414I	.	.	1/1	0/1	0/1
chr3	194373832	194373832	T	C	exonic	LSG1	non syn	exon8 c.A799G p.K267E	.	.	1/1	0/1	0/0
chr6	24653273	24653273	G	C	exonic	TDP2	non syn	exon6 c.C745G p.Q249E	.	.	1/1	0/1	0/0
chr6	18122506	18122506	G	A	exonic	NHLRC1	non syn	exon1 c.C332T p.P111L	Benign Benign	not specified Lafora disease	1/1	0/1	0/1
chr6	83880167	83880167	C	T	exonic	PGM3	non syn	exon11 c.G1153A p.D385N	.	.	1/1	0/1	0/0
chr13	52515354	52515354	A	G	exonic	ATP7B	non syn	exon12 c.T2798C p.V933A	Benign other	Wilson disease not specified	1/1	0/1	0/1
chr15	63937209	63937209	C	G	exonic	HERC1	non syn	exon57 c.G11166C p.E3722D	.	.	1/1	0/1	0/1
chr19	44055726	44055726	T	C	exonic	XRCC1	non syn	exon10 c.A1196G p.Q399R	drug response drug response drug response drug response	carboplatin response - Efficacy Toxicity/ADR platinum response - Efficacy Toxicity/ADR	1/1	0/1	0/1

											Platinum compounds response - Efficacy Toxicity/ADR cisplatin response - Efficacy Toxicity/ADR oxaliplatin response - Efficacy Toxicity/ADR				
chrX	73641569	73641569	T	C	exonic	SLC16A2	non syn	exon1 c.T97C p.S33P	Benign Benign	Allan-Herndon-Dudley syndrome not specified	1/1	0/1	0/0		

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, delección, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 14. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000 G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F4III:21 125	F4II:1 1378	F4III:1 132
chr1	A	T	CEP104	rs2275824	0.3	0.49	0.3698	0.4091	0.33	0.3750	0.4230	0.3190	0.4296	1/1	0/1	0/1
chr3	T	C	LSG1	rs1675953	0.63	0.63	0.6770	0.5733	0.59	0.6799	0.5797	0.6259	0.5974	1/1	0/1	0/0
chr6	G	C	TDP2	rs2294689	0.24	0.3	0.1300	0.4074	0.098	0.1379	0.3833	0.1140	0.3541	1/1	0/1	0/0
chr6	G	A	NHLRC1	rs10949483	0.34	0.49	0.4211	0.5735	0.34	0.4031	0.5344	0.3592	0.4952	1/1	0/1	0/1
chr6	C	T	PGM3	rs473267	0.35	0.28	0.2782	0.2486	0.35	0.2731	0.2557	0.3463	0.3062	1/1	0/1	0/0
chr13	A	G	ATP7B	rs1801249	0.54	0.59	0.5653	0.6418	0.58	0.5692	0.6374	0.5733	0.6340	1/1	0/1	0/1
chr15	C	G	HERC1	rs2229749	0.64	0.65	0.7471	0.5187	0.87	0.7405	0.5520	0.8117	0.6391	1/1	0/1	0/1
chr19	T	C	XRCC1	rs25487	0.74	0.69	0.6834	0.7491	0.71	0.6810	0.7367	0.7200	0.7231	1/1	0/1	0/1
chrX	T	C	SLC16A2	rs6647476	0.66	0.41	0.5610	0.3855	0.46	0.4894	0.3336	0.5439	0.3514	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F4III:21:** Miembro de la familia afectado. **F4II:11:** Miembro de la familia no afectado. **F4III:1:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 15. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F4III:21 125	F4II:1 378	F4III:1 132
chr1	A	T	CEP104	rs2275824	0.144	0.924	-3.25	-0.286	-0.509	0.000	0.004	2.575	1/1	0/1	0/1
chr3	T	C	LSG1	rs1675953	0.180	0.730	4.34	0.618	0.016	0.015	0.043	8.577	1/1	0/1	0/0
chr6	G	C	TDP2	rs2294689	0.226	0.730	5.33	3.071	0.953	1.000	0.985	12.977	1/1	0/1	0/0
chr6	G	A	NHLRC1	rs10949483	0.747	0.062	5.23	1.585	0.949	0.806	0.533	17.581	1/1	0/1	0/1
chr6	C	T	PGM3	rs473267	0.154	0.730	3.8	3.606	-0.310	0.997	0.084	11.702	1/1	0/1	0/0
chr13	A	G	ATP7B	rs1801249	0.163	0.484	0.087	0.031	-0.304	0.000	0.314	1.657	1/1	0/1	0/1
chr15	C	G	HERC1	rs2229749	0.255	0.609	-3.28	-0.198	-0.735	0.655	0.973	2.83	1/1	0/1	0/1
chr19	T	C	XRCC1	rs25487	0.194	0.730	4.13	1.982	0.069	1.000	0.976	7.732	1/1	0/1	0/1
chrX	T	C	SLC16A2	rs6647476	0.473	.	.	-0.611	0.000	0.428	0.189	.	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta

GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastCons mammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F4III:21**: Miembro de la familia afectado. **F4II:11**: Miembro de la familia no afectado. **F4III:1**: Miembro de la familia no afectado.

Tabla 16. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 4 con Ataxia (F4AT).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen 2 HDIV	Poly phen 2 HVAR	LRT	Mutation Taster	Mutation Assessor	FATHMM	PROVEAN	VEST3 score	Meta SVM	Meta LR	M-CAP	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding	F4III: 21 125	F4II: 11 378	F4III: 1 132
chr1	CEP104	rs2275824	T	B	B	N	P	N	T	N	0.03	T	T	.	11.33	0.919	N	1/1	0/1	0/1
chr3	LSG1	rs1675953	T	B	B	N	P	N	T	N	0.051	T	T	.	0.313	0.659	N	1/1	0/1	0/0
chr6	TDP2	rs2294689	T	B	B	D	P	L	T	N	0.073	T	T	.	13.66	0.943	D	1/1	0/1	0/0
chr6	NHLRC1	rs10949483	D	B	B	D	P	L	D	N	0.16	D	D	.	18.92	0.997	N	1/1	0/1	0/1
chr6	PGM3	rs473267	T	B	B	N	P	L	T	N	0.019	T	T	.	16.89	0.994	D	1/1	0/1	0/0
chr13	ATP7B	rs1801249	T	B	B	N	P	N	D	N	0.008	T	T	.	0.049	0.239	N	1/1	0/1	0/1
chr15	HERC1	rs2229749	T	B	B	N	P	N	T	N	0.013	T	T	.	9.079	0.139	N	1/1	0/1	0/1
chr19	XRCC1	rs25487	T	B	B	N	P	.	T	N	0.023	T	T	.	9.117	0.127	N	1/1	0/1	0/1
chrX	SLC16A2	rs6647476	.	P	B	N	P	N	T	.	0.133	T	T	.	0.271	0.106	N	1/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen**: Nombre del gen. **dbSNP**: Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT**: Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster**: Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssessor**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssessor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3**: Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR**: Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP**: Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD**: Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN**: Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~1). **FathmmMKL**: Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F4III:21**: Miembro de la familia afectado. **F4II:11**: Miembro de la familia no afectado. **F4III:1**: Miembro de la familia no afectado.

Familia 5 con Ataxia (F5AT)

Tabla 17. Descripción de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVarSig	ClinVarDisease	F5III:13 148	F5III: 9 214	F5III: 10 213
chr2	191184475	191184475	A	G	exonic	HIBCH	non syn	exon1 c.T2C p.M1T	Benign	not specified	1/1	1/1	0/0
chr2	191161622	191161622	T	C	exonic	HIBCH	non syn	exon3 c.A136G p.T46A	Benign	not specified	1/1	1/1	0/1

chr 5	118811533	118811533	G	A	exonic	HSD17B4	non syn	exon5 c.G263A p.R88H	Benign Benign Pathogenic	not specified Perrault Syndrome Bifunctional peroxisomal enzyme deficiency Bifunctional peroxisomal enzyme deficiency	1/1	1/1	0/1
chr 5	118861713	118861713	A	G	exonic	HSD17B4	non syn	exon18 c.A1621G p.I541V	Benign Benign Benign	not specified Bifunctional peroxisomal enzyme deficiency Perrault Syndrome	1/1	1/1	0/1
chr 8	94808165	94808165	A	G	exonic	TMEM67	non syn	exon18 c.A1810G p.I604V	other Benign Benign Benign	not specified Joubert syndrome Meckel-Gruber syndrome Nephronophthisis	1/1	1/1	0/0
chr 14	50778816	50778816	A	C	exonic	L2HGDH	non syn	exon1 c.T53G p.L18R	Likely benign	not specified	1/1	1/1	0/1
chr 18	21120444	21120444	T	C	exonic	NPC1	non syn	exon17 c.A2572G p.I858V	Benign other Benign	Niemann-Pick disease type C1 not specified Niemann-Pick disease type C	1/1	1/1	0/1
chr 18	21124945	21124945	C	G	exonic	NPC1	non syn	exon12 c.G1926C p.M642I	Benign other Benign	Niemann-Pick disease type C1 not specified Niemann-Pick disease type C	1/1	1/1	0/1
chr 19	45988986	45988986	A	G	exonic	RTN2	non syn	exon7 c.T598C p.S200P	.	.	1/1	1/1	0/1
chr 19	12772090	12772090	C	T	exonic	MAN2B1	non syn	exon7 c.G1010A p.R337Q	Other Benign	not specified Deficiency of alpha-mannosidase	1/1	1/1	0/1
chr 19	12772165	12772165	G	A	exonic	MAN2B1	non syn	exon7 c.C935T p.T312I	other Benign Likely benign	not specified Deficiency of alpha-mannosidase not provided	1/1	1/1	0/1
chr 19	44055726	44055726	T	C	exonic	XRCC1	non syn	exon10 c.A1196G p.Q399R	drug response drug response drug response drug response	carboplatin response - Efficacy Toxicity/ADR platinum response - Efficacy Toxicity/ADR Platinum compounds response - Efficacy Toxicity/ADR cisplatin response - Efficacy Toxicity/ADR oxaliplatin response - Efficacy Toxicity/ADR	1/1	1/1	0/1
chr 20	3870124	3870124	G	C	exonic	PANK2	non syn	exon1 c.G377C p.G126A	Benign Benign	not specified Pigmentary pallidal degeneration	1/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final de la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, deleción, duplicación, codon de parada, desconocido). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 18. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr2	A	G	HIBCH	rs291466	0.43	0.34	0.5279	0.2760	0.55	5136	2858	0.5310	0.3361	1/1	1/1	0/0
chr2	T	C	HIBCH	rs1058180	0.68	0.75	0.7393	0.7882	0.72	7459	7892	0.7337	0.7739	1/1	1/1	0/1
chr5	G	A	HSD17B4	rs25640	0.36	0.51	0.4400	0.5682	0.36	4514	5608	0.3954	0.5180	1/1	1/10	0/1
chr5	A	G	HSD17B4	rs11205	0.4	0.47	0.4110	0.5341	0.4	4185	5296	0.4172	0.4746	1/1	1/1	0/1
chr8	A	G	TMEM67	rs3134031	0.69	0.67	0.6369	0.7448	0.64	6392	7400	0.6453	0.7105	1/1	1/1	0/0
chr14	A	C	L2HGDH	rs2275591	0.57	0.59	0.5999	0.5625	0.56	5660	5310	0.5831	0.5288	1/1	1/1	0/1
chr18	T	C	NPC1	rs1805082	0.49	0.61	0.4947	0.6616	0.44	4999	6567	0.4616	0.6302	1/1	1/1	0/1

