



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN CIRUGIA CARDIO-TORÁCICA**

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE
MUTACIONES PUNTUALES EN NKX-
2.5 EN CARDIOMIOCITOS Y
LEUCOCITOS EN CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACIÓN EN**

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

**P R E S E N T A :
DR. VÍCTOR HUGO RAMOS CANO**

**A S E S O R D E T E S I S :
DR. ALEJANDRO JUÁREZ HERNÁNDEZ**

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE
MUTACIONES PUNTUALES EN NKX-2.5 EN
CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA CARDIO-TORÁCICA**

**PRESENTA:
DR. VICTOR HUGO RAMOS CANO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALEJANDRO JUÁREZ HERNÁNDEZ**

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MUTACIONES PUNTUALES EN NKX-
2.5 EN CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS**

TESIS PRESENTADA POR:

Víctor Hugo Ramos Cano

Dr. Rodolfo Barragán García

*Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en Cirugía Cardiorácica
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"*

Dr. Alejandro Juárez Hernández

*Asesor de Tesis
Jefe del Departamento de Biotécnica Aplicada
Médico Adscrito al Departamento de Cirugía Cardiorácica
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"*

Dr. Fernando Guadalajara Boo

*Jefe de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"*

A:

Héctor Ramos Cano

María Guadalupe Cano Rojas

Felipe Ramos Villasana

Agradecimientos:

Dra. Jeannette Lilitiana Córdova López

Por haber contribuido a cada una de las letras de esta Tesis, Experiencia y Acertados Motivos para la Obtención de este documento que, entre líneas manifiesta mi sentir.

Dr. Alejandro Juárez Hernández

A quien, a modo de tributo y agradecimiento he solicitado el invaluable favor de su asesoría, sin su ayuda, desinteresada y afable no existiría esta Tesis ni estos cuatro años de nuevos conocimientos para mí. Ahora puedo asegurar que no se ha equivocado en aquella decisión.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE
MUTACIONES PUNTUALES EN NKX-2.5 EN
CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

**PRESENTA:
DR. VICTOR HUGO RAMOS CANO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALEJANDRO JUÁREZ HERNÁNDEZ**

Índice Temático



I	INTRODUCCIÓN	Pag 1
II	MARCO TEÓRICO	2
	EMBRIOLOGÍA BÁSICA	2
	EXPRESIÓN GENÉTICA	23
	MUTACIONES	71
	EMBRIOGENÉTICA DEL CORAZÓN	87
	LAS CARDIOPATÍAS GENÉTICAS	100
	GENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	106
III	JUSTIFICACIÓN	183
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	184
V	OBJETIVOS	185
VI	ALCANCE	186
VII	ANÁLISIS DE VARIABLES	187
VIII	HIPÓTESIS	188
IX	DISEÑO EXPERIMENTAL	189
X	ÉTICA Y PROCEDIMIENTOS PELIGROSOS	194
XI	RESULTADOS	195
XII	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	271
XIII	DISCUSIÓN	273
XIV	CONCLUSIONES	275
XV	ANEXOS	276
XVI	BIBLIOGRAFÍA	296



RESUMEN

RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MUTACIONES PUNTUALES EN NKX-2.5 EN CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Presenta:
Dr. Victor Hugo Ramos Cano

Con el objetivo de determinar la concordancia de mutaciones puntuales en el Gen Nkx-2.5 en leucocitos y cardiomiocitos de pacientes con cardiopatías congénitas se realizó la secuenciación de los dos exones del Gen por electroforesis capilar en leucocitos de doce pacientes con cardiopatías congénitas ya conocidos como con mutaciones puntuales de Nkx-2.5 en los cardiomiocitos. Se realizó también la secuenciación de doce pacientes sin mutación en los cardiomiocitos como control.

De los doce pacientes con mutaciones puntuales en los cardiomiocitos (22 mutaciones) solo dos las volvieron a expresar en el material genético de sus leucocitos (3 mutaciones).

Ninguno de los doce pacientes sin mutaciones en cardiomiocitos mostraron mutación alguna en Nkx-2.5 de leucocitos.

Tomando en cuenta un valor esperado de 100% de coincidencia para el grupo problema y control al ser sometido a tratamiento estadístico para valor esperado de χ^2 se catalogó a la diferencia como significativa.

De estos estudios, se concluye que en nuestra población existen diferentes linajes celulares en el mismo individuo y se deduce que posiblemente la conformación genómica no sea universal en cada individuo planteando la posibilidad de un origen más complejo del que actualmente se conoce para los pacientes con cardiopatías congénitas en las que no se integre una entidad sindrómica.

Estas mutaciones coinciden con las encontradas en la literatura sin embargo un estudio en el que se contrasten estas con la secuenciación de leucocitos no se ha llevado a cabo.

La ciencia hoy por hoy avanza a pasos agigantados; las nuevas expectativas tecnológicas se multiplican a nivel exponencial en una carrera casi vertiginosa en donde lo que hasta el día de ayer correspondía a la ficción hoy es realidad tangible.

La medicina, como ciencia y por ende la cirugía no ha quedado al margen de estos sucesos y cada día surgen nuevas pautas de diagnóstico, tratamiento y por ende de avances en el pronóstico de los estados nosológicos que aquejan al ser humano.

Actualmente la forma de concebir la enfermedad como afecciones a los diferentes aparatos y sistemas de la economía humana no sólo ha sido desplazada sino que es considerada incorrecta; ni siquiera el pensamiento celular ha soportado el paso del tiempo, hoy la necesidad de concebir desde el punto de vista molecular, atómico e incluso subatómico a la enfermedad es obligada para ofrecer al destinatario final del conocimiento, el paciente, un mejor diagnóstico, tratamiento y por ende pronóstico de su padecimiento.



Fig 1.1 James Watson y Francis Crick junto a su modelo del ADN publicado en Nature en 1953

No hace mucho tiempo desde que James Watson y Francis Crick describieron su modelo del ADN un 28 de febrero de 1953 y el desciframiento del genoma humano en su totalidad abriendo al mundo la posibilidad de conocer los fundamentos moleculares de múltiples enfermedades y plantear expectativas innovadoras de tratamiento y prevención; la creación de órganos humanos mediante clonación para sustituir a los afectados es virtualmente una realidad; la meta de lograr vivir con calidad el tiempo celular programado para una muerte natural a los ciento veinte años aproximadamente está cada vez más cercana.

Este trabajo pretende ayudar a sentar las bases que expliquen desde un punto de vista de la biología molecular y en especial de la embriogenética, los fundamentos etiológicas de las cardiopatías congénitas, lo que seguramente redundará en una mejor comprensión de esta entidad, lo que finalmente aumentará las posibilidades de contar en un futuro con nuevas estrategias de manejo para el bienestar del paciente.

El corazón es un órgano con una significación especial en biología, medicina e incluso en las diferentes culturas que a lo largo del desarrollo de la humanidad han aparecido en la tierra.

En medicina cobra un papel central: es el primer órgano que comienza a funcionar en el embrión y, a la luz de los descubrimientos científicos, también el último en dejar de latir al final de la vida.

La formación del corazón y de sus vasos durante la embriogénesis es el resultado de numerosos y complicados procesos que el ser humano ha entendido a base de minuciosos estudios basados en décadas de conocimiento anatómico, sin embargo el espectacular avance de la biología molecular y el desarrollo de la tecnología han marcado el inicio de una nueva era en la embriología, en la que, las bases moleculares de la cardiogénesis han comenzado a emerger.

En los últimos años, se han identificado varias familias de genes con un patrón específico de expresión en el corazón, éstas engloban a proteínas contráctiles, canales iónicos y factores de transcripción que dictan la expresión de genes específicos de tejido. Así mismo, el análisis de elementos reguladores de la expresión génica, constituye en la actualidad, la clave para la futura aplicación de la terapia génica

I EMBRIOLOGÍA BÁSICA

CONSIDERACIONES GENERALES

El aparato cardiovascular es el primer sistema importante en funcionar en el embrión. El corazón y el aparato vascular primitivos aparecen a mediados de la tercera semana del desarrollo embrionario y comienza a funcionar al principio de la cuarta semana. Este desarrollo cardiaco precoz es necesario porque el embrión crece rápidamente y no puede satisfacer sus requerimientos nutritivos y de oxígeno únicamente por difusión.

El aparato cardiovascular procede principalmente de:

- 1.- Mesodermo esplácnico que forma el primordio del corazón.
- 2.- Mesodermo paraxial y lateral cerca de las plácodas óticas.
- 3.- Células de la cresta neural de la región situada entre las vesículas óticas y los límites caudales del tercer par de somitas.

A. DESARROLLO INICIAL DEL APARATO CARDIOVASCULAR^{i ii}

El primer indicio del corazón es la aparición de unas hileras endoteliales pares, los cordones angioblásticos en el mesodermo cardiogénico durante la tercera semana. Estos cordones se canalizan y forman los tubos cardiacos, que se fusionan para dar lugar al corazón tubular a finales de la tercera semana, el corazón comienza a latir a los 22 a 23 días. Una influencia inductora del endodermo anterior estimula la formación inicial del corazón. El flujo sanguíneo se inicia a lo largo de la cuarta semana y se puede visualizar mediante eco cardiografía

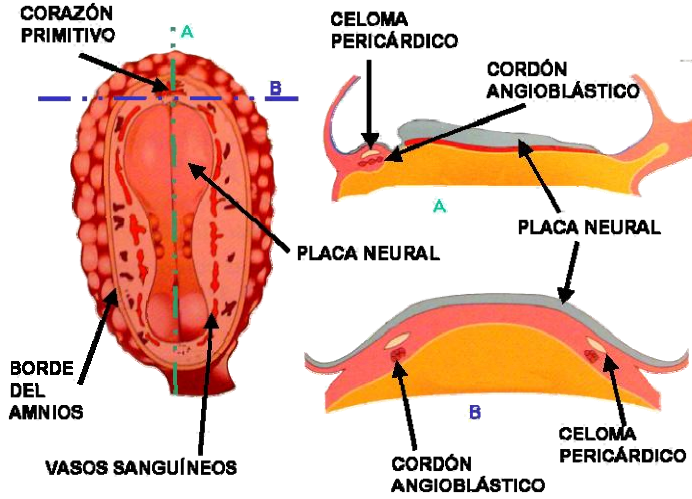


Fig. 2.1. Vista dorsal de un embrión de 18 días. En A corte longitudinal del embrión, en B. transversal

A.1. DESARROLLO DE LAS VENAS ASOCIADAS AL CORAZÓN.

Tres pares de venas drenan el corazón tubular de un embrión de cuatro semanas:

A.1.1. VENAS VITELINAS

Las venas vitelinas siguen al tallo vitelino hacia el embrión. Este tallo vitelino es un tubo estrecho que conecta el saco vitelino con el intestino medio. Después de atravesar el septum transversus, las

venas vitelinas penetran en el extremo venoso del corazón, el seno venoso. A medida que el primordio hepático crece hacia el septum transverso, se anastomosan alrededor de espacios pre-existentes revestidos de endotelio. Estos espacios, los primordios de los sinusoides hepáticos se unen posteriormente a las

venas vitelinas. Las venas hepáticas se forman a partir de los restos de la vena vitelina derecha en la región del hígado en desarrollo. La vena porta se desarrolla a partir de una red anastomótica constituida por las venas vitelinas situadas alrededor del duodeno.

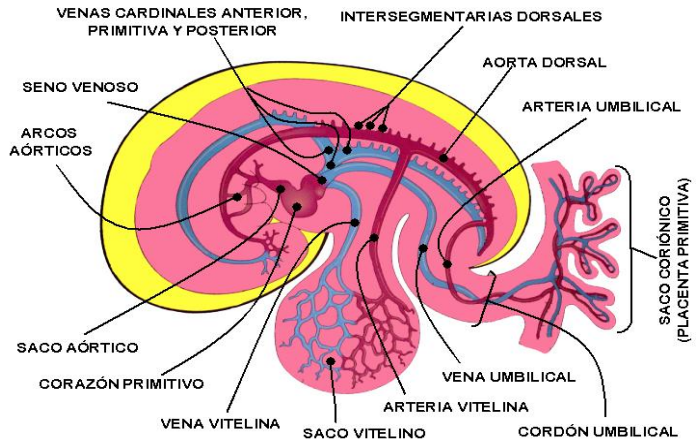


Fig. 2.2. Aparato Cardiovascular embrionario (unos 26 días); se muestran únicamente los vasos del lado izquierdo

A.1.2. VENAS UMBILICALES

Las venas umbilicales corren a cada lado del hígado y portan sangre bien oxigenada de la placenta hasta el seno venoso. Conforme se desarrolla el hígado, las venas umbilicales pierden su conexión con el corazón y desembocan en el hígado. La vena umbilical derecha desaparece durante la séptima semana, dejando la vena umbilical izquierda como único vaso que lleva sangre bien oxigenada desde la placenta hasta el seno venoso. Conforme se desarrolla el hígado, las venas umbilicales pierden su conexión con el corazón y desembocan en el hígado. La vena umbilical derecha desaparece durante la séptima semana, dejando la vena umbilical izquierda como único vaso que lleva sangre bien oxigenada desde la placenta hasta el seno venoso. La transformación de las venas umbilicales se puede resumir del siguiente modo:

- La vena umbilical derecha y la porción caudal de la vena umbilical izquierda entre el hígado y el seno venoso degeneran.
- La porción caudal persistente de la vena umbilical izquierda se convierte en la vena umbilical, la cual transporta toda la sangre de la placenta al embrión.
- Se desarrolla una gran comunicación venosa, el conducto venoso, dentro del hígado y conecta la vena umbilical con la vena cava inferior. El conducto venoso es una forma de evitar el hígado, permitiendo el paso directo de la mayor parte de la sangre de la placenta al corazón sin atravesar la red capilar del hígado.