chr18	C	G	NPC1	rs1788799	0.83	0.78	0.7177	0.8180	0.73	7273	8299	0.7419	0.7990	1/1	1/1	0/1
chr19	A	G	RTN2	rs779865623	.	.	4.987e-05	8.679e-05	.	0,05314	1	3.234e-05	0	1/1	1/1	0/1
chr19	C	T	MAN2B1	rs1133330	0.25	0.26	0.3104	0.1781	0.37	3066	1871	0.3349	0.2053	1/1	1/1	0/1
chr19	G	A	MAN2B1	rs1054487	0.33	0.28	0.3398	0.1938	0.45	3316	2050	0.4055	0.2351	1/1	1/1	0/1
chr19	T	C	XRCC1	rs25487	0.74	0.69	0.6834	0.7491	0.71	6810	7367	0.7200	0.7231	1/1	1/1	0/1
chr20	G	C	PANK2	rs3737084	0.88	0.93	0.8654	0.9257	0.94	8616	9312	0.8964	0.9341	1/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 19. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F5III:13 148	F5III:9 214	F5III:10 213
chr2	A	G	HIBCH	rs291466	0.983	0.072	3.88	1.270	1.193	0.127	0.008	9.370	1/1	1/1	0/0
chr2	T	C	HIBCH	rs1058180	0.236	0.924	5.33	3.309	0.069	1.000	0.957	12.037	1/1	1/1	0/1
chr5	G	A	HSD17B4	rs25640	0.747	0.924	5.67	7.758	1.048	1.000	0.997	19.358	1/1	1/10	0/1
chr5	A	G	HSD17B4	rs11205	0.747	0.609	5.39	4.202	1.140	1.000	0.995	14.383	1/1	1/1	0/1
chr8	A	G	TMEM67	rs3134031	0.044	0.465	0.316	0.282	-0.366	0.000	0.827	4.972	1/1	1/1	0/0
chr14	A	C	L2HGDH	rs2275591	0.747	0.072	-2.22	-4.897	-0.366	0.000	0.000	3.870	1/1	1/1	0/1
chr18	T	C	NPC1	rs1805082	0.747	0.854	6.07	4.929	1.061	1.000	0.987	16.629	1/1	1/1	0/1
chr18	C	G	NPC1	rs1788799	0.517	0.924	5.91	2.904	0.136	1.000	0.974	7.869	1/1	1/1	0/1
chr19	A	G	RTN2	rs779865623	0.747	0.072	3.08	0.385	0.195	0.997	0.998	6.991	1/1	1/1	0/1
chr19	C	T	MAN2B1	rs1133330	0.174	0.730	-5.32	-0.029	-0.486	0.017	0.813	13.453	1/1	1/1	0/1
chr19	G	A	MAN2B1	rs1054487	0.108	0.730	-2.19	1.964	-1.173	0.977	0.743	11.254	1/1	1/1	0/1
chr19	T	C	XRCC1	rs25487	0.194	0.730	4.13	1.982	0.069	1.000	0.976	7.732	1/1	1/1	0/1
chr20	G	C	PANK2	rs3737084	0.747	0.072	4.73	0.760	0.003	0.950	0.996	11.198	1/1	1/1	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Tabla 20. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas reportadas con los criterios de priorización identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 5 con Ataxia (F5AT).

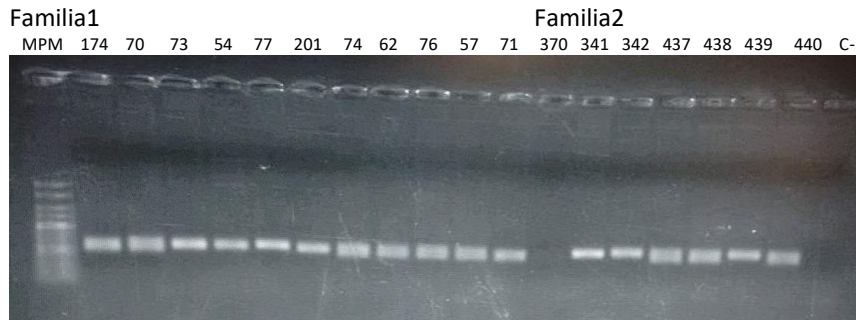
Chr	Gene	dbSNP	SIFT	Poly phen 2 HDIV	Poly phen 2 HVAR	LRT	Mutatio n Taster	Mutatio n Assesso r	FATH MM	PROV EAN	VEST 3 score	Meta SVM	Meta LR	M- CAP	CAD D phred	DAN N score	Fathm m MKL coding	F5III :13 148	F5III :9 214	F5III :10 213
chr2	HIBCH	rs291466	D	B	B	U	P	.	T	N	0.235	T	T	.	15.22	0.962	N	1/1	1/1	0/0
chr2	HIBCH	rs1058180	T	B	B	N	P	N	T	N	0.023	T	T	.	9.018	0.379	N	1/1	1/1	0/1
chr5	HSD17B4	rs25640	D	D	P	D	P	L	D	D	0.624	T	T	.	34	0.998	D	1/1	1/1	0/1

chr 5	HSD17B4	rs11205	T	P	B	D	P	L	T	N	0.112	T	T	.	21.1	0.994	D	1/1	1/1	0/1
chr 8	TME M67	rs3134031	T	B	B	N	P	N	D	N	0.006	T	T	.	1.807	0.711	N	1/1	1/1	0/0
chr 14	L2HG DH	rs2275591	T	B	B	N	P	N	D	N	0.062	T	T	.	0.013	0.291	N	1/1	1/1	0/1
chr 18	NPC1	rs1805082	T	B	B	D	P	L	D	N	0.269	T	T	.	20.9	0.996	D	1/1	1/1	0/1
chr 18	NPC1	rs1788799	T	B	B	N	P	N	D	N	0.125	T	T	.	12.77	0.770	N	1/1	1/1	0/1
chr 19	RTN2	rs779865623	T	B	B	N	N	N	T	N	0.171	T	T	T	22.6	0.972	N	1/1	1/1	0/1
chr 19	MAN2B1	rs1133330	T	B	B	N	P	N	T	N	0.041	T	T	.	18.09	0.974	N	1/1	1/1	0/1
chr 19	MAN2B1	rs1054487	T	B	B	N	P	N	T	N	0.072	T	T	.	0.007	0.128	N	1/1	1/1	0/1
chr 19	XRCC1	rs25487	T	B	B	N	P	.	T	N	0.023	T	T	.	9.117	0.127	N	1/1	1/1	0/1
chr 20	PANK2	rs3737084	T	B	B	N	P	N	D	N	0.044	T	T	.	9.541	0.886	N	1/1	1/1	0/1

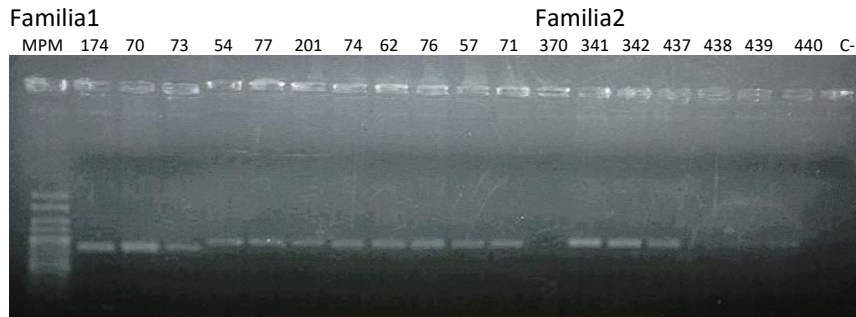
Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F5III:13:** Miembro de la familia afectado. **F5III:9:** Miembro de la familia afectado. **F5III:10:** Miembro de la familia no afectado.

Anexo 10. Amplificación de los STRs en las familias con Temblor esencial

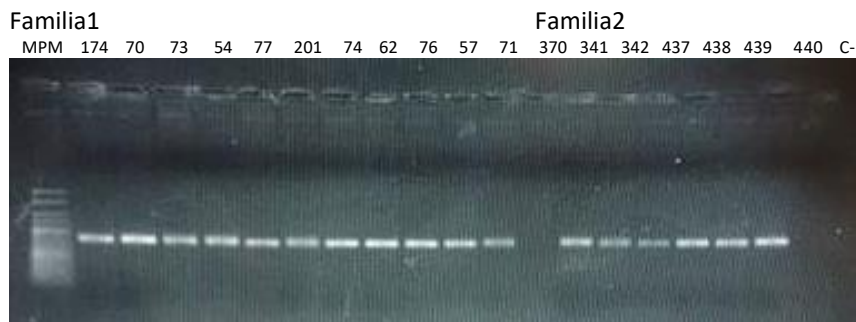
▪ Marcadores locus ETM1



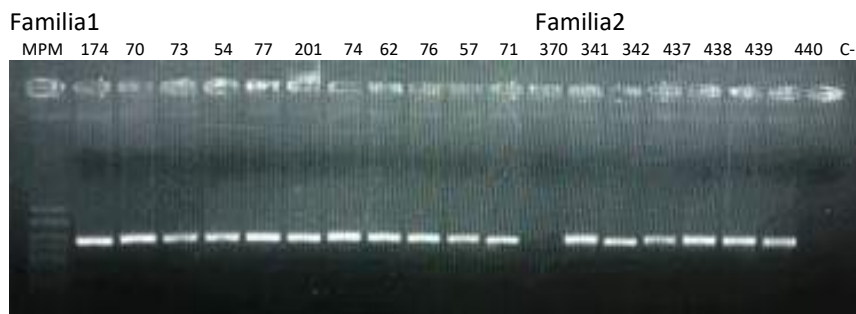
Figura#. Amplificación del marcador D3S1267 (ETM1) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial



Figura#. Amplificación del marcador D3S1589 (ETM1) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

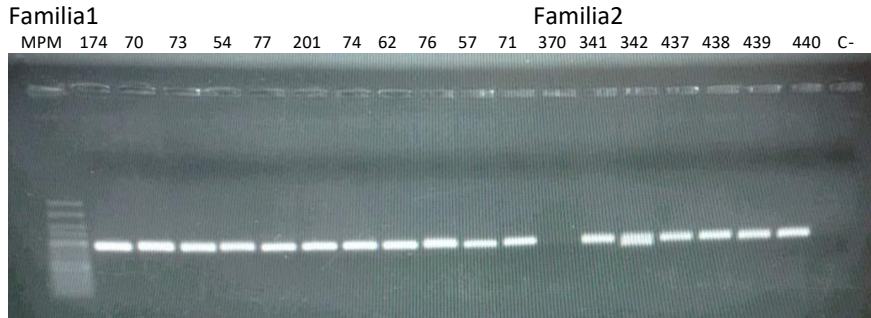


Figura#. Amplificación del marcador D3S1558 (ETM1) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

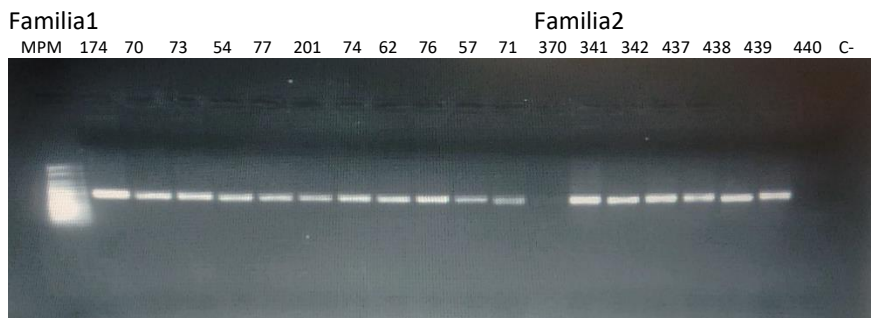


Figura# Amplificación del marcador D3S3515 (ETM1) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

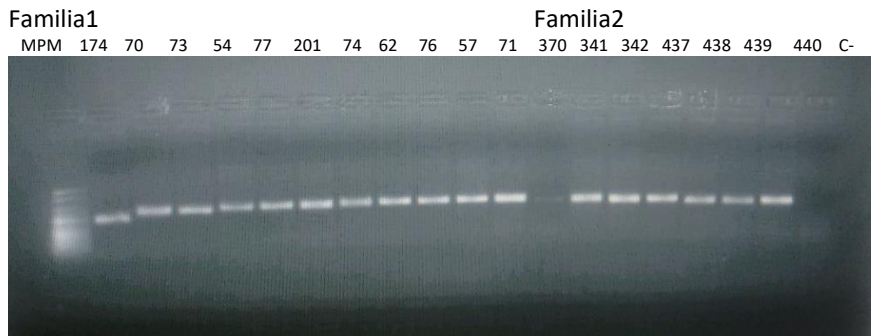
- Marcadores locus ETM2



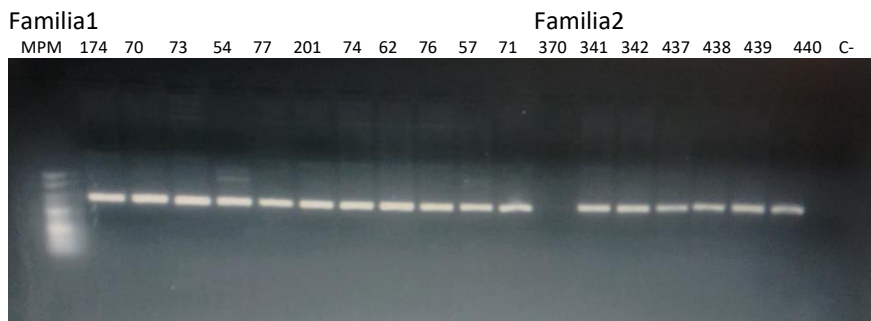
Figura#. Amplificación del marcador D2S224 (ETM2) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial



Figura#. Amplificación del marcador D2S150 (ETM2) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

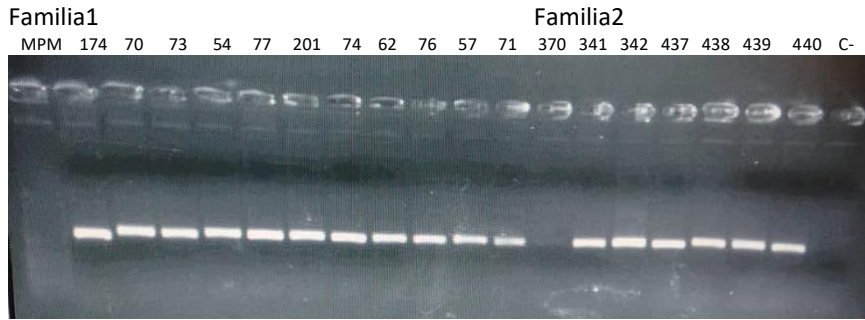


Figura#. Amplificación del marcador D2S220 (ETM2) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

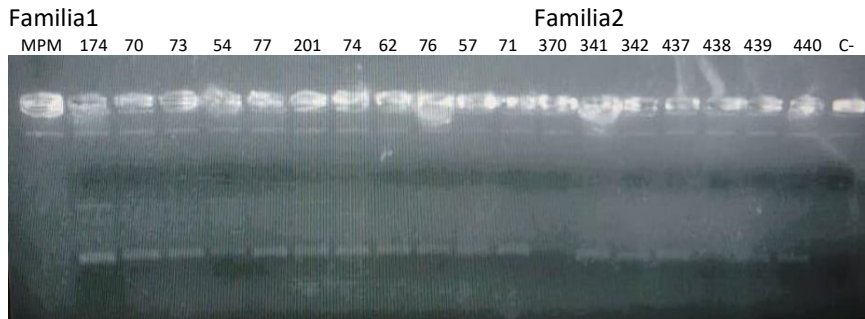


Figura#. Amplificación del marcador D2S171 (ETM2) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

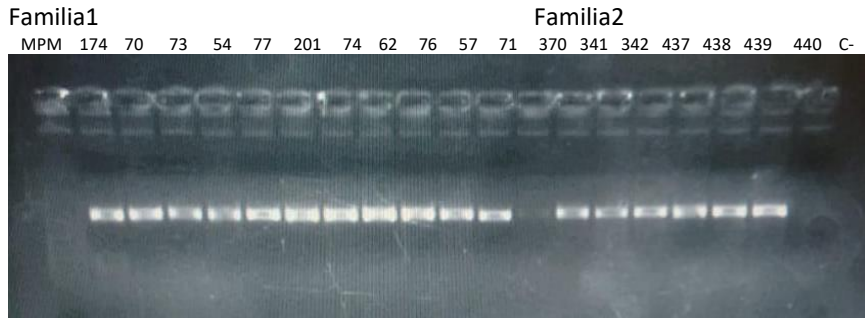
▪ Marcadores locus ETM3



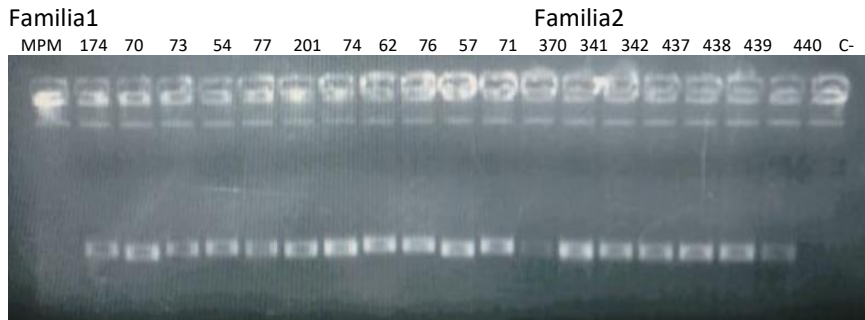
Figura# Amplificación del marcador D6S285 (ETM3) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial



Figura#. Amplificación del marcador D6S422 (ETM3) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial



Figura#. Amplificación del marcador D6S1630 (ETM3) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial



Figura#. Amplificación del marcador D6S274 (ETM3) en las familias 1 y 2 con Temblor Esencial

Anexo 12. Identificación de variantes asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson

Se identificaron las variantes reportadas previamente como asociadas a temblor esencial o enfermedad de Parkinson, según la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Temblor esencial.

Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

Tabla 1. Descripción de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (F1ET).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	FIII:8 77	FII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr 3	113890815	113890815	C	T	exonic	DRD3	non syn	exon2 c.G25A p.G9S	other other Likely benign	Schizophrenia susceptibility to Essential tremor susceptibility to Hereditary Essential Tremor	0/1	0/1	0/1	1/1
chr 1	17312743	17312743	C	T	exonic	ATP13A2	non syn	exon27 c.G3214 A p.A1072T	Benign Benign	not specified Parkinson disease 9	0/1	0/0	1/1	0/1
chr 1	17313654	17313654	C	T	exonic	ATP13A2	syn	exon25 c.G2838 A p.V946V	Benign Benign	not specified Parkinson disease 9	1/1	0/1	1/1	0/1
chr 1	17319011	17319011	G	A	exonic	ATP13A2	syn	exon17 c.C1800T p.P600P	Benign Benign	not specified Parkinson disease 9	1/1	0/1	1/1	0/1
chr 1	20972111	20972111	G	A	exonic	PINK1	non syn	exon5 c.G1018 A p.A340T	Likely benign	Parkinson Disease Recessive	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 1	20977000	20977000	A	C	exonic	PINK1	non syn	exon8 c.A1562C p.N521T	Likely benign Likely benign	Congenital disorder of glycosylation Parkinson Disease Recessive	0/1	0/1	0/1	1/1
chr 1	20982631	20982631	G	A	exonic	DDOST	syn	exon3 c.C366T p.G122G	Benign Benign Benign	Parkinson Disease Recessive Congenital disorder of glycosylation not specified	0/0	0/0	0/1	0/0
chr 4	41259633	41259633	C	A	exonic	UCHL1	non syn	exon3 c.C53A p.S18Y	Uncertain significance Benign	Parkinson disease 5 Parkinson Disease Dominant	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 12	40619082	40619082	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon1 c.G149A p.R50H	Uncertain significance	Parkinson disease 8 autosomal dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 12	40631791	40631791	T	C	exonic	LRRK2	syn	exon5 c.T457C p.L153L	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 12	40657700	40657700	C	G	exonic	LRRK2	non syn	exon14 c.C1653G p.N551K	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/0

chr 12	40688695	40688695	T	C	exonic	LRRK2	syn	exon22 c.T2857C p.L953L	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/0	0/0	0/1
chr 12	40702911	40702911	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon30 c.G4193 A p.R1398 H	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/0
chr 12	40707778	40707778	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon32 c.G4541 A p.R1514 Q	Uncertain significance	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 12	40713834	40713834	C	A	exonic	LRRK2	syn	exon34 c.C4872A p.G1624 G	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 12	40713873	40713873	A	G	exonic	LRRK2	syn	exon34 c.A4911 G p.K1637K	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 12	40758652	40758652	T	C	exonic	LRRK2	non syn	exon49 c.T7190C p.M2397 T	Uncertain significance Benign	Parkinson disease 8 autosomal dominant x2c Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 18	9117867	9117867	T	C	exonic	NDUFV2	non syn	exon2 c.T86C p.V29A	Uncertain significance other Benign	Parkinson disease mitochondrial not specified Mitochondrial complex I deficiency	0/1	1/1	0/1	1/1
chr 19	55667653	55667653	C	T	exonic	TNNI3	unkn own	UNKNO WN	other Benign Likely benign other Likely benign Likely benign	not specified Cardiovascular phenotype Familial restrictive cardiomyopathy Hypertrophic cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Recessive Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome	0/1	0/0	0/1	0/0
chr 19	55671337	55671337	C	T	exonic	DNAAF3	non syn	exon10 c.G1294 A p.D432N	Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Recessive Hypertrophic cardiomyopathy Familial restrictive cardiomyopathy Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 19	55671374	55671374	C	T	exonic	DNAAF3	syn	exon10 c.G1257 A p.P419P	Benign Benign Likely benign Likely benign Likely benign Benign Likely benign	not specified not specified Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome Hypertrophic cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Recessive Primary ciliary dyskinesia Familial restrictive cardiomyopathy	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 19	55672784	55672784	A	G	exonic	DNAAF3	syn	exon7 c.T870C p.A290A	Benign Benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Primary ciliary dyskinesia Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome Hypertrophic Cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Recessive Familial restrictive cardiomyopathy	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 22	32875190	32875190	G	A	exonic	FBXO7	non syn	exon2 c.G108A p.M36I	Benign Benign	not specified Parkinson Disease Recessive	0/1	0/1	0/0	0/1

chr 22	32887150	32887150	C	T	exonic	FBXO7	syn	exon6 c.C712T p.L238L	Benign	Parkinson Disease Recessive	0/1	0/1	0/0	0/1
--------	----------	----------	---	---	--------	-------	-----	-----------------------------	--------	-----------------------------	-----	-----	-----	-----