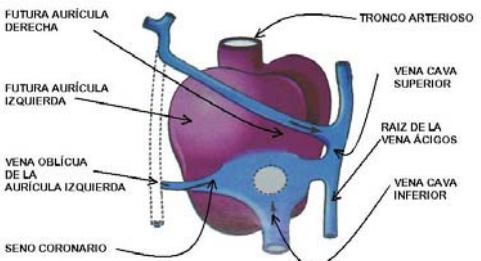
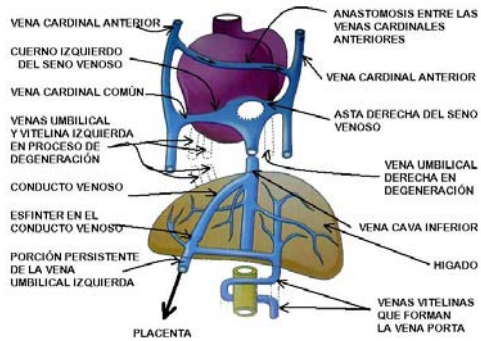
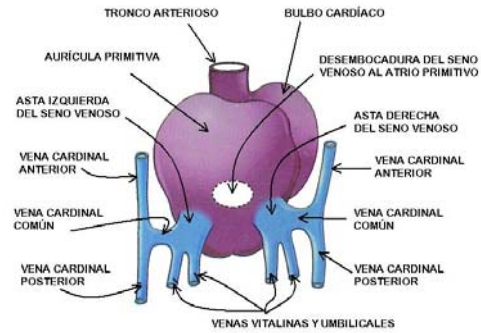


Fig. 2.3. Vistas dorsales del corazón en desarrollo: De arriba a abajo: 24 días, siete semanas y finalmente 8 semanas

A.1.3. VENAS CARDINALES

Las venas cardinales constituyen el principal sistema venoso de drenaje del embrión. Las venas cardinales anterior y posterior drenan las partes craneal y caudal del embrión, respectivamente. Las venas cardinales posterior y anterior se unen a las venas cardinales comunes, que entran en el seno venoso. A lo largo de la octava semana del desarrollo embrionario las venas cardinales anteriores se conectan por una anastomosis derivando la sangre de la vena umbilical anterior izquierda a la derecha. Esta derivación anastomótica se convierte en la vena braquiocefálica izquierda cuando degenera la porción caudal de la vena cardinal anterior izquierda. La vena cava superior, se forma a partir de la vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común derecha

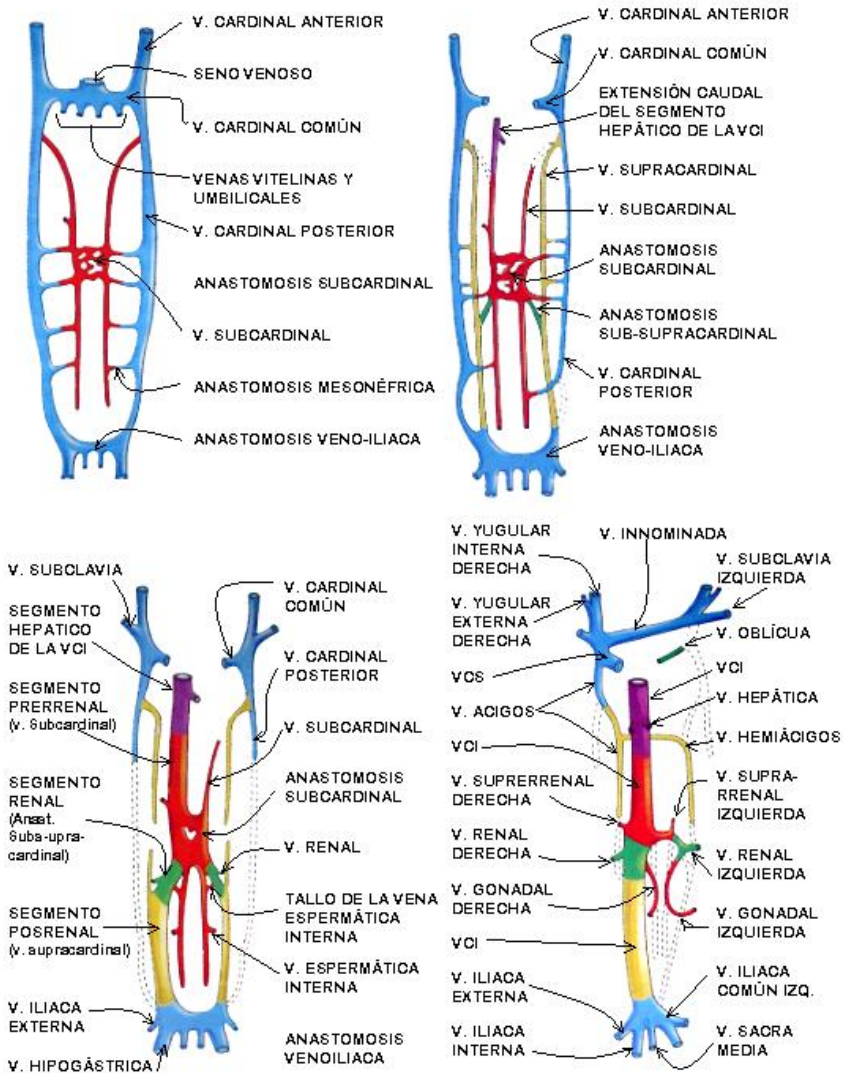


Fig. 2.4. Desarrollo del sistema de retorno venoso sistémico del embrión; De izquierda a derecha y de arriba a abajo: Seis semanas, Siete semanas, Ocho semanas y Sistema definitivo

Las venas cardinales posteriores se desarrollan fundamentalmente a partir de los vasos mesonéfricos y desaparecen en gran medida con esos riñones transitorios. Los únicos derivados adultos de las venas cardinales posteriores son la raíz de la vena ácigos y las venas ilíacas comunes. Las venas subcardinales aparecen en primer lugar y están conectadas entre sí por medio de anastomosis subcardinales y con las venas cardinales posteriores a través de los sinusoides mesonéfricos. Las venas subcardinales forman el tronco de la vena renal izquierda, venas suprarrenales, venas gonadales (testicular y ovárica) y un segmento de la vena cava inferior. Las venas supracardinales constituyen el último par de vasos en formarse y se interrumpen en la región de los riñones. Se unen por medio de una anastomosis en posición craneal respecto a éstos, representada en el adulto por las venas ácigos y hemiácigos.

Caudal a los riñones, la vena supracardinal izquierda degenera, mientras que la derecha se convierte en la parte inferior de la vena cava inferior.

La vena cava inferior se forma por una serie de cambios en las venas primitivas del tronco que se producen conforme la sangre, que regresa de la parte caudal del embrión, se desvía del lado izquierdo al derecho del cuerpo. La Vena cava inferior consta de cuatro segmentos principales:

- 1.- Un segmento hepático derivado de la vena hepática (parte proximal de la vena vitelina derecha) y sinusoides hepáticos.
- 2.- Un segmento prerrenal que proviene de la vena subcardinal derecha.
- 3.- Un segmento renal procedente de la anastomosis subcardinal-supracardinal.
- 4.- Un segmento posrenal formado a partir de la vena supracardinal derecha.

A.2. DESARROLLO INICIAL DE LOS ARCOS AÓRTICOS Y OTRAS RAMAS DE LA AORTA DORSAL.

A medida que los arcos faríngeos se forman durante las semanas cuarta y quinta, son irrigados por unas arterias, los arcos aórticos, que surgen del saco aórtico y terminan en la aorta dorsal, inicialmente, las aortas dorsales pares recorren todo el eje longitudinal del embrión, pero enseguida se fusionan y forman una aorta dorsal única, en posición caudal respecto a los arcos faríngeos.

A.2.1. ARTERIAS INTERSEGMENTARIAS

Alrededor de treinta ramas de la aorta dorsal, las arterias intersegmentarias dorsales, pasan entre los somitas y sus derivados y transportan sangre hasta ellas. Las arterias intersegmentarias dorsales del cuello se unen y forman una arteria longitudinal en cada lado, la arteria vertebral. La mayor parte de las conexiones originales de las arterias intersegmentarias con la aorta dorsal desaparecen. En el tórax, las arterias intersegmentarias dorsales persisten como las arterias intercostales. Casi todas las arterias intersegmentarias del abdomen se convierten en arterias lumbares, pero el quinto par de arterias intersegmentarias lumbares se mantiene como las arterias ilíacas comunes. En la región sacra, las arterias intersegmentarias forman las arterias sacras laterales. El extremo caudal de la aorta dorsal se convierte en la arteria sacra media.

Las ramas ventrales impares de la aorta dorsal irrigan el saco vitelino, la alantoides y el corion. Las arterias vitelinas pasan al saco vitelino y después al intestino primitivo, el cual se forma a partir de la porción incorporada del saco vitelino. Se mantienen tres arterias vitelinas:

- 1.- Arteria celiaca al intestino anterior.
- 2.- Arteria mesentérica superior al intestino medio.
- 3.- Arteria mesentérica inferior al intestino posterior.

Las arterias umbilicales pares pasan a través del tallo de conexión (posteriormente, cordón umbilical) y se continúan con los vasos del córion, la parte embrionaria de la placenta. Las arterias

umbilicales transportan sangre poco oxigenada hacia la placenta. Las partes proximales de estas arterias se convierten en las arterias ilíacas internas y arterias vesicales superiores, mientras que sus porciones distales se obliteran después del nacimiento y se transforman en los ligamentos umbilicales mediales.

B. DESARROLLO TARDÍO DEL CORAZÓN

El primordio del corazón se observa por primera vez a los 18 días. En el área cardiogénica las células mesenquimatosas espláncnicas ventrales respecto del celoma pericárdico, se agregan y se unen entre ellas

para formar dos primordios cardíacos, los cordones angioblásticos.

Estos cordones se canalizan y dan lugar a dos tubos cardíacos

endocárdicos de pared delgada. A medida que se produce el plegamiento lateral del embrión, los tubos endocárdicos se acercan y fusionan entre sí,

originando un único tubo cardíaco. La fusión de los tubos cardíacos se inicia en el extremo craneal del corazón en desarrollo y se extiende en sentido caudal.

Conforme se fusionan los tubos cardíacos, se forma una capa externa del corazón embrionario, el miocardio primitivo, a partir del mesodermo espláncnico que circunda al celoma pericárdico.

En esta fase, el corazón en desarrollo está compuesto por un tubo endotelial delgado separado de un tubo muscular grueso, el miocardio primitivo, por un tejido conjuntivo gelatinoso, la gelatina cardíaca. El tubo endotelial se convierte en el revestimiento endotelial interno del corazón o endocardio, mientras que el miocardio primitivo constituye la pared muscular del corazón o

miocardio primitivo, a partir del mesodermo espláncnico que circunda al celoma pericárdico.

En esta fase, el corazón en desarrollo está compuesto por un tubo endotelial delgado separado de un tubo muscular grueso, el miocardio primitivo, por un tejido conjuntivo gelatinoso, la gelatina cardíaca. El tubo endotelial se convierte en el revestimiento endotelial interno del corazón o endocardio, mientras que el miocardio primitivo constituye la pared muscular del corazón o

miocardio primitivo, a partir del mesodermo espláncnico que circunda al celoma pericárdico.

En esta fase, el corazón en desarrollo está compuesto por un tubo endotelial delgado separado de un tubo muscular grueso, el miocardio primitivo, por un tejido conjuntivo gelatinoso, la gelatina cardíaca. El tubo endotelial se convierte en el revestimiento endotelial interno del corazón o endocardio, mientras que el miocardio primitivo constituye la pared muscular del corazón o

miocardio primitivo, a partir del mesodermo espláncnico que circunda al celoma pericárdico.

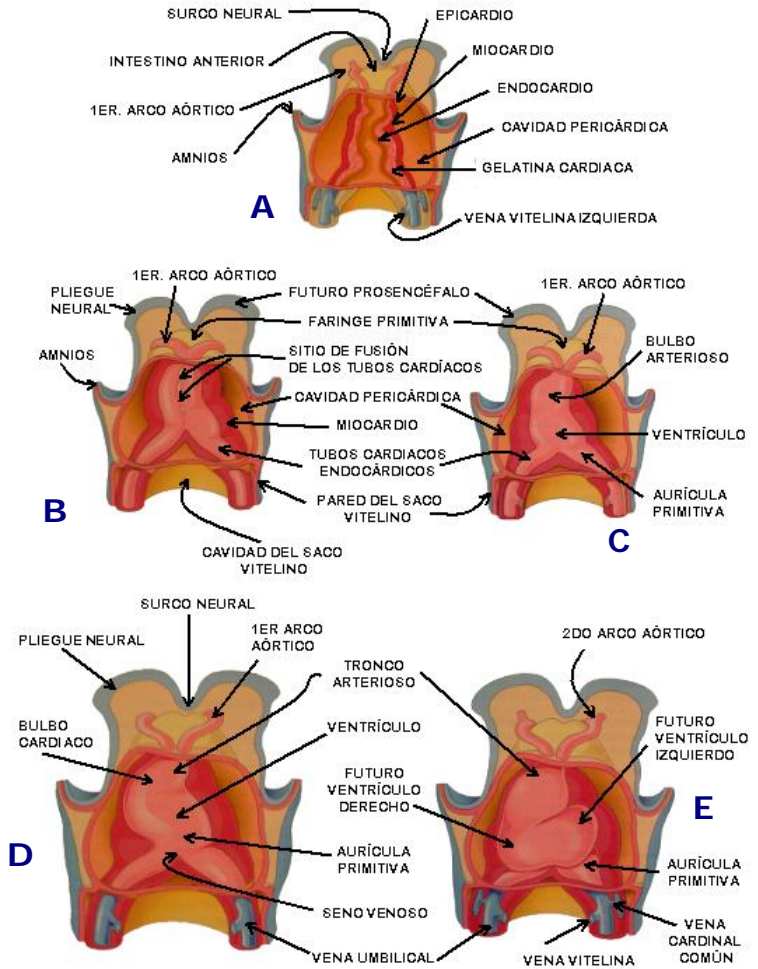


Fig. 2.5. Fusión de los tubos cardíacos y desarrollo temprano del corazón de los 22 a 35 días, A y B.- Fusión de los tubos cardíacos. C a E.- Desarrollo ulterior y formación del asa cardíaca

miocardio. El pericardio visceral o epicardio deriva de células mesoteliales que surgen de la superficie externa del seno venoso y se dispersan por el miocardio.