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, deleción, inserción). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 2. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr3	C	T	rs6280	DRD3	0.51	0.57	0.6568	0.6084	0.53	0.6288	0.5490	0.5586	0.5859	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	C	T	rs3170740	ATP13A2	0.33	0.46	0.5065	0.5477	0.42	0.4714	0.4861	0.4119	0.4568	0/1	0/0	1/1	0/1
chr1	C	T	rs761421	ATP13A2	0.35	0.46	0.4639	0.4803	0.43	0.4670	0.4798	0.4177	0.4664	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	G	A	rs2076603	ATP13A2	0.45	0.52	0.5540	0.5381	0.57	0.5576	0.5458	0.5417	0.5324	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	G	A	rs3738136	PINK1	0.12	0.058	0.0921	0.1044	0.037	0.0923	0.0997	0.0557	0.0979	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	A	C	rs1043424	PINK1	0.3	0.19	0.2974	0.2290	0.27	0.2930	0.2323	0.2873	0.2518	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	G	A	rs4704	DDOST	0.59	0.59	0.5844	0.5532	0.65	0.5797	0.5510	0.6286	0.5573	0/0	0/0	0/1	0/0
chr4	C	A	rs5030732	UCHL1	0.25	0.29	0.3502	0.5	0.099	0.2415	0.3205	0.1632	0.3242	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	rs2256408	LRRK2	0.97	0.99	0.9911	0.9978	0.97	0.9931	0.9969	0.9708	0.9916	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	rs10878245	LRRK2	0.45	0.39	0.5263	0.3108	0.53	0.5218	0.3246	0.5142	0.3612	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	C	G	rs7308720	LRRK2	0.099	0.16	0.0861	0.1586	0.095	0.0862	0.1622	0.0930	0.1348	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	T	C	rs7966550	LRRK2	0.09	0.13	0.1060	0.0843	0.095	0.1042	0.0829	0.0907	0.1002	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	G	A	rs7133914	LRRK2	0.1	0.13	0.0841	0.1410	0.093	0.0843	0.1471	0.0900	0.1328	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	G	A	rs35507033	LRRK2	0.0016	0.0014	0.0038	0.0013	0.0052	0.0040	0.0022	0.0053	0.0036	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	C	A	rs1427263	LRRK2	0.68	0.69	0.6781	0.7319	0.69	0.6806	0.7315	0.7114	0.7344	0/1	1/1	1/1	0/1
chr12	A	G	rs11176013	LRRK2	0.59	0.61	0.5734	0.6628	0.55	0.5769	0.6654	0.5647	0.6514	0/1	1/1	1/1	0/1
chr12	T	C	rs3761863	LRRK2	0.55	0.53	0.6240	0.4766	0.61	0.6185	0.4951	0.6344	0.5193	0/1	1/1	1/1	0/1
chr18	T	C	rs906807	NDUFB2	0.78	0.8	0.8001	0.7611	0.8	0.7980	0.7493	0.7844	0.7709	0/1	1/1	0/1	1/1
chr19	C	T	rs3279710	TNNI3	0.036	0.01	0.0104	0.0081	0.024	0.0076	0.0072	0.0299	0.0095	0/1	0/0	0/1	0/0
chr19	C	T	rs890872	DNAF3	1.	1.	1	1	.	1	1	1	1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	C	T	rs891187	DNAF3	0.33	0.17	0.2266	0.1163	0.29	0.2149	0.1230	0.2946	0.1392	0/1	1/1	0/1	0/1
chr19	A	G	rs7260320	DNAF3	0.23	0.15	0.1726	0.1096	0.23	0.1829	0.1437	0.2400	0.1414	0/1	1/1	0/1	0/1
chr22	G	A	rs11107	FBXO7	0.49	0.57	0.4400	0.6276	0.37	0.4527	0.6072	0.4117	0.5299	0/1	0/1	0/0	0/1
chr22	C	T	rs9726	FBXO7	0.49	0.57	0.4400	0.6274	0.37	0.4527	0.6073	0.4118	0.5299	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 3123. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.003	0.497	-1.48	-0.471	-0.846	0.000	0.392	9.571	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	C	T	ATP13A2	rs3170740	1.000	0.696	-7.11	-2.774	-1.290	0.001	0.016	7.731	0/1	0/0	1/1	0/1
chr1	C	T	ATP13A2	rs761421	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	G	A	ATP13A2	rs2076603	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	G	A	PINK1	rs3738136	0.440	0.707	2.4	1.029	0.235	0.999	0.003	4.692	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	A	C	PINK1	rs1043424	0.070	0.672	1.55	0.617	1.140	0.224	0.999	7.400	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	G	A	DDOST	rs4704	0/0	0/0	0/1	0/0

chr4	C	A	UCHL1	rs5030732	1.000	0.628	2.84	1.064	0.780	0.356	0.971	13.167	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs2256408	1.000	0.437	-1.31	0.216	-0.587	0.060	0.559	6.763	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	LRRK2	rs10878245	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	C	G	LRRK2	rs7308720	0.707	0.487	2.69	0.392	0.071	0.998	0.990	9.873	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	T	C	LRRK2	rs7966550	0/1	0/0	0/0	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs7133914	0.001	0.554	2.83	3.126	0.066	1.000	0.997	6.076	0/1	0/1	0/1	0/0
chr12	G	A	LRRK2	rs35507033	1.000	0.495	5.03	5.841	0.998	1.000	1.000	14.980	0/0	0/1	0/1	0/1
chr12	C	A	LRRK2	rs1427263	0/1	1/1	1/1	0/1
chr12	A	G	LRRK2	rs11176013	0/1	1/1	1/1	0/1
chr12	T	C	LRRK2	rs3761863	0.917	0.554	3.03	0.378	-0.267	0.002	0.137	10.427	0/1	1/1	1/1	0/1
chr18	T	C	NDUFV2	rs906807	1.000	0.731	4.67	1.585	0.040	1.000	0.747	11.855	0/1	1/1	0/1	1/1
chr19	C	T	TNNI3	rs3729710	1.000	0.726	-0.884	-0.096	0.024	0.048	0.994	6.242	0/1	0/0	0/1	0/0
chr19	C	T	DNAAF3	rs890872	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	C	T	DNAAF3	rs891187	0/1	1/1	0/1	0/1
chr19	A	G	DNAAF3	rs7260320	0/1	1/1	0/1	0/1
chr22	G	A	FBXO7	rs111107	1.000	0.745	-3.63	-0.027	-0.374	0.000	0.013	0.443	0/1	0/1	0/0	0/1
chr22	C	T	FBXO7	rs9726	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT pred	Poly phen 2 HDIV pred	Poly phen 2 HVAR pred	LRT pred	Mutation Taster pred	Mutation Assessor pred	FATHM M pred	PROVEAN pred	VEST 3 score	Meta SVM pred	Meta LR pred	M-CAP pred	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding pred	FIII: 8 77	FII: 3 70	FIII: 2 74	FII: 1 6 174
chr3	DRD3	rs6280	T	B	B	N	P	.	T	N	0.054	T	T	.	3.761	0.822	N	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	ATP13A2	rs3170740	T	B	B	.	P	.	D	N	.	T	T	.	10.40	0.803	N	0/1	0/0	1/1	0/1
chr1	ATP13A2	rs761421	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	ATP13A2	rs2076603	1/1	0/1	1/1	0/1
chr1	PINK1	rs3738136	T	B	B	N	P	N	T	N	0.114	T	T	.	6.083	0.759	N	0/1	0/1	0/1	0/1
chr1	PINK1	rs1043424	T	B	B	N	P	L	T	N	0.078	T	T	.	14.40	0.982	N	0/1	0/1	0/1	1/1
chr1	DDOST	rs4704	0/0	0/0	0/1	0/0
chr4	UCHL1	rs5030732	T	P	B	N	P	L	T	N	0.188	T	T	.	20.8	0.958	N	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1 2	LRRK2	rs2256408	T	B	B	N	P	N	T	N	0.182	T	T	.	13.86	0.821	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr1 2	LRRK2	rs10878245	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1 2	LRRK2	rs7308720	D	P	B	D	P	M	T	N	0.128	T	T	.	27.3	0.998	D	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1 2	LRRK2	rs7966550	0/1	0/0	0/0	0/1
chr1 2	LRRK2	rs7133914	T	D	P	D	P	N	T	N	0.12	T	T	.	23.1	0.999	D	0/1	0/1	0/1	0/0
chr1 2	LRRK2	rs35507033	T	B	B	N	D	N	T	N	0.336	T	T	T	22.8	0.992	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1 2	LRRK2	rs1427263	0/1	1/1	1/1	0/1
chr1 2	LRRK2	rs11176013	0/1	1/1	1/1	0/1

chr1 2	LRRK2	rs3761863	T	B	B	N	P	L	T	N	0.068	T	T	.	0.005	0.126	N	0/1	1/1	1/1	0/1
chr1 8	NDUFV2	rs906807	T	B	B	N	P	N	T	N	0.042	T	T	.	9.708	0.821	N	0/1	1/1	0/1	1/1
chr1 9	TNNI3	rs3729710	D	19.88	0.951	N	0/1	0/0	0/1	0/0
chr1 9	DNAAF3	rs890872	1/1	1/1	1/1	1/1
chr1 9	DNAAF3	rs891187	0/1	1/1	0/1	0/1
chr1 9	DNAAF3	rs7260320	0/1	1/1	0/1	0/1
chr2 2	FBX07	rs11107	T	B	B	N	P	N	T	N	0.028	T	T	.	0.422	0.394	N	0/1	0/1	0/0	0/1
chr2 2	FBX07	rs9726	0/1	0/1	0/0	0/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

Tabla 5. Descripción de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F2IV: 2 439	F2IV: 4 342	F2III: 2341	F2III: 7 440
chr3	113890789	113890789	T	C	exonic	DRD3	syn	exon2 c.A51G p.A17A	Likely benign	Hereditary Essential Tremor	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	113890815	113890815	C	T	exonic	DRD3	non syn	exon2 c.G25A p.G9S	Other other Likely benign	Schizophrenia susceptibility to Essential tremor susceptibility to Hereditary Essential Tremor	1/1	0/1	0/1	0/0
chr1	17312743	17312743	C	T	exonic	ATP13A2	non syn	exon27 c.G3214A p.A1072T	Benign	not specified Parkinson disease 9	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	17313654	17313654	C	T	exonic	ATP13A2	syn	exon25 c.G2838A p.V946V	Benign	not specified Parkinson disease 9	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	17314702	17314702	C	T	exonic	ATP13A2	syn	exon24 c.G2658A p.S886S	Benign	not specified Parkinson disease 9	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	17319011	17319011	G	A	exonic	ATP13A2	syn	exon17 c.C1800T p.P600P	Benign	not specified Parkinson disease 9	1/1	1/1	1/1	0/1
chr1	20960230	20960230	C	T	exonic	PINK1	syn	exon1 c.C189T p.L63L	Benign Likely benign	not specified Parkinson Disease Recessive	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	20972111	20972111	G	A	exonic	PINK1	non syn	exon5 c.G1018A p.A340T	Likely benign	Parkinson Disease Recessive	0/0	0/1	0/1	0/1

chr1	20977000	20977000	A	C	exonic	PINK1	non syn	exon8 c.A1562C p.N521T	Likely benign Likely benign	Congenital disorder of glycosylation Parkinson Disease Recessive	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	20982631	20982631	G	A	exonic	DDOST	syn	exon3 c.C366T p.G122G	Benign	Parkinson Disease Recessive Congenital disorder of glycosylation not specified	0/1	0/1	0/0	0/0
chr4	41259633	41259633	C	A	exonic	UCHL1	non syn	exon3 c.C53A p.S18Y	Uncertain significance Benign	Parkinson disease 5 Parkinson Disease Dominant	1/1	1/1	0/1	0/0
chr6	162622197	162622197	C	T	exonic	PARK2	non syn	exon4 c.G500A p.S167N	Benign Likely benign	Parkinson disease 2 not specified Parkinson Disease Juvenile	0/1	0/0	0/1	0/1
chr11	27679916	27679916	C	T	exonic	BDNF	non syn	exon1 c.G196A p.V66M	other other other other other Benign	Memory impairment susceptibility to Obsessive-compulsive disorder protection against Anorexia nervosa 2 Bulimia nervosa 2 Bipolar affective disorder susceptibility to Parkinson disease not specified	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40619082	40619082	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon1 c.G149A p.R50H	Uncertain significance	Parkinson disease 8 autosomal dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	40631791	40631791	T	C	exonic	LRRK2	syn	exon5 c.T457C p.L153L	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40657700	40657700	C	G	exonic	LRRK2	non syn	exon14 c.C1653G p.N551K	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40702911	40702911	G	A	exonic	LRRK2	non syn	exon30 c.G4193A p.R1398H	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40702987	40702987	G	A	exonic	LRRK2	syn	exon30 c.G4269A p.K1423K	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40713834	40713834	C	A	exonic	LRRK2	syn	exon34 c.C4872A p.G1624G	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	40713873	40713873	A	G	exonic	LRRK2	syn	exon34 c.A4911G p.K1637K	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	40713901	40713901	T	A	exonic	LRRK2	non syn	exon34 c.T4939A p.S1647T	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40742254	40742254	G	A	exonic	LRRK2	syn	exon43 c.G6324A p.E2108E	other	Parkinson disease 8 autosomal dominant	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	40758652	40758652	T	C	exonic	LRRK2	non syn	exon49 c.T7190C p.M2397T	Uncertain significance Benign	Parkinson disease 8 autosomal dominant Parkinson disease 8 autosomal dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	50878630	50878630	G	A	exonic	TRPM7	non syn	exon28 c.C4445T p.T1482I	other	Amyotrophic lateral sclerosis- parkinsonism/dementia complex 1 susceptibility to	0/1	0/1	0/0	0/0
chr18	9117867	9117867	T	C	exonic	NDUFV2	non syn	exon2 c.T86C p.V29A	Uncertain significance other Benign	Parkinson disease mitochondrial not specified Mitochondrial complex I deficiency	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	55671337	55671337	C	T	exonic	DNAAF3	non syn	exon10 c.G1294A p.D432N	Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	Dilated Cardiomyopathy Recessive Hypertrophic cardiomyopathy Familial restrictive cardiomyopathy Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff- Parkinson-White Syndrome	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	55672055	55672055	A	G	exonic	DNAAF3	non syn	exon9 c.T1205C p.L402P	Benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff- Parkinson-White Syndrome Hypertrophic cardiomyopathy	0/1	0/0	0/0	0/0

											Familial restrictive cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Recessive Primary ciliary dyskinesia					
chr19	55673145	55673145	C	T	exonic	DNAAF3	non syn	exon6 c.G733A p.G245S	Benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome Familial restrictive cardiomyopathy Hypertrophic cardiomyopathy Dilated Cardiomyopathy Recessive Primary ciliary dyskinesia	0/1	0/0	0/0	0/0		
chr19	55673164	55673164	T	C	exonic	DNAAF3	syn	exon6 c.A714G p.V238V	Benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Familial restrictive cardiomyopathy Primary ciliary dyskinesia Hypertrophic cardiomyopathy Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome Dilated Cardiomyopathy Recessive	0/1	0/0	0/0	0/0		
chr19	55673654	55673654	T	C	exonic	DNAAF3	syn	exon5 c.A531G p.R177R	Benign Likely benign Likely benign Likely benign Likely benign	not specified Hypertrophic cardiomyopathy Familial Hypertrophic Cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White Syndrome Primary ciliary dyskinesia Dilated Cardiomyopathy Recessive Familial restrictive cardiomyopathy	0/1	0/0	0/0	0/0		
chr22	32875190	32875190	G	A	exonic	FBXO7	non syn	exon2 c.G108A p.M36I	Benign Benign	not specified Parkinson Disease Recessive	0/0	0/1	0/1	0/0		
chr22	32887150	32887150	C	T	exonic	FBXO7	syn	exon6 c.C712T p.L238L	Benign	Parkinson Disease Recessive	0/0	0/1	0/1	0/0		

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F2IV: 2 439	F2IV: 4 342	F2III:2 341	F2III: 7 440
chr3	T	C	DRD3	rs3732783	0.098	0.098	0.1036	0.1912	0.074	0.0893	0.1420	0.0854	0.1352	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.51	0.57	0.6568	0.6084	0.53	0.6288	0.5490	0.5586	0.5859	1/1	0/1	0/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs3170740	0.33	0.46	0.5065	0.5477	0.42	0.4714	0.4861	0.4119	0.4568	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs761421	0.35	0.46	0.4639	0.4803	0.43	0.4670	0.4798	0.4177	0.4664	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs3738815	0.29	0.34	0.2414	0.3430	0.18	0.2488	0.3344	0.2142	0.3341	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	ATP13A2	rs2076603	0.45	0.52	0.5540	0.5381	0.57	0.5576	0.5458	0.5417	0.5324	1/1	1/1	1/1	0/1
chr1	C	T	PINK1	rs45530340	0.13	0.16	0.2250	0.3125	0.12	0.1753	0.1506	0.1550	0.1529	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	PINK1	rs3738136	0.12	0.058	0.0921	0.1044	0.037	0.0923	0.0997	0.0557	0.0979	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	A	C	PINK1	rs1043424	0.3	0.19	0.2974	0.2290	0.27	0.2930	0.2323	0.2873	0.2518	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	G	A	DDOST	rs4704	0.59	0.59	0.5844	0.5532	0.65	0.5797	0.5510	0.6286	0.5573	0/1	0/1	0/0	0/0
chr4	C	A	UCHL1	rs5030732	0.25	0.29	0.3502	0.5	0.099	0.2415	0.3205	0.1632	0.3242	1/1	1/1	0/1	0/0
chr6	C	T	PARK2	rs1801474	0.12	0.11	0.0676	0.1419	0.039	0.0699	0.1401	0.0570	0.1079	0/1	0/0	0/1	0/1
chr11	C	T	BDNF	rs6265	0.2	0.15	0.1937	0.1500	0.14	0.1944	0.1523	0.1518	0.1480	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs2256408	0.97	0.99	0.9911	0.9978	0.97	0.9931	0.9969	0.9708	0.9916	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	LRRK2	rs10878245	0.45	0.39	0.5263	0.3108	0.53	0.5218	0.3246	0.5142	0.3612	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	C	G	LRRK2	rs7308720	0.099	0.16	0.0861	0.1586	0.095	0.0862	0.1622	0.0930	0.1348	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs7133914	0.1	0.13	0.0841	0.1410	0.093	0.0843	0.1471	0.0900	0.1328	0/1	0/1	0/1	0/1

chr12	G	A	LRRK2	rs11175964	0.061	0.12	0.0721	0.1325	0.053	0.0744	0.1376	0.0554	0.1124	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	C	A	LRRK2	rs1427263	0.68	0.69	0.6781	0.7319	0.69	0.6806	0.7315	0.7114	0.7344	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	A	G	LRRK2	rs11176013	0.59	0.61	0.5734	0.6628	0.55	0.5769	0.6654	0.5647	0.6514	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	A	LRRK2	rs11564148	0.29	0.23	0.2983	0.1966	0.26	0.2984	0.2064	0.2888	0.2129	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs10878405	0.27	0.23	0.3001	0.1971	0.26	0.3026	0.2082	0.2919	0.2253	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	T	C	LRRK2	rs3761863	0.55	0.53	0.6240	0.4766	0.61	0.6185	0.4951	0.6344	0.5193	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	G	A	TRPM7	rs8042919	0.076	0.049	0.0870	0.0527	0.08	0.0845	0.0582	0.0717	0.0740	0/1	0/1	0/0	0/0
chr18	T	C	NDUFV2	rs906807	0.78	0.8	0.8001	0.7611	0.8	0.7980	0.7493	0.7844	0.7709	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	C	T	DNAF3	rs890872	1.	1.	1	1	.	1	1	1	1	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	A	G	DNAF3	rs890871	0.12	0.27	0.0864	0.3907	0.027	0.0974	0.3722	0.0518	0.2919	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	C	T	DNAF3	rs58824375	0.13	0.27	0.1353	0.3838	0.028	0.1222	0.3538	0.0515	0.2919	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	T	C	DNAF3	rs56726774	0.13	0.27	0.1455	0.4327	0.032	0.1288	0.3515	0.0555	0.2947	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	T	C	DNAF3	rs3848618	0.13	0.27	0.0661	0.2667	0.025	0.0350	0.1936	0.0516	0.2936	0/1	0/0	0/0	0/0
chr22	G	A	FBXO7	rs11107	0.49	0.57	0.4400	0.6276	0.37	0.4527	0.6072	0.4117	0.5299	0/0	0/1	0/1	0/0
chr22	C	T	FBXO7	rs9726	0.49	0.57	0.4400	0.6274	0.37	0.4527	0.6073	0.4118	0.5299	0/0	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCB-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 7124. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SIPhy 29way	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2341	F2III:7 440
chr3	T	C	DRD3	rs3732783	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.003	0.497	-1.48	-0.471	-0.846	0.000	0.392	9.571	1/1	0/1	0/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs3170740	1.000	0.696	-7.11	-2.774	-1.290	0.001	0.016	7.731	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs761421	1/1	1/1	1/1	0/0
chr1	C	T	ATP13A2	rs3738815	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	ATP13A2	rs2076603	1/1	1/1	1/1	0/1
chr1	C	T	PINK1	rs45530340	0/0	0/0	0/0	0/1
chr1	G	A	PINK1	rs3738136	0.440	0.707	2.4	1.029	0.235	0.999	0.003	4.692	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	A	C	PINK1	rs1043424	0.070	0.672	1.55	0.617	1.140	0.224	0.999	7.400	0/0	0/1	0/1	0/1
chr1	G	A	DDOST	rs4704	0/1	0/1	0/0	0/0
chr4	C	A	UCHL1	rs5030732	1.000	0.628	2.84	1.064	0.780	0.356	0.971	13.167	1/1	1/1	0/1	0/0
chr6	C	T	PARK2	rs1801474	0.000	0.560	3.95	1.923	0.060	0.940	0.924	8.434	0/1	0/0	0/1	0/1
chr11	C	T	BDNF	rs6265	1.000	0.707	5.25	4.940	0.935	1.000	0.982	15.443	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs2256408	1.000	0.437	-1.31	0.216	-0.587	0.060	0.559	6.763	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	C	LRRK2	rs10878245	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	C	G	LRRK2	rs7308720	0.707	0.487	2.69	0.392	0.071	0.998	0.990	9.873	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs7133914	0.001	0.554	2.83	3.126	0.066	1.000	0.997	6.076	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs11175964	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	C	A	LRRK2	rs1427263	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	A	G	LRRK2	rs11176013	1/1	1/1	1/1	1/1
chr12	T	A	LRRK2	rs11564148	0.000	0.554	0.447	0.829	0.049	0.990	0.986	2.541	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	G	A	LRRK2	rs10878405	0/1	0/1	0/1	0/1
chr12	T	C	LRRK2	rs3761863	0.917	0.554	3.03	0.378	-0.267	0.002	0.137	10.427	1/1	1/1	1/1	1/1
chr15	G	A	TRPM7	rs8042919	0.012	0.707	2.19	1.985	0.045	1.000	0.927	2.709	0/1	0/1	0/0	0/0
chr18	T	C	NDUFV2	rs906807	1.000	0.731	4.67	1.585	0.040	1.000	0.747	11.855	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	C	T	DNAF3	rs890872	1/1	1/1	1/1	1/1
chr19	A	G	DNAF3	rs890871	1.000	0.520	1.54	-0.170	-0.308	0.000	0.000	3.504	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	C	T	DNAF3	rs58824375	1.000	0.652	2.52	0.064	-1.134	0.002	0.001	12.362	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	T	C	DNAF3	rs56726774	0/1	0/0	0/0	0/0
chr19	T	C	DNAF3	rs3848618	0/1	0/0	0/0	0/0
chr22	G	A	FBXO7	rs11107	1.000	0.745	-3.63	-0.027	-0.374	0.000	0.013	0.443	0/0	0/1	0/1	0/0
chr22	C	T	FBXO7	rs9726	0/0	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región

conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian**: Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy**: Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:2**: Miembro de la familia afectado. **F2IV:4**: Miembro de la familia afectado. **F2III:2**: Miembro de la familia afectado. **F2III:7**: Miembro de la familia afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas asociadas a Temblor esencial y/o enfermedad de Parkinson identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (F1ET).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT pred	Poly phen 2 HDIV pred	Poly phen 2 HVAR pred	LRT pred	Mutatio n Taster pred	Mutatio n Assess or pred	FATHM M pred	PRO V EAN pred	VEST 3 score	Met a SVM pred	Met a LR pred	M-CAP pred	CAD D phred	DAN N score	Fathm m MKL coding pred	F2IV: 2 439	F2IV: 4 342	F2III: 2341	F2III: 7 440
chr 3	DRD3	rs3732783	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 3	DRD3	rs6280	T	B	B	N	P	.	T	N	0.054	T	T	.	3.761	0.822	N	1/1	0/1	0/1	0/0
chr 1	ATP13 A2	rs3170740	T	B	B	.	P	.	D	N	.	T	T	.	10.40	0.803	N	1/1	1/1	1/1	0/0
chr 1	ATP13 A2	rs761421	1/1	1/1	1/1	0/0
chr 1	ATP13 A2	rs3738815	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 1	ATP13 A2	rs2076603	1/1	1/1	1/1	0/1
chr 1	PINK1	rs45530340	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 1	PINK1	rs3738136	T	B	B	N	P	N	T	N	0.114	T	T	.	6.083	0.759	N	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 1	PINK1	rs1043424	T	B	B	N	P	L	T	N	0.078	T	T	.	14.40	0.982	N	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 1	DDOST	rs4704	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 4	UCHL1	rs5030732	T	P	B	N	P	L	T	N	0.188	T	T	.	20.8	0.958	N	1/1	1/1	0/1	0/0
chr 6	PARK2	rs1801474	T	B	B	N	P	L	D	N	0.007	T	T	.	14.32	0.951	D	0/1	0/0	0/1	0/1
chr 11	BDNF	rs6265	D	D	D	N	P	M	T	N	0.321	T	T	.	24.1	0.994	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs2256408	T	B	B	N	P	N	T	N	0.182	T	T	.	13.86	0.821	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 12	LRRK2	rs10878245	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs7308720	D	P	B	D	P	M	T	N	0.128	T	T	.	27.3	0.998	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs7133914	T	D	P	D	P	N	T	N	0.12	T	T	.	23.1	0.999	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs11175964	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs1427263	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 12	LRRK2	rs11176013	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 12	LRRK2	rs11564148	T	B	B	N	P	N	T	N	0.17	T	T	.	3.160	0.693	D	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs10878405	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 12	LRRK2	rs3761863	T	B	B	N	P	L	T	N	0.068	T	T	.	0.005	0.126	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 15	TRPM7	rs8042919	T	B	B	N	P	L	T	N	0.054	T	T	.	16.62	0.987	D	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 18	NDUFV 2	rs906807	T	B	B	N	P	N	T	N	0.042	T	T	.	9.708	0.821	N	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 19	DNAAF 3	rs890872	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 19	DNAAF 3	rs890871	T	B	B	N	P	N	T	N	0.031	T	T	.	5.652	0.707	N	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 19	DNAAF 3	rs58824375	T	P	B	N	P	M	T	N	0.05	T	T	.	10.88	0.912	N	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 19	DNAAF 3	rs5672674	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 19	DNAAF 3	rs3848618	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 22	FBXO7	rs11107	T	B	B	N	P	N	T	N	0.028	T	T	.	0.422	0.394	N	0/0	0/1	0/1	0/0

chr 22	FBX07	rs9726	0/0	0/1	0/1	0/0
-----------	-------	--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----	-----	-----	-----

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes > 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes > 14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Anexo 13.

Variantes identificadas en genes candidatos específicos de Temblor esencial

Se identificaron las variantes reportadas en los genes más consistentemente asociados a las formas de Alzheimer familiar DRD3, DNAJC13, CHCHD2 y TENM4, FUS, LINGO1. En las Tablas se describen las características generales de las variantes identificadas, las frecuencias alélicas reportadas para cada población y los resultados obtenidos de los predictores de conservación y patogenicidad para cada una de las familias con Temblor esencial.

Familia 1 con Temblor esencial (F1TE)

Tabla 1. Descripción de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (F1ET).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F1III:8 77	F1II:3 70	F1III:2 74	F1III:6 174
chr 3	113890815	113890815	C	T	exonic	DRD3	non syn	exon2 c.G25A p.G9S	other other Likely benign	Schizophrenia susceptibility to Essential tremor susceptibility to Hereditary Essential Tremor	0/1	0/1	0/1	1/1
chr 3	132153333	132153333	-	AG	intronic	DNAJC13			.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 3	132172395	132172395	C	T	intronic	DNAJC13			.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 3	132179073	132179073	T	-	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	0/0	0/1	0/0
chr 3	132196761	132196761	G	A	intronic	DNAJC13			.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 3	132196816	132196816	A	T	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 3	132218623	132218623	G	T	exonic	DNAJC13	non syn	exon38 c.G4387T p.A1463S	.	.	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 3	132221139	132221139	C	T	exonic	DNAJC13	non syn	exon40 c.C4543T p.P1515S	.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 3	132244406	132244406	G	A	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	1/1	1/1	0/1
chr 7	56174115	56174115	A	C	UTR5	CHCHD2			.	.	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 7	56174140	56174140	G	T	UTR5	CHCHD2			.	.	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 11	78372536	78372536	G	A	exonic	TENM4	syn	exon33 c.C7509T p.L2503L	.	.	0/0	0/0	0/0	0/18
chr 11	78387322	78387322	C	T	exonic	TENM4	non syn	TENM4 NM 00109881 6 exon30 c.G5371A p.V1791I	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1

chr 11	78482113	78482113	G	A	exonic	TENM4	syn	exon18 c.C2463T p.C821C	.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 11	78498022	78498022	C	T	exonic	TENM4	syn	exon16 c.G2286A p.P762P	.	.	0/0	0/1	0/0	0/0
chr 16	31191482	31191482	A	G	UTR5	FUS			Benign	Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	1/1	1/1	1/1	1/1
chr 16	31191497	31191497	A	G	UTR5	FUS			Likely benign	Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31193942	31193942	C	A	exonic	FUS	syn	exon3 c.C147A p.G49G	Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/1	1/1
chr 16	31193948	31193948	C	T	exonic	FUS	syn	exon3 c.C153T p.G51G	Benign Likely benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31193994	31193994	T	C	intronic	FUS			Benign Likely benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31196239	31196239	T	C	intronic	FUS			Likely benign	not specified	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31196255	31196255	C	T	intronic	FUS			Likely benign	Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31201450	31201450	C	A	exonic	FUS	syn	exon11 c.C1153A p.R385R	Likely benign	Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant	0/1	0/1	0/0	0/0
chr 15	77907145	77907145	G	A	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.C1104T p.S368S	.	.	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 15	77907535	77907535	C	G	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.G714C p.L238L	.	.	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 15	77907775	77907775	T	C	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.A474G p.L158L	.	.	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 15	77907784	77907784	G	A	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.C465T p.I155I	.	.	0/1	1/1	0/1	0/1
chr 15	77926576	77926576	-	C	intronic	LINGO1			.	.	0/1	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Start:** Posición de inicio de la variante. **End:** Posición final la variante. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Region:** Región génica (exónica, intrónica, intergénica, UTR). **Gen:** Nombre del gen. **Type:** Tipo de variante (sinónima, no sinónima, cambio en el marco de lectura, deleción, inserción). **Change:** Cambio de nucleótido/aminoácido. **ClinVarSig:** Significado clínico según la base de datos de ClinVar (benigna, probablemente benigna, variante de significado incierto, probablemente patogénica, patogénica, otro). **ClinVarDisease:** Condiciones médicas reportadas para la variante la base de datos de ClinVar. **GWASDIS:** Enfermedad asociada en la base de datos GWAS Catalog. **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 2. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000 G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII: 6 174
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.51	0.57	0.6568	0.6084	0.53	0.6288	0.5490	0.5586	0.5859	0/1	0/1	0/1	1/1
chr3	-	AG	DNAJC13	rs10662251	0.33	0.27	.	.	0.31	.	.	0.2886	0.2849	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs7613098	0.16	0.19	0.1575	0.2136	0.12	0.1577	0.2096	0.1146	0.1838	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	T	-	DNAJC13	rs796251664	0.29	0.15	0.2913	0.2048	.	0.2881	0.1963	0.1844	0.1418	0/1	0/0	0/1	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs2369797	0.16	0.19	0.1693	0.2255	0.12	0.1698	0.2219	0.1203	0.2007	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	A	T	DNAJC13	rs2369796	0.73	0.51	0.5195	0.4600	0.62	0.4823	0.4350	0.6123	0.5127	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	G	T	DNAJC13	rs3762672	0.74	0.51	0.5693	0.5145	0.62	0.5574	0.5200	0.6152	0.5443	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	0.012	0.025	0.0208	0.0200	0.02	0.0197	0.0208	0.0161	0.0192	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	G	A	DNAJC13	rs754993	0.73	0.51	0.5597	0.5088	0.61	0.5512	0.5114	0.6077	0.5358	0/1	1/1	1/1	0/1

chr7	A	C	CHCHD2	rs10043	0.85	0.79	0.8016	0.7541	0.83	0.7979	0.7537	0.8340	0.7488	1/1	1/1	1/1	1/1
chr7	G	T	CHCHD2	rs816407	0.85	0.79	0.8017	0.7532	0.83	0.7980	0.7534	0.8340	0.7488	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	G	A	TENM4	rs2277277	0.38	0.43	0.5518	0.3821	0.55	0.5268	0.3673	0.5084	0.4272	0/0	0/0	0/0	0/18
chr11	C	T	TENM4	rs577360738	0.0002	0.0014	6.176e-05	0.0006	.	0.0003	0.0018	9.683e-05	0.0036	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs34863597	0.028	0.043	0.1148	0.0704	0.066	0.0660	0.0244	0.0716	0.0322	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	C	T	TENM4	rs11237621	0.2	0.14	0.2290	0.2579	0.13	0.1628	0.1581	0.1525	0.1337	0/0	0/1	0/0	0/0
chr16	A	G	FUS	rs929867	0.94	0.98	0.9846	0.9909	0.94	0.9874	0.9905	0.9508	0.9904	1/1	1/1	1/1	1/1
chr16	A	G	FUS	rs67676356	0.013	0.0014	0.0044	0.0018	0.013	0.0028	0.0022	0.0120	0.0048	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	A	FUS	rs741810	0.28	0.36	0.3221	0.3901	0.22	0.3257	0.3780	0.2545	0.3389	0/1	0/1	0/1	1/1
chr16	C	T	FUS	rs61733962	0.034	0.019	0.0122	0.0071	0.035	0.0099	0.0075	0.0313	0.0095	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	T	C	FUS	rs73530283	0.058	0.025	0.0205	0.0110	0.063	0.0165	0.0111	0.0561	0.0179	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	T	C	FUS	rs74015090	0.052	0.022	0.0180	0.0101	0.054	0.0147	0.0101	0.0474	0.0144	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	T	FUS	rs73530287	0.014	0.0014	0.0046	0.0019	0.017	0.0036	0.0026	0.0142	0.0048	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	A	FUS	rs61733965	0.014	0.0014	0.0046	0.0019	0.017	0.0035	0.0026	0.0143	0.0048	0/1	0/1	0/0	0/0
chr15	G	A	LINGO1	rs3743481	0.52	0.42	0.4576	0.3586	0.42	0.4348	0.3456	0.4362	0.3777	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	C	G	LINGO1	rs2271396	0.72	0.66	0.6693	0.6128	0.65	0.6674	0.6249	0.6556	0.6539	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	T	C	LINGO1	rs2271397	0.72	0.66	0.6703	0.6123	0.65	0.6683	0.6246	0.6542	0.6555	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	G	A	LINGO1	rs2271398	0.72	0.65	0.6680	0.6118	0.65	0.6660	0.6237	0.6521	0.6502	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	-	C	LINGO1	rs59305775	0.23	0.063	0.1059	0.1064	.	0.0978	0.0564	0.1991	0.0586	0/1	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 3125. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	FIII:8 77	FIII:3 70	FIII:2 74	FIII:6 174
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.003	0.497	-1.48	-0.471	-0.846	0.000	0.392	9.571	0/1	0/1	0/1	1/1
chr3	-	AG	DNAJC13	rs10662251	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs7613098	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	T	-	DNAJC13	rs796251664	0/1	0/0	0/1	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs2369797	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	A	T	DNAJC13	rs2369796	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	G	T	DNAJC13	rs3762672	1.000	0.707	5.17	5.814	0.088	1.000	0.995	12.582	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	1.000	0.732	5.81	4.742	0.935	1.000	0.861	16.329	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	G	A	DNAJC13	rs754993	0/1	1/1	1/1	0/1
chr7	A	C	CHCHD2	rs10043	1/1	1/1	1/1	1/1
chr7	G	T	CHCHD2	rs816407	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	G	A	TENM4	rs2277277	0/0	0/0	0/0	0/18
chr11	C	T	TENM4	rs577360738	0.973	0.534	4.71	4.130	0.935	0.999	0.965	18.207	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs34863597	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	C	T	TENM4	rs11237621	0/0	0/1	0/0	0/0
chr16	A	G	FUS	rs929867	1/1	1/1	1/1	1/1