A medida que tienen lugar el plegamiento de la región de la cabeza, el corazón y la cavidad pericárdica se sitúan en posición ventral respecto al intestino anterior y caudal en relación a la membrana bucofaringea. Al mismo tiempo, el corazón tubular se alarga y desarrolla dilataciones y constricciones alternas:

- 1.- TRONCO ARTERIOSO
- 2.- BULBO CARDÍACO
- 3.- VENTRÍCULO
- 4.- AURÍCULA
- 5.- SENOS VENOSOS

El tronco arterioso se continúa con el saco aórtico en la zona craneal, del cual surgen los arcos aórticos. El seno venoso recibe las venas umbilical, vitelina y cardinal común, procedentes del corion, saco vitelino y embrión, respectivamente. Los extremos arterial y venoso del corazón se fijan a los arcos faríngeos y septum transversum, respectivamente. Puesto que el bulbo cardíaco y el ventrículo crecen con mayor rapidez que en otras regiones, el corazón se pliega sobre sí mismo y forma un asa bulbo ventricular en forma de U. A medida que el corazón primitivo se dobla. La aurícula y el seno venoso adquieren una posición dorsal respecto al tronco arterioso, bulbo cardíaco y ventrículo. En este momento, el seno venoso ha desarrollado expansiones laterales, las astas derecha e izquierda del seno venoso.

Conforme se alarga y dobla, el corazón se invagina de modo gradual hacia la cavidad pericárdica. Inicialmente el corazón está suspendido de la pared dorsal por un mesenterio, el mesocardio dorsal, pero la parte central de este mesenterio degenera pronto formando una comunicación, el seno pericárdico transversal, entre los lados derechos e izquierdo de la cavidad pericárdica. En esta etapa, el corazón se halla unido solamente por sus extremos craneal y caudal.

B.1. CIRCULACIÓN A TRAVÉS DEL CORAZÓN PRIMITIVO.

Las contracciones iniciales del corazón se originan en el músculo, es decir, son miógenas. Las capas musculares de la aurícula y el ventrículo son continuas, y las contracciones se traducen en ondas de tipo peristáltico que comienzan en el seno venoso.

Al principio, la circulación a través del corazón primitivo es del tipo flujo-reflujo, sin embargo, hacia finales de la cuarta semana las contracciones cardíacas coordinadas producen un flujo unidireccional. La sangre penetra en el seno venoso desde:

- 1.- El embrión a través de las venas cardinales comunes.
- 2.- La placenta en desarrollo por medio de las venas umbilicales
- 3.- El saco vitelino a través de las venas vitelinas.

La sangre del seno venoso entra en la aurícula primitiva, cuyo flujo está controlado por las válvulas sinoauriculares. A continuación la sangre pasa por el canal aurículoventricular hacia el ventrículo primitivo.

Cuando éste se contrae, la sangre es bombeada a través del bulbo cardíaco y el tronco arterioso hacia el saco aórtico, desde donde se distribuye a los arcos aórticos en los arcos faríngeos. Después la sangre entra en la aorta dorsal para ser distribuida en el embrión, saco vitelino y placenta.

B.2. DIVISIÓN DEL CORAZÓN PRIMITIVO

La división del canal aurículoventricular, aurícula primitiva y ventrículo primitivo comienza alrededor de la mitad de la cuarta semana y termina prácticamente a finales de la quinta. Aunque para fines de explicación en este protocolo se describen por separados, todos se suceden en forma simultánea:

B.2.1. DIVISIÓN DEL CANAL AURÍCULOVENTRICULAR

Hacia finales de la cuarta semana del desarrollo, se forman cojinetes endocárdicos en las paredes dorsal y ventral del canal aurículoventricular.

A medida que estas masas de tejido son invadidas por células mesenquimales a lo largo de la quinta semana, los cojinetes endocárdicos atrioventriculares se acercan y fusionan entre sí dividiendo el canal aurículoventricular en derecho e izquierdo.

Estos conductos separan parcialmente a la aurícula primitiva del ventrículo y los cojinetes endocárdicos funcionan como válvulas AV.

Los cojinetes endocárdicos se desarrollan a partir de una matriz extracelular especializada o gelatina cardíaca. Tras recibir señales inductoras del miocardio del conducto AV, un segmento de las células endocárdicas internas sufre una transformación epitelial. Mesenquimatoso y posteriormente invaden la matriz extracelular ya mencionada. Los cojinetes endocárdicos transformados participan en la formación de las válvulas y los tabiques membranosos en el corazón

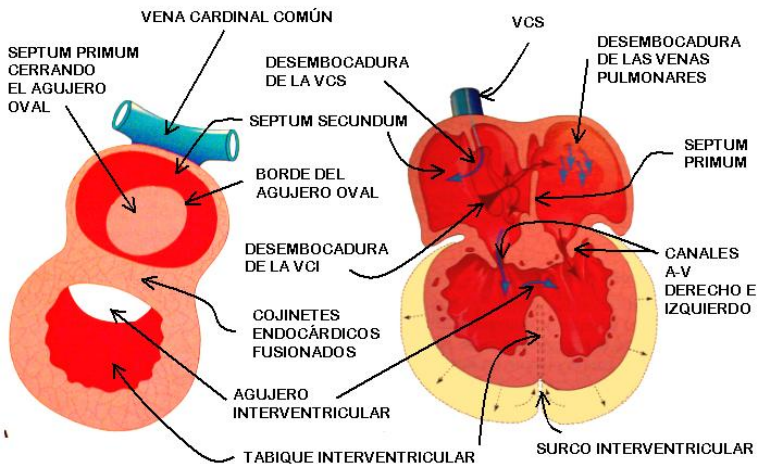


Fig. 2.6. División del Corazón Primitivo, A la izquierda corte sagital a finales de la quinta semana que muestra tabique y agujeros cardíacos. A la derecha.- corte Coronal en una etapa ligeramente posterior que ilustra las direcciones del flujo sanguíneo a través del corazón y expansión de los ventrículos

B.2.2. DIVISIÓN DE LA AURÍCULA PRIMITIVA

La aurícula primitiva comienza a dividirse a finales de la cuarta semana en una aurícula derecha y una aurícula izquierda mediante la formación y posterior modificación y fusión de los tabiques, el septum primum y el septum secundum.

El septum primum, una membrana delgada en forma de media luna, crece hacia los cojinetes endocárdicos en proceso de fusión desde el techo de la aurícula primitiva, dividiendo parcialmente la aurícula común en mitades derecha e izquierda.

Conforme crece este tabique como una cortina, se forma una abertura grande, el ostium primum; entre el borde libre en forma de media luna y los cojinetes endocárdicos. El ostium primum funciona como una derivación que permite el pase de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda.

El tamaño de este agujero se reduce progresivamente hasta desaparecer a medida que el primer tabique se fusiona con los cojinetes endocárdicos unidos para formar un tabique atrioventricular primitivo. Antes de su desaparición aparecen pequeñas perforaciones producidas por muerte celular programada en la parte central del septum primum.

A medida que este tabique se une a los cojinetes endocárdicos fusionados, las perforaciones se unen y dan lugar a otra abertura, el ostium secundum. Simultáneamente, el borde libre del primer tabique se une al lado izquierdo de los cojinetes endocárdicos fusionados cerrando el ostium primum. El ostium secundum garantiza un flujo de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda y con ello, la supervivencia del embrión.

El septum secundum, una membrana muscular en forma de media luna, crece desde la pared ventrocranial de la aurícula, inmediatamente a la derecha del septum primum. Conforme crece durante las semanas quinta y sexta, este grueso tabique se superpone gradualmente al ostium secundum del septum primum. El segundo tabique forma una división incompleta entre las aurículas, por consiguiente, se forma el agujero oval. La porción craneal del primer tabique inicialmente unida a la raíz de la aurícula izquierda, desaparece de forma gradual. La parte restante de dicho tabique fijada a los cojinetes endocárdicos fusionados, forma la válvula modo de solapa del agujero oval.

Antes del nacimiento, el agujero oval permite que la mayoría de la sangre oxigenada que llega a la aurícula derecha desde la vena cava inferior entre la aurícula izquierda y evita el paso en sentido opuesto, ya que el septum primum se cierra contra el septum secundum relativamente rígido. Después del nacimiento, normalmente el agujero oval se cierra y su válvula se fusiona con el septum primum.

Como consecuencia de ello el tabique interauricular se convierte en una división completa entre las aurículas. Una depresión ovalada en la parte inferior del tabique interauricular de la aurícula derecha, la fosa oval, es una estructura vestigial del agujero oval.

B.2.2.1. CAMBIOS EN EL SENO VENOSO

Al principio, el seno venoso desemboca en el centro de la pared dorsal de la aurícula primitiva y sus astas derecha e izquierda tienen aproximadamente el mismo tamaño. El alargamiento progresivo del asta derecha es consecuencia de dos derivaciones izquierda-derecha de sangre:

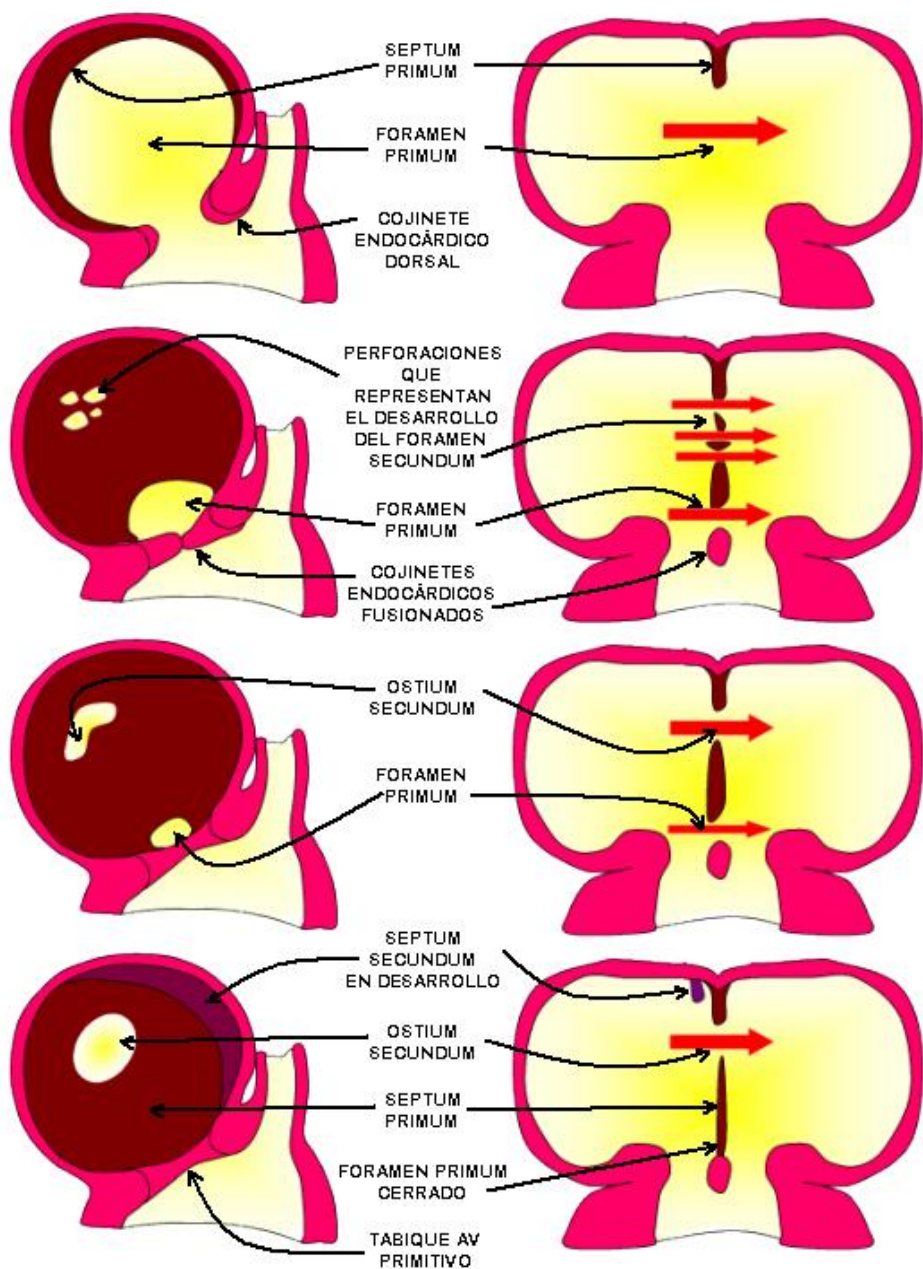


Fig. 2.7. Etapas sucesivas en la división de la aurícula primitiva. A la derecha cortes coronales, a la izquierda secciones laterales observadas desde el lado derecho

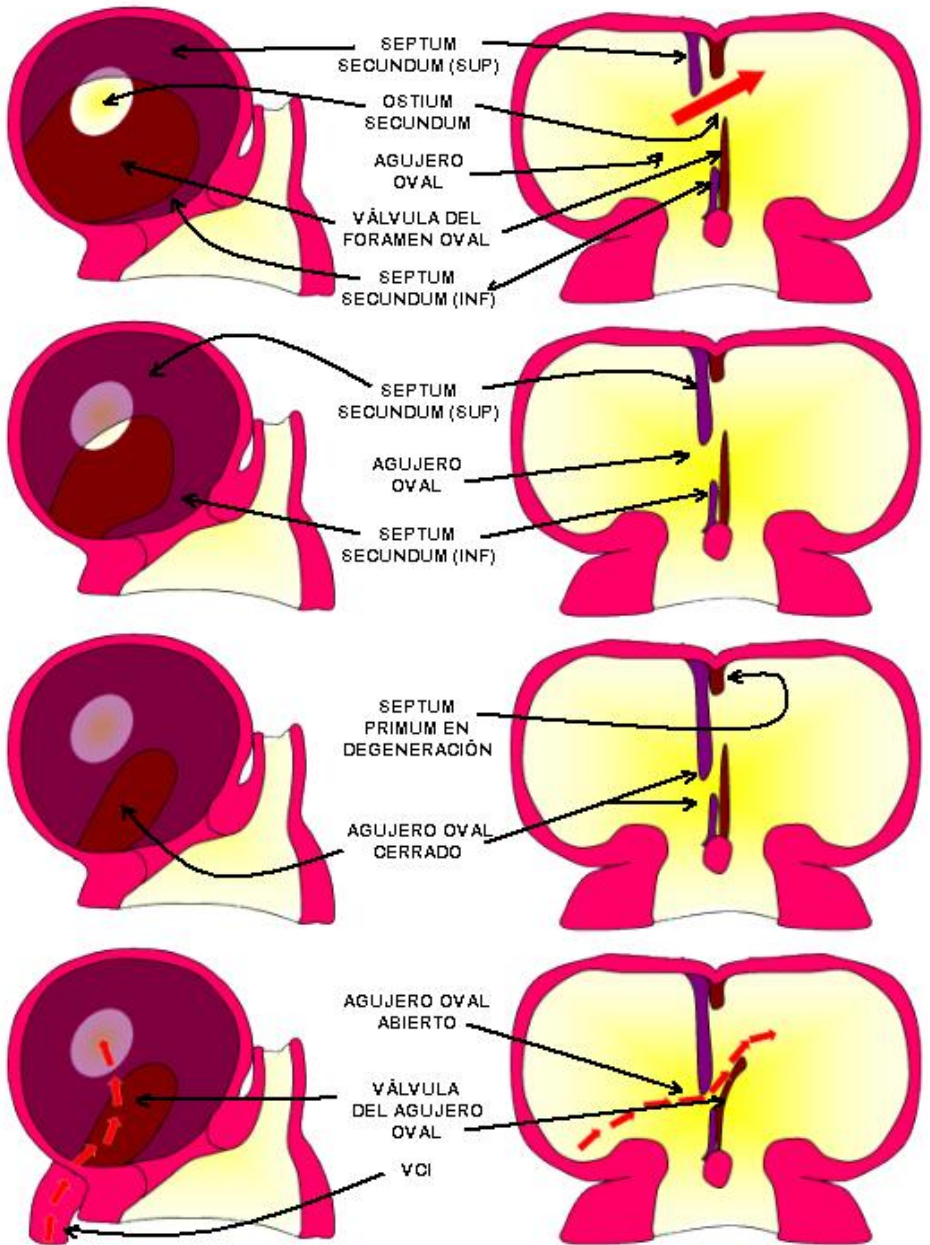


Fig. 2.7. CONTINUACIÓN Etapas sucesivas en la división de la aurícula primitiva. A la derecha cortes coronales, a la izquierda secciones laterales observadas desde el lado derecho

1.- La primera derivación es consecuencia de la transformación de las venas umbilical y vitelina.

2.- La segunda derivación se produce cuando las venas cardinales anteriores se conectan mediante anastomosis. Esta comunicación deriva sangre desde la vena cardinal anterior izquierda hacia la izquierda. La derivación se convierte en la vena braquiocefálica izquierda. La vena cardinal anterior derecha y la vena cardinal común derecha dan lugar a la VCS

A finales de la cuarta semana, el asta derecha es considerablemente mayor que la izquierda. A medida que esto ocurre, el orificio sinoauricular se mueve hacia la derecha y se abre en la parte de la aurícula derecha adulta. Las consecuencias de estas dos derivaciones venosas izquierda-derecha son:

1.- Disminución del tamaño de importancia del asta izquierda del seno venoso.

2.- Crecimiento del asta derecha, que recibe toda la sangre de la cabeza y cuello a través de la Vena cava superior y de la placenta a regiones caudales.

Inicialmente, el seno venoso constituye una cámara individual del corazón y desemboca en la pared dorsal de la aurícula derecha. A medida que avanza el desarrollo cardíaco, el asta izquierda del seno venoso se convierte en seno coronario, mientras que la derecha se incorpora a la pared de la aurícula derecha.

Puesto que procede del seno venoso, la parte lisa de la pared de la aurícula derecha se denomina seno de las venas cavas. El resto de la superficie interna de la pared de la aurícula derecha y la bolsa muscular cónica, la orejuela, tienen un aspecto trabecular rugoso. Ambas partes derivan de la aurícula primitiva. La parte lisa y la parte rugosa están delineadas internamente en la aurícula derecha por un reborde vertical, la cresta terminal y a nivel externo por un surco superficial poco llamativo llamado el surco terminal. La cresta terminal representa la parte craneal de la válvula sinoauricular derecha, la porción caudal de esta válvula forma las válvulas de la vena cava inferior y del seno coronario. La válvula sinoauricular izquierda se fusiona con el segundo tabique y se incorpora con él al tabique interauricular.

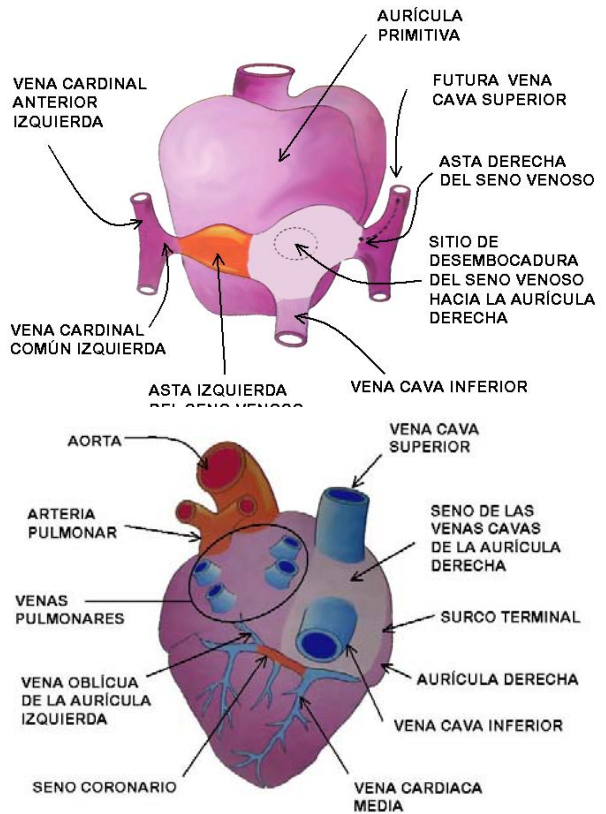


Fig. 2.8. Evolución del seno venoso en vistas dorsales del corazón a los 26 días (arriba) y al final del desarrollo cardiovascular (abajo)

B.2.2.2. VENA PULMONAR COMÚN Y FORMACIÓN DE LA AURÍCULA IZQUIERDA

Casi toda la pared de la aurícula izquierda es lisa, ya que procede de la incorporación de la vena pulmonar primitiva. Esta vena se desarrolla como una evaginación de la pared auricular dorsal, inmediatamente a la izquierda del primer tabique. A medida que la aurícula crece, la vena pulmonar y sus ramas principales se incorporan gradualmente a la pared de la aurícula izquierda, dando lugar a cuatro venas pulmonares. Los estudios moleculares han confirmado la migración de mioblastos hacia las paredes de las venas pulmonares. Se desconoce la importancia funcional de este músculo cardíaco pulmonar (miocardio pulmonar).

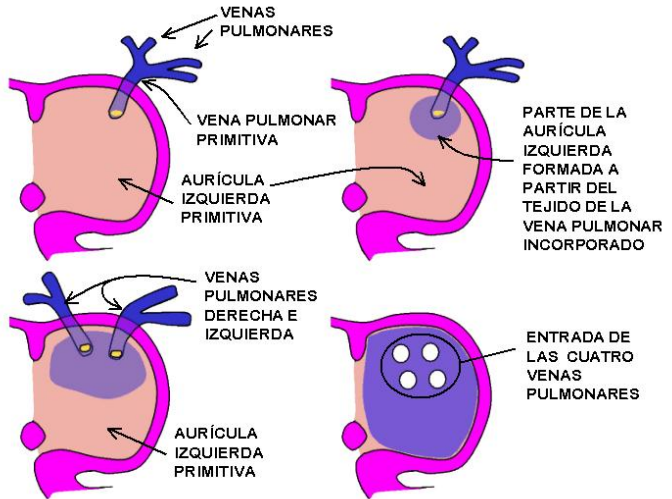


Fig. 2.9. Incorporación de las venas pulmonares al atrio izquierdo a las cinco semanas (Ilustraciones superiores) a las seis semanas (abajo a la izquierda) y a las ocho semanas (abajo a la derecha)

La pequeña orejuela izquierda se deriva de la aurícula primitiva, el aspecto de su superficie interna trabecularugoso.

B.2.3. DIVISIÓN DEL VENTRÍCULO PRIMITIVO

La división del ventrículo primitivo comienza con un reborde muscular medial, el tabique interventricular primitivo, en el suelo del ventrículo cerca de su vértice. Este grueso pliegue en forma de media luna tiene un borde libre cóncavo. En un principio, el aumento de su altura es consecuencia principalmente de la dilatación de los ventrículos a cada lado del tabique interventricular. Las paredes mediales de los ventrículos en crecimiento se acercan entre sí y se fusionan para formar el primordio de la parte muscular del tabique interventricular, posteriormente se produce una activa proliferación mioblástica en este tabique, aumenta de tamaño. Hasta la séptima semana, existe un agujero interventricular en forma de media luna entre el borde libre del tabique interventricular y los cojinetes endocárdicos fusionados. El agujero interventricular se suele cerrar a finales de la séptima semana a medida que los rebordes bulbares se fusionan con el cojinete endocardio.

El cierre del agujero interventricular y la formación de la parte membranosa del tabique interventricular se deben a la fusión de tejidos de tres fuentes:

- 1.- Reborde bulbar derecho.
- 2.- Reborde bulbar izquierdo.
- 3.- Cojinete endocardio.

La parte membranosa del tabique interventricular deriva de una extensión de tejido del lado derecho del cojinete endocardio hacia la parte muscular del tabique interventricular. Este tejido se une al tabique aortopulmonar y la parte muscular gruesa del tabique interventricular. Después del cierre de el orificio interventricular y la formación de la parte membranosa del septum, el tronco pulmonar se comunica con el ventrículo derecho y la aorta con el izquierdo.

La cavitación de las paredes ventriculares forma un sistema esponjoso de haces musculares, las trabéculas carnosas. Algunos de ellos se convierten en los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. Estas cuerdas van desde los músculos papilares hasta las válvulas aurículo-ventriculares.

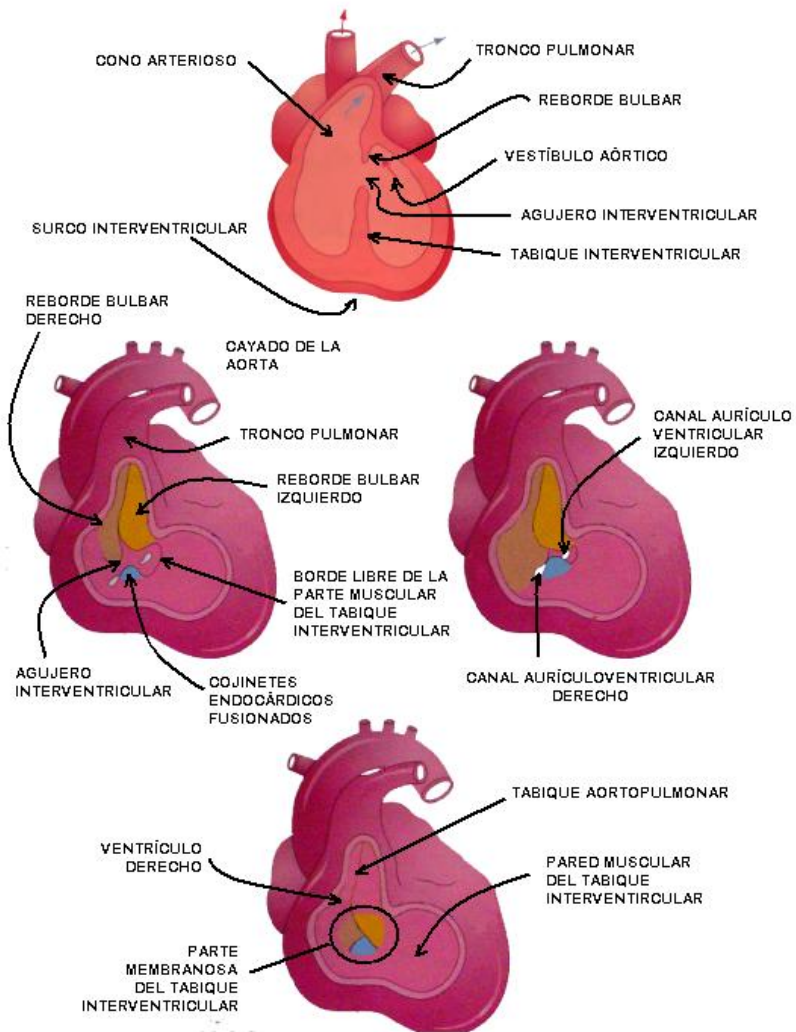


Fig. 2.10. Incorporación del bulbo cardíaco los ventrículos y génesis del séptum membranoso interventricular a partir de los rodeter bulbares y cojinetes endocárdicos

B.2.4. DIVISIÓN DEL BULBO CARDÍACO Y TRONCO ARTERIOSO

A lo largo de la quinta semana del desarrollo, la activa proliferación de las células mesenquimales de las paredes del bulbo cardíaco determina la formación de rebordes bulbares. En el tronco arterioso se forman rebordes similares que se continúan con los bulbares. Los rebordes bulbares y troncales proceden en gran parte del mesénquima de la cresta neural. Las células de la cresta neural migran a través de la faringe primitiva y los arcos faríngeos hasta alcanzar estos rebordes. A medida que ocurre este proceso, los rebordes bulbares y troncales llevan a cabo un movimiento en espiral de 180°. La orientación espiral de ambos rebordes, causada posiblemente por el flujo de sangre procedente de los ventrículos, origina la formación de un tabique aortopulmonar espiral cuando los rebordes se fusionan. Este tabique divide el bulbo arterioso y el tronco arterioso en dos conductos arteriales, la aorta y el tronco pulmonar. Debido a la forma en espiral del tabique aortopulmonar, el tronco pulmonar gira alrededor de la aorta ascendente. El bulbo arterioso se incorpora a las paredes de los ventrículos definitivos:

1.- En el ventrículo derecho. El bulbo arterioso está representado por el cono arterioso (infundibular), que origina el tronco pulmonar.