chr16	A	G	FUS	rs67676356	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	A	FUS	rs741810	0/1	0/1	0/1	1/1
chr16	C	T	FUS	rs61733962	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	T	C	FUS	rs73530283	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	T	C	FUS	rs74015090	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	T	FUS	rs73530287	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	A	FUS	rs61733965	0/1	0/1	0/0	0/0
chr15	G	A	LINGO1	rs3743481	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	C	G	LINGO1	rs2271396	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	T	C	LINGO1	rs2271397	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	G	A	LINGO1	rs2271398	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	-	C	LINGO1	rs59305775	0/1	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes>4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes>1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes>1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1) **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 4. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 1 con Temblor esencial (FIET).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT pred	Polyphenn2 HDIV pred	Polyphenn2 HVAR pred	LRT pred	Mutation Taster pred	Mutation Assessment pred	FATHMM pred	PROVEAN pred	VEScore	MetaSVM pred	MetaLR pred	M-CAP pred	CADD phred	DANN score	Fathmm MKL coding pred	FII:8:77	FII:3:70	FII:1:2:74	FII:1:6:174
chr3	DRD3	rs6280	T	B	B	N	P	.	T	N	0.054	T	T	.	3.761	0.822	N	0/1	0/1	0/1	1/1
chr3	DNAJC13	rs10662251	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs7613098	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs796251664	0/1	0/0	0/1	0/0
chr3	DNAJC13	rs2369797	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs2369796	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs3762672	T	B	B	N	P	N	T	N	0.106	T	T	.	14.37	0.929	N	0/1	1/1	1/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs55825559	T	B	B	D	D	M	T	D	0.242	T	T	.	21.8	0.997	D	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs754993	0/1	1/1	1/1	0/1
chr7	CHCHD2	rs10043	1/1	1/1	1/1	1/1
chr7	CHCHD2	rs816407	1/1	1/1	1/1	1/1
chr11	TENM4	rs2277277	0/0	0/0	0/0	0/18
chr11	TENM4	rs577360738	T	B	B	D	D	L	D	N	0.1	T	D	D	22.5	0.991	D	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	TENM4	rs34863597	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	TENM4	rs11237621	0/0	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs929867	1/1	1/1	1/1	1/1
chr16	FUS	rs67676356	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs741810	0/1	0/1	0/1	1/1
chr16	FUS	rs61733962	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs73530283	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs74015090	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs73530287	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs61733965	0/1	0/1	0/0	0/0
chr15	LINGO1	rs3743481	0/1	1/1	0/1	0/1

chr15	LINGO1	rs2271396	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	LINGO1	rs2271397	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	LINGO1	rs2271398	0/1	1/1	0/1	0/1
chr15	LINGO1	rs59305775	0/1	0/1	0/1	0/0

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhem2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **FIII:8:** Miembro de la familia no afectado. **FIII:3:** Miembro de la familia afectado. **FIII:2:** Miembro de la familia afectado. **FIII:6:** Miembro de la familia afectado.

Familia 2 con Temblor esencial (F2TE)

Tabla 5. Descripción de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Start	End	Ref	Alt	Region	Gene	Type	Change	ClinVar Sig	ClinVar Disease	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III:7 440
chr 3	113890789	113890789	T	C	exonic	DRD3	syn	exon2 c.A51G p.A17A	Likely benign	Hereditary Essential Tremor	0/0	0/0	0/0	0/1
chr 3	113890815	113890815	C	T	exonic	DRD3	non syn	exon2 c.G25A p.G9S	other other Likely benign	Schizophrenia susceptibility to Essential tremor susceptibility to Hereditary Essential Tremor	1/1	0/1	0/1	0/0
chr 3	132153333	132153333	-	AG	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 3	132166149	132166149	T	-	intronic	DNAJC13			.	.	0/0	0/1	0/1	0/1
chr 3	132172395	132172395	C	T	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 3	132196761	132196761	G	A	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 3	132196816	132196816	A	T	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	1/1	0/1	1/1
chr 3	132218623	132218623	G	T	exonic	DNAJC13	non syn	exon38 c.G4387T p.A1463S	.	.	0/1	1/1	0/1	1/1
chr 3	132221139	132221139	C	T	exonic	DNAJC13	non syn	exon40 c.C4543T p.P1515S	.	.	0/1	0/0	0/0	0/0
chr 3	132244406	132244406	G	A	intronic	DNAJC13			.	.	0/1	1/1	0/1	1/1
chr 7	56174115	56174115	A	C	UTR5	CHCHD2			.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 7	56174140	56174140	G	T	UTR5	CHCHD2			.	.	0/1	0/1	0/1	0/1
chr 11	78372536	78372536	G	A	exonic	TENM4	syn	exon33 c.C7509T p.L2503L	.	.	0/0	0/0	0/0	0/1

chr 11	78437182	78437182	G	A	exonic	TENM4	syn	exon23 c.C3492T p.D1164D	.	.		0/1	1/1	0/1	0/1
chr 11	78443586	78443586	G	A	exonic	TENM4	syn	exon21 c.C2913T p.I971I	.	.		0/1	0/0	0/1	0/0
chr 11	78498022	78498022	C	T	exonic	TENM4	syn	exon16 c.G2286A p.P762P	.	.		0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31191482	31191482	A	G	UTR5	FUS			Benign	Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant		1/1	1/1	1/1	1/1
chr 16	31193942	31193942	C	A	exonic	FUS	syn	exon3 c.C147A p.G49G	Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant		0/1	0/1	0/0	0/0
chr 16	31195279	31195279	C	T	exonic	FUS	syn	exon4 c.C288T p.Y96Y	Benign Benign	not specified Amyotrophic Lateral Sclerosis Dominant		0/1	0/1	1/1	1/1
chr 15	77907145	77907145	G	A	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.C1104T p.S368S	.	.		0/1	0/1	1/1	1/1
chr 15	77907535	77907535	C	G	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.G714C p.L238L	.	.		0/1	0/1	1/1	1/1
chr 15	77907775	77907775	T	C	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.A474G p.L158L	.	.		0/1	0/1	1/1	1/1
chr 15	77907784	77907784	G	A	exonic	LINGO1	syn	exon2 c.C465T p.I155I	.	.		0/1	0/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	1000G ALL	1000G AMR	ExAC Freq	ExAC AMR	ESP 6500 siALL	gnomAD exome ALL	gnomAD exome AMR	gnomAD genome ALL	gnomAD genome AMR	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2 341	F2III: 7 440
chr3	T	C	DRD3	rs3732783	0.098	0.098	0.1036	0.1912	0.074	0.0893	0.1420	0.0854	0.1352	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.51	0.57	0.6568	0.6084	0.53	0.6288	0.5490	0.5586	0.5859	1/1	0/1	0/1	0/0
chr3	-	AG	DNAJC13	rs10662251	0.33	0.27	.	.	0.31	.	.	0.2886	0.2849	0/1	0/1	0/1	0/1
chr3	T	-	DNAJC13	rs377096498	.	.	0.2140	0.2386	0.11	0.1775	0.2091	0.0246	0.0266	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs7613098	0.16	0.19	0.1575	0.2136	0.12	0.1577	0.2096	0.1146	0.1838	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs2369797	0.16	0.19	0.1693	0.2255	0.12	0.1698	0.2219	0.1203	0.2007	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	A	T	DNAJC13	rs2369796	0.73	0.51	0.5195	0.4600	0.62	0.4823	0.4350	0.6123	0.5127	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	G	T	DNAJC13	rs3762672	0.74	0.51	0.5693	0.5145	0.62	0.5574	0.5200	0.6152	0.5443	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	0.012	0.025	0.0208	0.0200	0.02	0.0197	0.0208	0.0161	0.0192	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs754993	0.73	0.51	0.5597	0.5088	0.61	0.5512	0.5114	0.6077	0.5358	0/1	1/1	0/1	1/1
chr7	A	C	CHCHD2	rs10043	0.85	0.79	0.8016	0.7541	0.83	0.7979	0.7537	0.8340	0.7488	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	T	CHCHD2	rs816407	0.85	0.79	0.8017	0.7532	0.83	0.7980	0.7534	0.8340	0.7488	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs2277277	0.38	0.43	0.5518	0.3821	0.55	0.5268	0.3673	0.5084	0.4272	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs689369	0.18	0.23	0.1750	0.2652	0.18	0.1794	0.2573	0.1814	0.2255	0/1	1/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs17826919	0.12	0.18	0.2099	0.1655	0.19	0.2005	0.1676	0.1871	0.1957	0/1	0/0	0/1	0/0
chr11	C	T	TENM4	rs11237621	0.2	0.14	0.2290	0.2579	0.13	0.1628	0.1581	0.1525	0.1337	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	A	G	FUS	rs929867	0.94	0.98	0.9846	0.9909	0.94	0.9874	0.9905	0.9508	0.9904	1/1	1/1	1/1	1/1
chr16	C	A	FUS	rs741810	0.28	0.36	0.3221	0.3901	0.22	0.3257	0.3780	0.2545	0.3389	0/1	0/1	0/0	0/0