2.- En el ventrículo izquierdo, este bulbo forma las paredes del vestíbulo aórtico, la parte de la cavidad ventricular inmediatamente por debajo de la válvula aórtica.

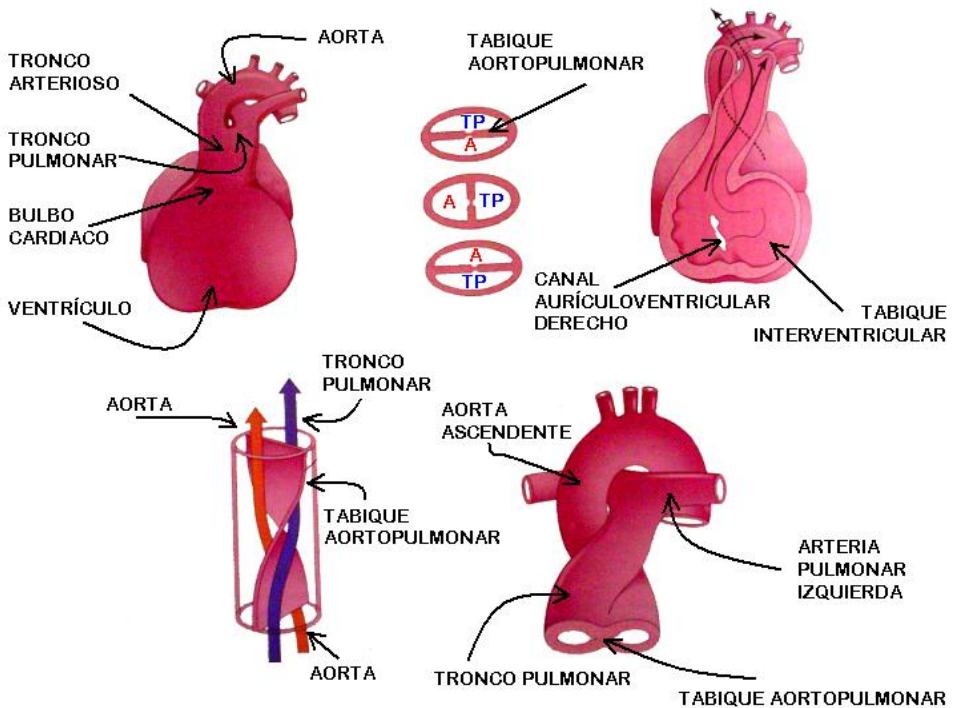


Fig. 2.11. División del bulbo cardíaco y del tronco arterioso

B.2.5. DESARROLLO DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

Cuando casi ha finalizado la división del tronco arterioso, inician su desarrollo las válvulas semilunares a partir de tres tumefacciones de tejido subendocárdico alrededor de los orificios de la aorta y el tronco pulmonar.

Estas tumefacciones se vacían y adquieren una nueva forma para dar origen a tres cúspides de pared delgada. Las válvulas auriculo-ventriculares (Válvulas tricúspide y mitral), se desarrollan del mismo modo a partir de proliferaciones localizadas de tejido alrededor de los conductos AV.

B.2.6. SISTEMA DE CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN

Inicialmente, el músculo de la aurícula y ventrículo es continuo, La aurícula primitiva actúa como el marcapasos temporal del corazón, pero el seno venoso se hace cargo de ésta función en poco tiempo.

El nodo sino-auricular se desarrolla a lo largo de la quinta semana. En un principio se encuentra en la pared derecha del seno venoso, pero se incorpora a la pared de la aurícula derecha con este. El nodo SA se localiza en la parte superior de la aurícula derecha, cerca de la entrada de la vena cava superior.

Tras la incorporación del seno venoso, las células de su pared izquierda aparecen en la base del tabique interauricular inmediatamente delante de la desembocadura del seno coronario. Junto con las células de la región AV, forman el nódulo y haz de Atrioventricular, situados inmediatamente encima de los cojinetes endocárdicos.

Las fibras que surgen del haz AV pasan de la aurícula hacia el ventrículo y se dividen en las ramas derecha e izquierda del haz. Estas ramas se distribuyen por todo el miocardio ventricular. El nódulo SA, el nódulo AV y el haz AV disponen de una rica inervación, no obstante, el sistema de conducción está bien desarrollado antes que estos nervios penetren en el corazón.

Normalmente, este tejido especializado constituye la única comunicación desde las aurículas hasta los ventrículos por el crecimiento de una banda de tejido conjuntivo desde el epicardio conforme se desarrollan las cuatro cámaras cardíacas. Este tejido separa posteriormente el músculo auricular del ventricular y forma parte del esqueleto cardíaco (Esqueleto fibroso del corazón).

C. DERIVADOS DE LOS ARCOS AÓRTICOS

CONSIDERACIONES GENERALES

Conforme se desarrollan a lo largo de la cuarta semana, los arcos faríngeos son irrigados por arterias del saco aórtico, los arcos aórticos. Los arcos aórticos terminan en la aorta dorsal del lado homolateral. Aunque se suelen desarrollar seis pares de arcos aórticos, no todos ellos están presentes al mismo tiempo. Para cuando se ha formado el sexto par, los dos primeros han desaparecido. Durante la octava semana, el patrón del arco aórtico primitivo se transforma en la organización arterial fetal final.

C.1. DERIVADOS DEL PRIMER PAR DE ARCOS AÓRTICOS

Estas arterias (arcos aórticos) desaparecen en gran parte pero las partes restantes forman las arterias maxilares, que irrigan los oídos, dientes y músculos oculares y faciales. Estos arcos aórticos también pueden participar en la formación de las arterias carótidas externas.

C.2. DERIVADOS DEL SEGUNDO PAR DE ARCOS AÓRTICOS

Las partes dorsales de estas arterias se mantienen y dan lugar a los troncos de las arterias estapedias, los cuales son pequeños vasos que atraviesan el anillo del estribo, en el oído medio.

C.3. DERIVADOS DEL TERCER PAR DE ARCOS AÓRTICOS

Las porciones proximales de dichas arterias forman las arterias carótidas comunes, que irrigan estructuras de la cabeza. Las partes distales de este par se unen a la aorta dorsal y forman las arterias carótidas internas, que riegan los oídos, las órbitas, el cerebro y sus meninges.

C.4. DERIVADOS DEL CUARTO PAR DE ARCOS AÓRTICOS

El cuarto arco aórtico izquierdo forma parte del cayado de la aorta. La parte proximal del cayado se desarrolla a partir del saco aórtico y la distal lo hace de la aorta dorsal izquierda.

El cuarto arco aórtico derecho se convierte en la porción proximal de la arteria subclavia derecha. La parte distal de esta arteria procede de la aorta dorsal derecha y la séptima arteria inter segmentaria derecha. La arteria subclavia izquierda no proviene de ningún arco aórtico, se forma a partir de la séptima arteria inter segmentaria izquierda.

Conforme avanza el proceso de desarrollo, el crecimiento diferencial desplaza el origen de la arteria subclavia izquierda en sentido craneal hasta quedar situada en la proximidad del origen de la arteria carótida común izquierda.

C.5. DERIVADOS DEL QUINTO PAR DE ARCOS AÓRTICOS

En alrededor del 50% de los embriones el quinto par de arcos aórticos son vasos rudimentarios que degeneran pronto sin dejar derivados vasculares. En el otro 50% estas arterias no llegan a desarrollarse.

C.6. DERIVADOS DEL SEXTO PAR DE ARCOS AÓRTICOS

El sexto arco aórtico se desarrolla de la siguiente manera:

- 1.- La porción proximal del arco perdura como la parte proximal de la arteria pulmonar izquierda.
- 2.- La porción distal del arco pasa desde la arteria pulmonar izquierda hasta la aorta dorsal y forma una comunicación arterial, el conducto arterioso.

La transformación del sexto par de arcos aórticos explica la distinta evolución de los nervios recurrentes laríngeos, en ambos lados.

Estos nervios inervan el sexto par de arcos faríngeos y rodean al sexto par de arcos aórticos en su trayecto hacia la laringe en desarrollo.

En la derecha, la parte distal del sexto arco aórtico derecho degenera y el nervio laríngeo recurrente derecho se desplaza hacia arriba y se curva alrededor de la porción proximal de la arteria subclavia derecha, derivada del cuarto arco aórtico.

En la izquierda, el nervio laríngeo recurrente izquierdo rodea al conducto arterioso formado por la parte distal del sexto arco aórtico. Cuando esta derivación arterial sufre una involución tras el nacimiento, el nervio rodea al ligamento arterioso y el cayado de la aorta.

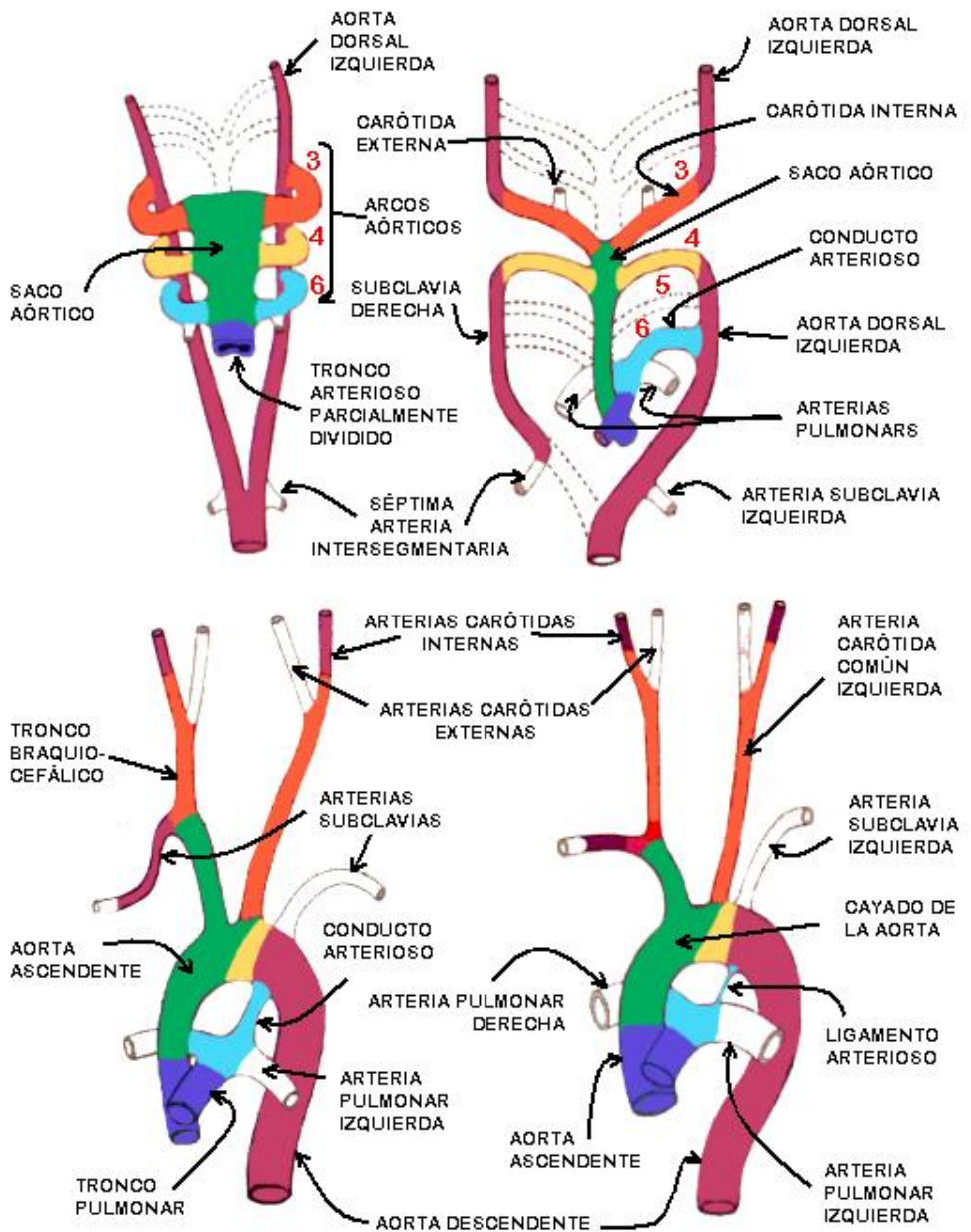


Fig. 2.12. Derivados de los arcos aórticos

D. CIRCULACIÓN FETAL Y NEONATAL

El sistema cardiovascular fetal está diseñado para responder a las necesidades fetales y permitir modificaciones que establezcan el patrón circulatorio neonatal tras el nacimiento. La respiración adecuada en el recién nacido depende de los cambios circulatorios normales que tienen lugar al nacer, que producen oxigenación de la sangre en los pulmones cuando se interrumpe el flujo sanguíneo fetal a través de la placenta. Antes del nacimiento, los pulmones no permiten el intercambio gaseoso y los vasos pulmonares están contraídos. Las tres estructuras vasculares más importantes en la circulación de transición son las siguientes:

- 1.- Conducto venoso.
- 2.- Agujero oval.
- 3.- Conducto arterioso.

D.1. CIRCULACIÓN FETAL

La sangre oxigenada rica en nutrientes regresa de la placenta por la vena umbilical. Al acercarse al hígado, aproximadamente la mitad de la sangre con alta presión pasa directamente al conducto venoso, un vaso fetal que conecta la vena umbilical con la vena cava inferior, en consecuencia esta sangre evita el hígado. La otra mitad de la sangre de la vena umbilical fluye hacia los sinusoides hepáticos y penetra en la vena cava inferior a través de las venas hepáticas. El flujo sanguíneo por el conducto venoso está regulado por un mecanismo de esfínter cercano a la vena umbilical. Cuando el esfínter se relaja pasa más sangre a través del conducto venoso. Cuando se contrae, se dirige más sangre hacia la vena porta y los sinusoides hepáticos. Aunque se ha descrito un esfínter anatómico en el conducto venoso, su presencia no se acepta de forma universal. No obstante, por lo general se reconoce la existencia de un esfínter fisiológico que evita la sobrecarga del corazón cuando el flujo venoso de la vena umbilical es elevado, como sucede con las contracciones uterinas.

Después de un corto trayecto en la vena cava inferior, la sangre entra en la aurícula derecha. Como la vena cava inferior contiene sangre poco oxigenada de las extremidades inferiores, abdomen y pelvis, la sangre que penetra en la aurícula no está tan bien oxigenada como la de la vena umbilical, pero todavía dispone de un contenido elevado de oxígeno. Casi toda la sangre de la vena cava inferior se dirige por el borde inferior del septum secundum, la cresta divisoria, a través del agujero oval hacia la aurícula izquierda, donde se mezcla con la cantidad relativamente pequeña de sangre poco oxigenada que regresa de los pulmones a través de las venas pulmonares. Los pulmones fetales extraen oxígeno de la sangre en lugar de proporcionarlo. Desde la aurícula izquierda, la sangre pasa al ventrículo derecho y sale por la aorta ascendente.

Las arterias que irrigan al corazón, cabeza y cuello y extremidades superiores reciben sangre bien oxigenada. El hígado recibe asimismo sangre bien oxigenada de la vena umbilical. La pequeña cantidad de sangre bien oxigenada de la vena cava inferior que permanece en la aurícula derecha se mezcla con la sangre poco oxigenada de la vena cava superior y seno coronario y pasa hacia el ventrículo derecho, esta sangre, con un contenido medio de oxígeno sale a través del tronco pulmonar. Alrededor del 10% de la sangre se dirige a los pulmones, debido a que la mayoría de ella pasa por el conducto arterioso hacia la aorta descendente hasta el cuerpo fetal y regresa a la placenta a través de las venas umbilicales. El conducto arterioso protege a los pulmones frente a una sobrecarga circulatoria y permite que el ventrículo derecho se fortalezca como preparación para el funcionamiento a toda su capacidad al nacer. Debido a la elevada resistencia vascular pulmonar en la vida fetal, el flujo de sangre pulmonar es bajo. Tan solo un reducido volumen de sangre de la aorta ascendente (alrededor del 10% del gasto cardíaco) entra en la descendente. Aproximadamente un 65% de la sangre de la aorta descendente pasa a las arterias umbilicales y regresa a la placenta para su re-oxigenación. El 35% restante de la sangre irriga las vísceras y parte inferior del organismo.

D.2. CIRCULACIÓN NEONATAL

Al nacer se producen adaptaciones circulatorias importantes cuando se interrumpe la circulación de la sangre fetal a través de la placenta y los pulmones del recién nacido se expanden y

comienzan a funcionar. Las tres derivaciones que permiten que gran parte de la sangre evitara el hígado y los pulmones se cierran y dejan de actuar.

En cuanto nace el niño, el agujero oval, el conducto arterioso, el conducto venoso y los vasos umbilicales dejan de ser necesarios. El esfínter del conducto venoso se contrae, de modo que toda la sangre que entra en el hígado pasa a través de los sinusoides hepáticos. La oclusión de la circulación placentaria origina un descenso inmediato de la presión sanguínea de la VCI y la aurícula derecha.

Al nacer, la aireación pulmonar se relaciona con:

- 1.- Una reducción espectacular de la resistencia vascular pulmonar.
- 2.- Un aumento notable del flujo sanguíneo pulmonar.
- 3.- Un adelgazamiento gradual de las paredes de las arterias pulmonares, este adelgazamiento es consecuencia fundamentalmente del estiramiento a medida que aumenta el tamaño de los pulmones con las primeras respiraciones.

El agujero oval se cierra al nacer. La presión de la aurícula izquierda es mas elevada que la de la aurícula derecha debido a la mayor presión del flujo sanguíneo pulmonar. El aumento de presión en la aurícula izquierda cierra el agujero oval al presionar su válvula contra el septum secundum. El gasto del ventrículo derecho fluye ahora hacia el tronco pulmonar. El flujo sanguíneo del conducto arterioso se invierte y pasa desde la aorta a dicho tronco, ya que la resistencia vascular pulmonar es menor que la resistencia vascular sistémica.

La pared ventricular derecha es mas gruesa que la izquierda en los fetos y recién nacidos porque el funcionamiento del ventrículo derecho ha sido mas intenso. A finales del primer mes, la pared ventricular izquierda es mas gruesa que la derecha como consecuencia de su mayor trabajo. La pared ventricular derecha se adelgaza por atrofia asociada a su menor carga de trabajo.

El conducto arterioso se contrae al nacer, pero con frecuencia existe una pequeña derivación de sangre a través del conducto arterioso desde la aorta hacia el tronco pulmonar durante 24 a 48 horas en un recién nacido a término normal. Después de 24 horas el 20% de los conductos está cerrado funcionalmente, el 82% lo ha hecho a las primeras 48 horas y el 100% transcurridas 96 horas. En lactantes prematuros y aquellos con hipoxia persistente, el conducto arterioso puede permanecer abierto durante un periodo mucho mas prolongado. El oxígeno constituye el factor mas importante de control del cierre del conducto arterioso en recién nacidos a término. Al parecer, la bradicinina, una sustancia liberada por los pulmones durante su insuflación inicial, media el cierre del conducto arterioso. Esta molécula posee potentes efectos contráctiles sobre la musculatura lisa. La acción de esta sustancia parece depender de un elevado contenido en oxígeno en la sangre aórtica como consecuencia de la aireación de los pulmones al nacer. Cuando la PaO_2 de la sangre pasa a través del conducto arterioso, alcanza unos 50 mm Hg, la pared del conducto se contrae. No se conocen con claridad los mecanismos por los cuales el oxígeno causa constricción del conducto. Los efectos del oxígeno en el músculo liso del conducto arterioso pueden ser directos o bien mediados por sus efectos en la secreción de prostaglandina E2. Probablemente, el factor de crecimiento transformante beta está implicado en el cierre anatómico del conducto arterioso tras el nacimiento. El conducto arterioso de un niño prematuro responde en menor medida al oxígeno.

Durante la vida fetal, la permeabilidad/persistencia del conducto arterioso antes del nacimiento está controlada por el bajo contenido en oxígeno de la sangre que pasa por el mismo, así como por las prostaglandinas endógenas que actúan sobre el músculo liso de la pared de ese conducto haciendo que se relaje. La hipoxia y otras influencias mal definidas componen la producción total del prostaglandina E2 local y de prostaciclina que mantienen abierto el conducto. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como indometacina, pueden causar contracción de un conducto arterioso abierto en prematuros.

Las arterias umbilicales se contraen al nacer evitando la pérdida de sangre del niño. El cordón umbilical no se liga durante más de un minuto, por consiguiente el flujo sanguíneo a través de la vena umbilical continúa y transfunde sangre fetal desde la placenta al recién nacido.

El cambio de circulación fetal a adulto no ocurre de forma repentina. Algunas modificaciones se producen con la primera respiración, mientras que otras tienen lugar a lo largo de horas y días. Durante la etapa de transición puede existir un flujo de derecha a izquierda a través del

foramen oval. En un principio, el cierre de los vasos fetales y del agujero oval es una modificación funcional, Posteriormente el cierre anatómico es debido a la proliferación de tejido endotelial fibroso

E. DERIVADOS ADULTOS DE LAS ESTRUCTURAS VASCULARES FETALES

Debido a los cambios del sistema cardiovascular que suceden al nacer, ciertos vasos y estructuras ya no son necesarios. Durante varios meses, estos vasos fetales forman ligamentos no funcionales y estructuras fetales como el agujero oval se mantienen como vestigios anatómicos del sistema de circulación prenatal.

E.1. VENA UMBILICAL Y LIGAMENTO REDONDO

La parte intra-abdominal de la vena umbilical finalmente se convierte en el ligamento redondo del hígado que pasa desde el ombligo hasta el hilio hepático, donde se fija a la rama izquierda de la vena porta. La vena umbilical se mantiene abierta durante un periodo temporal considerable y se puede usar para transfusiones de intercambio de sangre durante la etapa inicial de la lactancia. Estas transfusiones se realizan para prevenir el daño cerebral y muerte de lactantes aquejados de anemia por eritroblastosis. La mayor parte de su sangre se sustituye por la sangre del donante. La luz de la vena umbilical no suele desaparecer por completo, por tanto el ligamento redondo se puede canular incluso en adultos, si es necesario, para inyectar medios de contraste o agentes quimioterapéuticos. La posible permeabilidad de esta vena también puede tener importancia funcional en la cirrosis hepática

E.2. CONDUCTO Y LIGAMENTO ARTERIOSO

El conducto venoso da lugar al ligamento venoso, sin embargo, su proceso de cierre es más prolongado que el del conducto arterioso. El ligamento venoso pasa por el hígado desde la rama izquierda de la vena porta hasta la vena cava inferior, a la que se encuentra unido.

E.3. ARTERIAS UMBILICALES Y LIGAMENTOS ABDOMINALES

La mayoría de las porciones intra-abdominales de las arterias umbilicales se convierten en los ligamentos umbilicales mediales, las porciones proximales de estos vasos permanecen como las arterias vesicales superiores que irrigan la vejiga urinaria.

E.4. AGUJERO Y FOSA OVALES.

Normalmente, el agujero oval se cierra funcionalmente al nacer. El cierre anatómico se produce hacia el tercer mes y es consecuencia de la proliferación tisular y la adhesión del septum primum (válvula del agujero oval) al borde izquierdo del septum secundum. El primer tabique constituye el suelo de la fosa oval. El borde inferior del segundo tabique forman pliegue redondeado, el borde de la fosa oval que marca el límite previo del agujero oval. Con frecuencia se observa una impresión en forma de semiluna en el lado izquierdo del tabique interauricular, que marca la localización previa del agujero oval.

E.5. CONDUCTO Y LIGAMENTO ARTERIOSOS

El cierre funcional del conducto arterioso finaliza habitualmente durante los primeros días tras el nacimiento. Pasa desde la arteria pulmonar izquierda hasta el cayado de la aorta. El cierre anatómico del conducto arterioso y la formación del ligamento suelen ocurrir hacia la semana 12 de vida extrauterina.

II EXPRESIÓN GENÉTICA

Los organismos multicelulares complejos están compuestos de diferentes tejidos cuyas características individuales dependen de las proteínas específicas expresadas por sus tipos celulares. La diferenciación, el desarrollo y la funcionalidad de los tejidos específicos dependen del conjunto de proteínas selectivamente expresadas por cada célula. Estas proteínas expresadas en forma diferencial pueden funcionar como componentes estructurales de las células, enzimas reguladoras del metabolismo, factores de transcripción, receptores celulares, componentes intracelulares de señalización, etc.

La expresión incorrecta de tales proteínas, su expresión en lugares equivocados, a destiempo, o la producción en cantidades anormales de proteínas específicas o de proteínas de función anómala subyace a toda patología celular de base genética.

Por consiguiente el conocimiento de los mecanismos de regulación de la expresión proteica en eucariontes contribuirá al conocimiento de las bases moleculares de diversas patologías.

A. EL CÓDIGO GENÉTICO

A.1 CARACTERÍSTICAS DEL CÓDIGO GENÉTICO

Las características del código genético fueron establecidas experimentalmente por Francis Crick, Sydney Brenner y colaboradores en 1961. Las principales características del código genético son las siguientes:

El código está organizado en tripletes o codones

Cada tres nucleótidos (triplete) determinan un aminoácido.

El código genético es degenerado

Existen más tripletes o codones que aminoácidos, de forma que un determinado aminoácido puede estar codificado por más de un triplete.

El código genético es no solapado o sin superposiciones

Un nucleótido solamente pertenece a un único triplete.

La lectura es "sin comas"

El cuadro de lectura de los tripletes se realiza de forma continua "sin comas" o sin que existan espacios en blanco.

El código genético nuclear es universal

El mismo triplete en diferentes especies codifica para el mismo aminoácido. La principal excepción a la universalidad es el código genético mitocondrial.

A.1.1 CÓDIGO ORGANIZADO EN TRIPLETES O CODONES

Si cada nucleótido determinara un aminoácido, solamente podríamos codificar cuatro aminoácidos diferentes ya que en el ADN solamente hay cuatro nucleótidos distintos. Cifra muy inferior a los 20 aminoácidos distintos que existen.

Si cada dos nucleótidos codificarán un aminoácido, el número total de di nucleótidos distintos que podríamos conseguir con los cuatro nucleótidos diferentes (A, G, T y C) serían variaciones con repetición de cuatro elementos tomados de dos en dos $VR_{4,2} = 4^2 = 16$. Por tanto,

tendríamos solamente 16 di nucleótidos diferentes, cifra inferior al número de aminoácidos distintos que existen (20).