chr16	C	T	FUS	rs1052352	0.47	0.52	0.5186	0.5348	0.46	0.5277	0.5363	0.4526	0.5477	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	G	A	LINGO1	rs3743481	0.52	0.42	0.4576	0.3586	0.42	0.4348	0.3456	0.4362	0.3777	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	C	G	LINGO1	rs2271396	0.72	0.66	0.6693	0.6128	0.65	0.6674	0.6249	0.6556	0.6539	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	T	C	LINGO1	rs2271397	0.72	0.66	0.6703	0.6123	0.65	0.6683	0.6246	0.6542	0.6555	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	G	A	LINGO1	rs2271398	0.72	0.65	0.6680	0.6118	0.65	0.6660	0.6237	0.6521	0.6502	0/1	0/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **1000GALL:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (todas las poblaciones). **1000GAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos 1000 Genomas (población amerindia). **ExACFreq:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (todas las poblaciones). **ExACAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos ExAC 65000 (población amerindia). **ESP6500ALL:** Frecuencia alélica en la base de datos NCBI-ESP 6500 (todas las poblaciones). **gnomADexomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (todas las poblaciones). **gnomADexomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de exoma (población amerindia). **gnomADgenomeALL:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (todas las poblaciones). **gnomADgenomeAMR:** Frecuencia alélica en la base de datos gnomAD, datos de genoma (población amerindia). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 7126. Resultados de los predictores de conservación de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Ref	Alt	Gene	dbSNP	Geno Canyons	fitCons	GERP++RS	phyloP 100way vertebrate	phyloP 20way mammalian	phastCons 100way vertebrate	phastCons 20way mammalian	SiPhy 29way	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:2341	F2III: 440
chr3	T	C	DRD3	rs3732783	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	C	T	DRD3	rs6280	0.003	0.497	-1.48	-0.471	-0.846	0.000	0.392	9.571	1/1	0/1	0/1	0/0
chr3	-	AG	DNAJC13	rs10662251	0/1	0/1	0/1	0/1
chr3	T	-	DNAJC13	rs377096498	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs7613098	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs2369797	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	A	T	DNAJC13	rs2369796	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	G	T	DNAJC13	rs3762672	1.000	0.707	5.17	5.814	0.088	1.000	0.995	12.582	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	C	T	DNAJC13	rs55825559	1.000	0.732	5.81	4.742	0.935	1.000	0.861	16.329	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	G	A	DNAJC13	rs754993	0/1	1/1	0/1	1/1
chr7	A	C	CHCHD2	rs10043	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	G	T	CHCHD2	rs816407	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs2277277	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs689369	0/1	1/1	0/1	0/1
chr11	G	A	TENM4	rs17826919	0/1	0/0	0/1	0/0
chr11	C	T	TENM4	rs11237621	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	A	G	FUS	rs929867	1/1	1/1	1/1	1/1
chr16	C	A	FUS	rs741810	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	C	T	FUS	rs1052352	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	G	A	LINGO1	rs3743481	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	C	G	LINGO1	rs2271396	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	T	C	LINGO1	rs2271397	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	G	A	LINGO1	rs2271398	0/1	0/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Ref:** Alelo de referencia. **Alt:** Alelo alternativo. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **GenoCanyon:** Puntajes de conservación con la herramienta GenoCanyon (Región conservada= Puntajes ~1). **fitCons:** Puntajes de conservación con la herramienta fitCons (Región conservada= Puntajes ~1). **GERP++RS:** Puntajes de conservación con la herramienta GERP++RS (Región conservada= Puntajes >4.4). **phyloPvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para vertebrados (Región conservada= Puntajes >1.6). **phyloPmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phyloP100 para mamíferos (Región conservada= Puntajes >1.6). **phastConsvertebrate:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **phastConsmammalian:** Puntajes de conservación con la herramienta phastCons para vertebrados (Región conservada= Puntajes ~1). **SiPhy:** Puntajes de conservación con la herramienta SiPhy (Región conservada= Puntajes >12.17). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Tabla 8. Resultados de los predictores de patogenicidad de las variantes candidatas en genes específicos para Temblor esencial identificadas con la herramienta ANNOVAR en la Familia 2 con Temblor esencial (F2ET).

Chr	Gene	dbSNP	SIFT pred	Polyphen2 HDIV pred	Polyphen2 HVAR pred	LRT pred	Mutation Taster pred	Mutation Assesor pred	FATHMM pred	PROVEAN pred	VEST3 score	MetaSVM pred	MetaLR pred	M-CAP pred	CADD phred	DANN score	FathmmMKL coding pred	F2IV:2 439	F2IV:4 342	F2III:23 41	F2III:7 440
chr3	DRD3	rs3732783	0/0	0/0	0/0	0/1
chr3	DRD3	rs6280	T	B	B	N	P	.	T	N	0.054	T	T	.	3.761	0.822	N	1/1	0/1	0/1	0/0
chr3	DNAJC13	rs10662251	0/1	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs377096498	0/0	0/1	0/1	0/1
chr3	DNAJC13	rs7613098	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	DNAJC13	rs2369797	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	DNAJC13	rs2369796	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	DNAJC13	rs3762672	T	B	B	N	P	N	T	N	0.106	T	T	.	14.37	0.929	N	0/1	1/1	0/1	1/1
chr3	DNAJC13	rs55825559	T	B	B	D	D	M	T	D	0.242	T	T	.	21.8	0.997	D	0/1	0/0	0/0	0/0
chr3	DNAJC13	rs754993	0/1	1/1	0/1	1/1
chr7	CHCHD2	rs10043	0/1	0/1	0/1	0/1
chr7	CHCHD2	rs816407	0/1	0/1	0/1	0/1
chr11	TENM4	rs2277277	0/0	0/0	0/0	0/1
chr11	TENM4	rs689369	0/1	1/1	0/1	0/1
chr11	TENM4	rs17826919	0/1	0/0	0/1	0/0
chr11	TENM4	rs11237621	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs929867	1/1	1/1	1/1	1/1
chr16	FUS	rs741810	0/1	0/1	0/0	0/0
chr16	FUS	rs1052352	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	LINGO1	rs3743481	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	LINGO1	rs2271396	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	LINGO1	rs2271397	0/1	0/1	1/1	1/1
chr15	LINGO1	rs2271398	0/1	0/1	1/1	1/1

Chr: Cromosoma. **Gen:** Nombre del gen. **dbSNP:** Identificador de la variante en la base de datos dbSNP. **SIFT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta SIFT (D=Deletéreo, T=Tolerante). **Polyphen2HDIV:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para variantes en enfermedades Mendelianas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **Polyphen2HVAR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PolyPhen2 para las variantes todas las enfermedades humanas (D=Dañino, P=Posiblemente dañino, B=Benigno, U=Incierto). **LRT:** Predicción de patogenicidad con la herramienta LTR (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **MutationTaster:** Predicción de patogenicidad con la herramienta Mutation Tester (A=Causante de Enfermedad Automático, D=Causante de Enfermedad, N=Polimorfismo, P=Polimorfismo Automático). **MutationAssesor:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MutationAssesor (N=Efecto neutral, L=Efecto bajo, M=Efecto medio, H=Efecto alto). **FATHMM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FATHMM (D=Deletéreo, T=Tolerante). **PROVEAN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta PROVEAN (D=Deletéreo, N=No Deletéreo). **VEST3:** Puntaje de patogenicidad con la herramienta VEST3 (Deletéreo= Puntajes> 0.63). **MetaSVM:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaSVM (D=Dañino, T=Tolerante). **MetaLR:** Predicción de patogenicidad con la herramienta MetaLR (D=Dañino, T=Tolerante). **M-CAP:** Predicción de patogenicidad con la herramienta M-CAP (D=Dañino, B=Benigno). **CADD:** Puntuaciones de patogenicidad con la herramienta CADD (Deletéreo= Puntajes>14). **DANN:** Predicción de patogenicidad con la herramienta DANN (Patogénico= Puntajes ~ 1). **FathmmMKL:** Predicción de patogenicidad con la herramienta FathmmMKL (D=Deletéreo, T=Tolerante). **F2IV:2:** Miembro de la familia afectado. **F2IV:4:** Miembro de la familia afectado. **F2III:2:** Miembro de la familia afectado. **F2III:7:** Miembro de la familia afectado.

Anexo 14. Panel de genes temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

A2M	CHRNA4	FOSB	HSP90AA1	MTNR1B	PON1	SQSTM1
AAK1	CHRNA7	FOXO1	HSPA4	MT-TF	PPARGC1A	SREBF1
AAOPD	CIAPIN1	FUBP1	HSPA9	MT-TI	PPP2R2B	SST
ABCA5	CLU	FUS	HSPA9A	MT-TK	PRKAA1	STK32B
ABCB1	CNR1	FUS	HTR1B	MT-TL1	PRKAG2	STK39
ACE	COL13A1	GABBR1	HTRA2	MT-TP	PRKAG3	STX1B
ADH1B	COMT	GABRR1	HTRA2	MT-TT	PRKCD	SYNJ1
ADH1C	COX4I1	GABRR2	IDE	MTX1	PRKN	SYT11
ADORA2A	CP	GABRR3	IGF1	NAT1	PRKN	TARDBP
ALDH1A1	CRP	GAK	IL10	NAT2	PRRG4	TAS1R2
ALDH2	CSMD1	GATA2	IL18	NCL	PRRT2	TBP
ANG	CSNK2B	GATD1	IL1B	NEDD4	PRSS23	TEF
ANO3	CTNNA3	GBA	IL6	NEDD9	PTGS2	TENM4
APOA1	CUL9	GBA	IREB2	NFKB1	PVALB	TF
APOC1	CXCL12	GBA2	ITIH4	NKX2-5	QSER1	TFAM
APOD	CYP2C8	GCH1	L1RE1	NOD2	RAB29	TFB1M
APOE	CYP2C9	GDNF	LAMP2	NOS1	RAB39B	TFB2M
APP	CYP2D6	GFRA1	LAMP3	NOS2	RB1	TH
ARHGEF7	CYP2E1	GIGYF2	LCN2	NOS3	RET	TIMP1
ATF2	DCTN1	GLA	LIF	NPPB	RIT2	TLR2
ATF6	DDX3Y	GLB1	LINGO1	NPTX2	RNF11	TLR4
ATG7	DGKQ	GLIS1	LINGO1	NQO2	RNF19A	TLR9
ATP13A2	DLG1	GLUD2	LINGO2	NR4A2	RPS4Y1	TMC3
ATPSA1	DNAJC13	GPR37	LINGO2	OCA2	S100B	TMC3-AS1
ATXN2	DNAJC13	GRIN2A	LINGO4	OTX2	SCARB2	TNF
ATXN3	DNAJC6	GRIN2B	LOC100294349	PARK1	SCN4A	TNFRSF1A
BAG2	DNM1L	GRK5	LRRK1	PARK10	SCN8A	TNFRSF1B
BAX	DRD2	GRN	LRRK2	PARK11	SCN8A	TP53
BDNF	DRD3	GSK3B	LRRK2	PARK12	SELENOP	TP73
BID	DRD3	GSTA4	LY6E	PARK16	SEMA5A	TPCN2
BIN1	DRD4	GSTM1	MAOB	PARK21	SEPT	TREM2
BMP2	DSG3	GSTO1	MAP3K10	PARK3	SERPINA3	TWINK
BRINP1	DYRK1A	GSTP1	MAP3K5	PARK4	SLAH1	TYR
BST1	EIF4G1	GSTT1	MAPT	PARK6	SLC11A2	UCHL1
C1QA	ELAVL4	HCAR2	MAPT	PARK7	SLC18A2	UCP2
C1QB	ERBB4	HERPUD1	MC1R	PARK7	SLC1A2	USP24
C9orf72	ESR2	HFE	MCL1	PARK8	SLC1A3	USP40
C9orf72	ETM2	HIVEP3	MEF2D	PARK9	SLC41A1	VDAC3
CASP3	EWSR1	HLA-DRA	MIR103A1	PARL	SLC6A2	VDR
CASP9	F2	HMOX1	MIR103A2	PARP1	SLC6A3	VEGFA
CAST	FBXO41	HMOX1	MIR196A2	PDE4A	SLC6A3	VPS13C
CCAR2	FBXO48	HMOX2	MIR29A	PICALM	SLC6A4	VPS35
CCDC82	FBXO7	HMOX2	MIR30B	PIN1	SMPD1	WNT3
CCK	FGF20	HNMT	MMP3	PINK1	SNCA	XCR1
CCL2	FGF20	HOMER1	MMP9	PITX3	SNCA	XIST
CCR2	FKBP1A	HP	MSX1	PLA2G6	SNCAIP	YWHAH
CD200R1	FKBP4	HPCA	MTA1	PLEKHM1	SNCB	
CHCHD2	FLOT1	HRH1	MTHFR	PLK2	SOD1	
CHCHD2	FMR1	HS1BP3	MT-ND5	POLG	SPP1	
CHGA	FMR1	HS1BP3	MTNR1A	PON1	SPR	