Si cada grupo de tres nucleótidos determina un aminoácido. Teniendo en cuenta que existen cuatro nucleótidos diferentes (A, G, T y C), el número de grupos de tres nucleótidos distintos que se pueden obtener son variaciones con repetición de cuatro elementos (los cuatro nucleótidos) tomados de tres en tres: $VR_{4,3} = 4^3 = 64$. Por consiguiente, existe un total de 64 tripletes diferentes, cifra más que suficiente para codificar los 20 aminoácidos distintos.

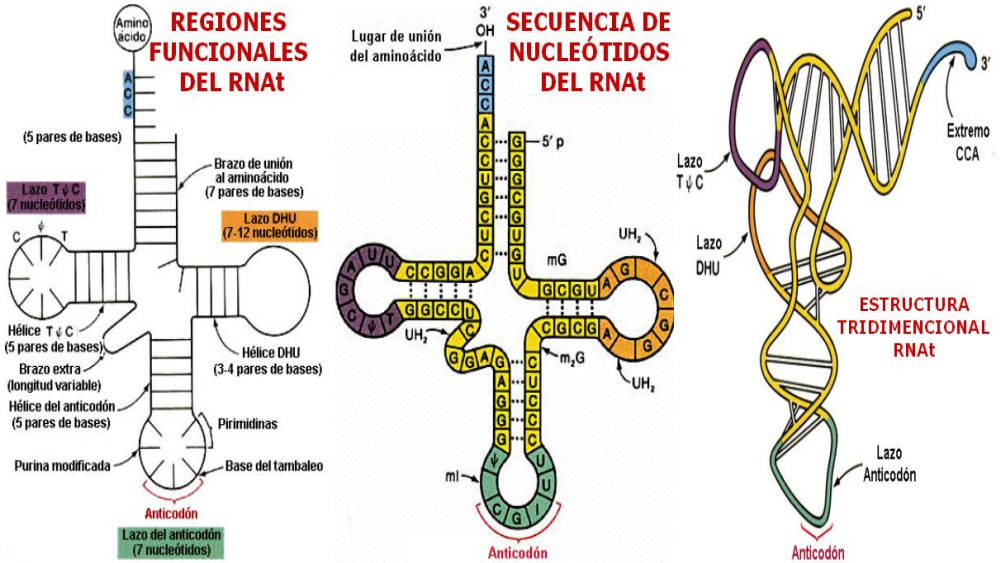


Fig. 2.13. Estructura del RNAt

A.1.2. EL CÓDIGO GENÉTICO ES DEGENERADO

Como hemos dicho anteriormente que existen 64 tripletes distintos y 20 aminoácidos diferentes, de manera que un aminoácido puede venir codificado por más de un codón. Este tipo de código se denomina degenerado. Wittmann (1962) induciendo sustituciones de bases por desaminación con nitritos, realizó sustituciones de C por U y de A por G en el ARN del virus del mosaico del tabaco (TMV), demostrando que la serina y la isoleucina estaban determinadas por más de un triplete.

Las moléculas encargadas de transportar los aminoácidos hasta el ribosoma y de reconocer los codones del ARN mensajero durante el proceso de traducción son los ARN transferentes (ARN-t). Los ARN-t tienen una estructura en forma de hoja de trébol con varios sitios funcionales:

Extremo 3': lugar de unión al aminoácido (contiene siempre la secuencia ACC).

Lazo dihidouracilo (DHU): lugar de unión a la aminoacil ARN-t sintetasa o enzimas encargadas de unir un aminoácido a su correspondiente ARN-t.

Lazo de TψC: lugar de enlace al ribosoma.

Lazo del anticodón: lugar de reconocimiento de los codones del mensajero.

Normalmente el ARN-t adopta una estructura de hoja de trébol plegada en forma de L o forma de boomerang.

Los ARN-t suelen presentar bases nitrogenadas poco frecuentes como son la pseudouridina (ψ), metilguanosa (mG), dimetilguanosa (m_2G), metilinosina (mI) y dihidrouridina (DHU, UH_2). El que realiza el reconocimiento del codón correspondiente del ARN-m es el anticodón del ARN-t y no el aminoácido. Mediante un experimento se demostró que era posible transformar el cisteinil-ARN-t mediante tratamiento con hidruro de níquel en alanil-ARN-t. Este tratamiento convierte la cisteína en alanina. De esta manera se consiguió un ARN-t específico de cisteína que en lugar de llevar unida cisteína llevaba unida alanina. Cuando se empleó este ARN-t híbrido para sintetizar proteínas se pudo comprobar que en el lugar en el que debía aparecer cisteína en la secuencia del polipéptido aparecía alanina. Por tanto, el que llevaba a cabo el reconocimiento del codón del ARN-m era el anticodón del ARN-t y no el aminoácido.

La degeneración de 1 código se explica teniendo en cuenta dos motivos:

Algunos aminoácidos pueden ser transportados por distintas especies moleculares (tipos) de ARN transferentes (ARN-t) que contienen distintos anticodones.

Algunas especies moleculares de ARN-t pueden incorporar su aminoácido específico en respuesta a varios codones, de manera que poseen un anticodón que es capaz de emparejarse con varios codones diferentes. Este emparejamiento permisivo se denomina *Flexibilidad de la 3ª base del anticodón o tambaleo*.

A.1.2.1 FLEXIBILIDAD DE LA 3ª BASE DEL ANTICODÓN, TAMBALEO

La tercera base del anticodón, la que ocupa la posición 5' no está especialmente confinada de forma que en algunos casos puede emparejarse con distintas bases del codón. Por ejemplo, cuando en la posición 5' del anticodón hay una G, esta guanina puede emparejarse con un uracilo (U) de la posición 3' del codón o con una citosina (C).

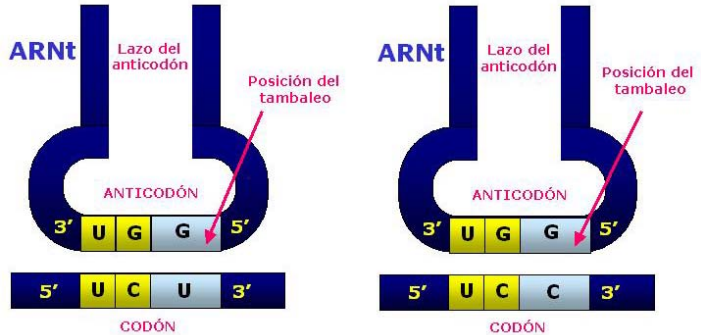


Fig. 2.14. Tambaleo de la tercera base del anticodón

Tabla x x Emparejamientos codón-anticodón permitidos por tambaleo de la tercera base del anticodón	
Extremo 5' del anticodón (ARN-t)	Extremo 3' del codón (ARN-m)
G	U o C
C	sólo G
A	sólo U
U	A o G
I	U, C o A

A.1.3 EL CÓDIGO GENÉTICO ES NO SOLAPADO O SIN SUPERPOSICIONES

Un nucleótido solamente forma parte de un triplete y, por consiguiente, no forma parte de varios tripletes, lo que indica que el código genético no presenta superposiciones. Por tanto, el código es no solapado. Wittmann (1962) induciendo mutaciones con ácido nitroso en el ARN del virus del mosaico del tabaco (TMV) pudo demostrar que las mutaciones habitualmente producían un cambio en un solo aminoácido. El ácido nitroso produce desaminaciones que provocan sustituciones de bases, si el código fuera solapado y un nucleótido formará parte de dos o tres tripletes, la sustitución de un nucleótido daría lugar a dos o tres aminoácidos alterados en la proteína de la cápside del TMV.

Otra forma de comprobar que el código es sin superposición es que no hay ninguna restricción en la secuencia de aminoácidos de las proteínas, de manera, que un determinado aminoácido puede ir precedido o seguido de cualquiera de los 20 aminoácidos que existen. Si dos codones sucesivos compartieran dos nucleótidos, cualquier triplete solamente podría ir precedido o seguido por cuatro codones determinados. Por consiguiente, si el código fuera superpuesto, un aminoácido determinado solamente podría ir precedido o seguido de otros cuatro aminoácidos como mucho.

A.1.4 LA LECTURA DEL CÓDIGO GENÉTICO ES "SIN COMAS"

Teniendo en cuenta que la lectura se hace de tres en tres bases, a partir de un punto de inicio la lectura se lleva a cabo sin interrupciones o espacios vacíos, es decir, la lectura es seguida "sin comas". De manera, que si añadimos un nucleótido (adición) a la secuencia, a partir de ese punto se altera el cuadro de lectura y se modifican todos los aminoácidos. Lo mismo sucede si se pierde (delección) un nucleótido de la secuencia. A partir del nucleótido delecionado se altera el cuadro de lectura y cambian todos los aminoácidos. Si la adición o la delección es de tres nucleótidos o múltiplo de tres, se añade un aminoácido o más de uno a la secuencia que sigue siendo la misma a partir del la última adición o delección. Una adición y una delección sucesivas vuelven a restaurar el cuadro de lectura.

Tabla 2.1. Clave Genética

		SEGUNDA BASE								
		U		C		A		G		
P R I M E R A B A S E	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	FIN	UGA	FIN	A
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CUA	His	CGU	Arg	U
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	G	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	C
		GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Gln	GGG	Gln	C

A.1.5 EL CÓDIGO GENÉTICO ES UNIVERSAL

El desciframiento del código genético se ha realizado fundamentalmente en la bacteria *E. coli*, por tanto, cabe preguntarse si el código genético de esta bacteria es igual que el de otros organismos tanto procarióticos como eucarióticos. Los experimentos realizados hasta la fecha indican que el código genético nuclear es universal, de manera que un determinado triplete o codón lleva información para el mismo aminoácido en diferentes especies. Hoy día existen muchos experimentos que demuestran la universalidad del código nuclear, algunos de estos experimentos son:

Utilización de ARN mensajeros en diferentes sistemas acelulares. Por ejemplo ARN mensajero y ribosomas de reticulocitos de conejo con ARN transferentes de *E. coli*. En este sistema se sintetiza un polipéptido igual o muy semejante a la hemoglobina de conejo.

Las técnicas de ingeniería genética que permiten introducir ADN de un organismo en otro de manera que el organismo receptor sintetiza las proteínas del organismo donante del ADN. Por ejemplo, la síntesis de proteínas humanas en la bacteria *E. coli*.

A pesar de ser universal existen otros tipos de codificación como es el mitocondrial, sin embargo al no ser nuclear o “principal” (Como en las bacterias que, carecen de organelos) no le restan Universalidad.

A.1.5.1 EL CÓDIGO GENÉTICO NOS INDICA QUÉ AMINOÁCIDO CORRESPONDE A CADA TRIPLETE O CODÓN DEL ARN MENSAJERO.

El triplete de iniciación suele ser AUG que codifica para Formil-metionina. También pueden actuar como tripletes de iniciación GUG (Val) y UGG (Leu) aunque con menor eficacia.

Existen tres tripletes sin sentido o codones de terminación (FIN) que no codifican para ningún aminoácido: UAA (ocre), UAG (ambar) y UGA (ópalo).

La mayoría de los aminoácidos están determinados por más de un triplete, excepto la metionina (AUG) y el triptófano (UGG) que son los únicos que poseen un solo triplete.

Cuando un aminoácido está codificado por varios tripletes suele variar la tercera base, por ejemplo, la glicina es GGX, la alanina es GCX, la valina es GUX, la treonina es ACX. Sin embargo, hay varias excepciones en las que también puede variar la primera base, por ejemplo, la arginina es AGPu y CGX, la leucina es CUX y UUPu y la serina es UCX y AGPi.

El código genético mitocondrial es la única excepción a la universalidad del código, de manera que en algunos organismos los aminoácidos determinados por el mismo triplete o codón son diferentes en el núcleo y en la mitocondria.

Organismo	Codón	Significado en Código Nuclear	Significado en Código Mitocondrial
Todos	UGA	FIN	Trp
Levadura	CUX	Leu	Thr
<i>Drosophila</i>	AGA	Arg	Ser
Humano, bovino	AGA, AGC	Arg	FIN
Humano, bovino	AUA	Ile	Met (iniciación)
Ratón	AUU, AUC, AUA	Ile	Met (iniciación)

A.2 DESCIFRAMIENTO DEL CÓDIGO GENÉTICO

La asignación de un aminoácido a cada triplete o el desciframiento de la clave genética, se llevó a cabo fundamentalmente gracias al esfuerzo de tres grupos de investigación, el grupo de M. W. Nirenberg, el grupo de S. Ochoa y el equipo de H. G. Khorana. Parece lógico pensar que el desciframiento del código genético se debería haber realizado comparando la secuencia de nucleótidos de un gen y la de aminoácidos del polipéptido codificado por dicho gen. Sin embargo, en la época en la que se realizaron estos trabajos no era posible todavía obtener la secuencia de los ácidos nucleicos.

La mayoría de los trabajos realizados por estos tres grupos de investigación consistieron en sintetizar ARN mensajeros (ARN-m) para utilizarlos posteriormente como mensajeros artificiales en un sistema acelular de traducción "in vitro". Estos sistemas acelulares de traducción "in vitro" procedían de la bacteria *E. coli* y contenían todo lo necesario para llevar a cabo la traducción: ribosomas, todos los ARN transferentes, aminoácidos, enzimas, etc. Sin embargo, a estos sistemas

acelulares se les quitaban los ARN mensajeros de *E. coli* y se les añadía un ARN sintetizado artificialmente. En estos sistemas acelulares se sintetizaba un polipéptido.

Posteriormente, se comparaba la secuencia del ARN -m sintético utilizado en el experimento con la secuencia de aminoácidos del polipéptido producido.

La puesta a punto de estas técnicas requería poder sintetizar ARN-m de forma enzimática (grupo de Ochoa) o de forma química (grupo de Khorana) y conseguir un sistema acelular estable para sintetizar proteínas (grupo de Nirenberg).

En esencia, los grupos de investigación anteriormente mencionados realizaron los siguientes tipos de experimentos:

Utilización de homopolímeros.

Uso de copolímeros.

Empleo de polímeros de secuencia conocida.

Técnica de incorporación de ARN transferente.

A.2.1.UTILIZACIÓN DE HOMOPOLÍMEROS

Un homopolímero es un ARN sintético que solamente contiene un tipo de ribonucleótido. Por ejemplo, el ARN sintético UUUUUUUUUUUU.....

Gruber-Manago y Ochoa (1955) aislaron a partir de timo de ternera un enzima denominada Polirribonucleótido fosforilasa que tenía la capacidad de sintetizar ARN a partir de ribonucleósidos difosfato y sin necesidad de molde. Este enzima iba tomando al azar los ribonucleósidos del medio para originar un ARN.

Matthei y Nirenberg (1961) consiguieron sintetizar polipéptidos "in vitro" añadiendo un ARN sintético de secuencia conocida a un sistema acelular estable de traducción. Usando la Polirribonucleótido fosforilasa sintetizaron poli-uridílico (poli-U: UUUUUUUUUUUU...). Cuando emplearon este ARN sintético en su sistema acelular de traducción daba lugar a la formación de un polipéptido que solamente contenía el aminoácido fenilalanina (Poli-fenilalanina: phe-phe-phe-phe-...). Por tanto, el triplete UUU codificaba para fenilalanina (phe). También comprobaron que el ARN sintético Poli C (Poli-citidílico: CCCCCCCCC...) daba lugar a un polipéptido que contenía solamente prolina (Poli-prolina: pro-pro-pro-pro-pro-...), por tanto, el codón CCC significaba prolina (pro).

Poco tiempo después, Ochoa sintetizó Poli-adenílico (Poli-A: AAAAAAAAA...) y observó que el polipéptido que aparecía solamente tenía el aminoácido lisina (Poli-lisina: lys-lys-lys-lys-...). Por consiguiente el triplete AAA codificaba para el aminoácido lisina (lys). También corroboró que el Poli-C daba lugar a Poli-prolina. El ARN Poli-guanílico no producía proteína alguna, probablemente debido a que adquiría una estructura terciaria helicoidal que impedía su traducción a proteína.

Tabla 2.3. Triplete reconocido en los polímeros y resultante polipéptido	
Triplete	Aminoácido
CCC	Prolina
UUU	Fenilalanina
AAA	Lisina

A.2.2. USO DE COPOLÍMEROS

El siguiente paso fue la utilización de copolímeros, es decir, de ARN sintéticos que contenían más de un más de un ribonucleótido distinto. Para ello emplearon la Polirribonucleótido fosforilasa y pusieron en el medio dos ribonucleósidos distintos. Por ejemplo, U y G, de manera que había 5 veces más U que G en el medio (5U:1G). Debido a que el enzima toma los ribonucleósidos difosfato del medio al azar, la probabilidad de que tome un U del medio es 5/6, mientras que la probabilidad de que tome una G es 1/6. El ARN sintético formado presentaba una secuencia al azar de uracilos y guaninas y aparecían en él ocho tripletes diferentes con las consiguientes probabilidades.

Cuando se analizó el polipéptido que se sintetizaba con este mensajero sintético, se observó que contenía fenilalanina (phe), cisteína (cys), valina (val), glicina (gly) y triptófano (trp). Tomando como valor 100 el de el aminoácido más frecuente, cys y val presentaban un valor de 20 mientras que trp y gly mostraban un valor de 4 a 5. Se confirmaba que UUU significaba fenilalanina y se deducía que 2U y 1G (UUG, UGU y GUU) codificaban para cisteína y valina. También se deducía que 1U y 2G (UGG, GUG y GGU) codificaban para triptófano y glicina. Sin embargo, no era posible asignar un triplete concreto para cisteína y valina, o para triptófano y glicina. Parece raro, que en estos experimentos no detectaran el aminoácido leucina (leu) que esta codificado por el triplete UUG, tampoco dedujeron que el aminoácido valina estaba codificado por 1U y 2 G (GUG). Uno e los problemas, de estos experimentos radica en asignar el valor 100 al aminoácido más frecuente y comparar las proporciones de aminoácidos obtenidas de esta manera con las de los distintos tripletes del mensajero, ya que el aminoácido más frecuente puede estar codificado por más de un triplete. Otro inconveniente es que los mensajeros sintéticos producidos no presenten la frecuencia de codones esperada por azar.

Este tipo de experimentos fueron realizados por los grupos de Nirenberg y de Ochoa y no rindieron grandes resultados.

Tabla 2.4. Posibilidades calculadas para la determinación del código genético con el copolímero U-G

Triplete 5' ---> 3'	Probabilidad	Valor relativo
UUU	$5/6 \times 5/6 \times 5/6 = 125/216$	100
UUG	$5/6 \times 5/6 \times 1/6 = 25/216$	20
UGU	$5/6 \times 1/6 \times 5/6 = 25/216$	20
GUU	$1/6 \times 5/6 \times 5/6 = 25/216$	20
UGG	$5/6 \times 1/6 \times 1/6 = 5/216$	4
GUG	$1/6 \times 5/6 \times 1/6 = 5/216$	4
GGU	$1/6 \times 1/6 \times 5/6 = 5/216$	4
GGG	$1/6 \times 1/6 \times 1/6 = 1/216$	0,08

A.2.3. EMPLEO DE POLÍMEROS DE SECUENCIA CONOCIDA

La siguiente forma de abordar el desciframiento de la clave genética fue utilizar ARN mensajeros sintéticos de secuencia conocida obtenidos por métodos de síntesis química o enzimática. Estos métodos fueron empleados por Khorana y col. (1965).

Utilizando el Poli-UCde 116 residuos de longitud, ARN mensajero sintético en el que se repite muchas veces seguidas el di nucleótido UC (UCUCUCUCUCUCUC...) obtuvieron un polipéptido que contenía los residuos de serina y leucina en secuencia alternada (ser-leu-ser-leu-ser-leu-ser-leu-...). El Poli-UC contiene dos tripletes diferentes, UCU y CUC, por consiguiente uno de ellos codifica serina y el otro leucina, pero no se puede determinar cuál a cuál.

También se emplearon los mensajeros sintéticos Poli-AC, Poli-AG y Poli-UG

Tabla 2.5. Mensajeros sintéticos y polipéptidos sintetizados			
ARN sintético	Codones	Polipéptido sintetizado	Aminoácidos
Poli- AC (ACACACAC..)	ACA y CAC	thr-his-thr-his-thr-his	treonina e histidina
Poli-AG (AGAGAGAG..)	AGA y GAG	arg-glu-glu-arg-glu-arg	arginina y glutámico
Poli-UG (UGUGUGUG..)	UGU y GUG	cys-val-cys-val-cys-val-	cisteína y valina
Poli-UC (UCUCUCUC..)	UCU y CUC	ser-leu-ser-leu-ser-leu-	serina y leucina

En 1965, Nishimura y colaboradores utilizaron el Poli-AAG, mensajero sintético en el que se repite muchas veces seguidas el trinucleótido AAG (AAGAAGAAGAAGAAG...) y encontraron la aparición de tres polipéptidos distintos en el sistema acelular de traducción, detectaron Poli-lisina (lys-lys-lys-lys-...), Poli-arginina (arg-arg-arg-arg-..) y Poli-glutamato (glu-glu-glu-glu-..). Estos resultados además de confirmar que el código genético se compone de grupos de tres bases o codones, indican que en los sistemas acelulares de traducción, la iniciación de la traducción del mensajero puede realizarse por cualquier ribonucleótido. Si comienza por la primera A, se repite AAG-AAG-AAG-..., si la traducción comienza por la segunda A, se repite AGA-AGA-AGA-AGA-..., y si la traducción comienza por la G, se repite el triplete GAA-GAA-GAA-GAA-GAA-....

El punto de iniciación de la lectura de los mensajeros sintéticos en su sistema acelular de traducción "in vitro", en ausencia de triplete de iniciación (AUG), puede ser cualquier ribonucleótido. Naturalmente, en este experimento no se sabe cuál de los tres aminoácidos corresponde a cada uno de los tres tripletes

Tabla 2.6. Resultantes polipéptidos del copolímero AC			
ARN sintético	Codones	Polipéptido sintetizado	Aminoácidos
Poli- AAG	AAG, AGA y GAA	Poli-lys, Poli-arg, Poly-glu	lys, arg y glu
AAGAAGAAGAAG..	AAG	Poli- lys: lys-lys-lys-lys-..	lisina
AGAAGAAGAAGA..	AGA	Poli-arg: arg-arg-arg arg-..	arginina
GAAGAAGAAGAA..	GAA	Poli-glu: glu-glu-glu-glu-..	glutámico

A.2.3. TÉCNICA DE INCORPORACIÓN DE ARN TRANSFERENTES

En esta técnica se utilizan ARN mensajeros sintéticos de secuencia conocida con la siguiente estructura: los grupos de Khorana y Nirenberg emplearon trinucleótidos, mientras que el equipo de Matthei utilizaba oligonucleótidos del tipo ABCCCCCCCCC... (el tercer nucleótido estaba repetido 100 veces). En este último caso solamente se analiza en primer triplete, ABC.

En todos los casos, en lugar de analizar los polipéptidos sintetizados, se analiza la especificidad con que el ARN transferente (ARN-t) con o sin su aminoácido correspondiente se incorpora al ribosoma. Dicha especificidad viene determinada por la secuencia de ribonucleótidos del ARN-m sintético empleado.

Para averiguar el ARN-t que es capaz de unirse en el ribosoma al trinucleótido analizado, es necesario marcar radiactivamente uno de los ARN-t de todos los utilizados. Se lleva a cabo esta operación marcando radiactivamente cada vez un ARN-t distinto.

Con este sistema fue posible descifrar todos los tripletes que aún no habían sido descifrados.

B. LA TRANSCRIPCIÓN

La aceptación de la hipótesis de la secuencia propuesta por Crick (1958) significaba por un lado la existencia de un código o clave que permitiera pasar de un lenguaje escrito con cuatro letras (las cuatro bases nitrogenadas) en el ADN a un lenguaje escrito con 20 letras (los aminoácidos) en las proteínas. Por otro lado, significaba la existencia de una serie de procesos que realizaran en la célula el trabajo de pasar de una estructura química como la de los ácidos nucleicos a una estructura química como la de las proteínas. Ya hemos visto en el capítulo anterior las características del código o clave genética y su desciframiento, ahora vamos a estudiar los procesos genéticos de la síntesis de proteínas.

Teniendo en cuenta que en las células eucariontes los cromosomas (material genético organizado) se encuentran en el núcleo y que la información que contienen los cromosomas (los genes) se expresa en el citoplasma, se supuso que tendría que haber alguna molécula intermediaria en el flujo de la información desde el ADN a las proteínas. Jacob y Monod en 1961 propusieron la Hipótesis del mensajero: "debe existir una molécula que transporte la información fielmente desde el ADN hasta las proteínas". En ese mismo año Brenner y colaboradores (1961) demostraron la existencia del este intermediario que resultó ser una molécula de ácido ribonucleico que se denominó ARN mensajero (ARN-m). Posteriormente, el ARN-m tenía que ser traducido a proteína.

Basándose en estos trabajos Crick (1970) alumbró la idea de un sistema fundamental de mantenimiento y flujo de la información genética en los organismos vivos que denominó *Dogma Central de la Biología Molecular*. De manera que la información genética contenida en el ADN se mantiene mediante su capacidad de *replicación*. La información contenida en el ADN se expresa dando lugar a proteínas, mediante los procesos de *transcripción*, paso por el que la información se transfiere a una molécula de ARN mensajero (ARN-m) y, mediante el proceso de la *traducción* el mensaje transportado por el ARN-m se traduce a proteína.

Este esquema central de flujo de la información pronto fue modificado, ya que en algunos virus cuyo material hereditario es ARN, la información se conserva o mantiene mediante replicación del ARN. Además, también se comprobó que la información no va siempre del ADN hacia el ARN (ADN→ARN), en algunos casos la información puede fluir del ARN hacia el ADN (ARN→ADN), es decir sintetizar ADN tomando como molde ARN, teniendo lugar el fenómeno de la *transcripción inversa*. H. Temin recibió el Premio Nobel en 1975 por sus descubrimientos en relación con la interacción entre los virus tumorales y el material genético en la célula, en particular por el descubrimiento de la transcripción inversa en virus ARN-ADN.

B.1. DEFINICIÓN

La transcripción consiste en la síntesis de ARN tomando como molde ADN y significa el paso de la información contenida en el ADN hacia el ARN. La transferencia de la información del ADN hacia el ARN se realiza siguiendo las reglas de complementariedad de las bases nitrogenadas y es semejante al proceso de transcripción de textos, motivo por el que ha recibido este nombre. El ARN producto de la transcripción recibe el nombre de transcrito.

En las bacterias la transcripción y la traducción tienen lugar en el citoplasma bacteriano y al mismo tiempo, son simultáneas. Sin embargo, en eucariontes la transcripción tiene lugar en el núcleo y la traducción en el citoplasma.

Mediante experimentos de pulso y caza, se suministran precursores radiactivos que marcan específicamente el ARN (uridina tritiada) a las células durante un breve período de tiempo (pulso). Una vez que las células han incorporado la uridina tritiada se transfieren a un medio con precursores

sin marcar (caza). De este forma es posible seguir el destino del ARN marcado durante el pulso, ya que la síntesis del nuevo ARN se produce con precursores sin marcar (uridina normal). Las muestras de células tomadas después de la caza, mostraban marcaje en el núcleo, indicando que ARN se sintetiza allí, sin embargo, las muestras de células tomadas después de la caza mostraban el marcaje radiactivo en el citoplasma. Por tanto, parece que el ARN se sintetiza en el núcleo y se transporta posteriormente al citoplasma.

Volkin y Astrachan (1957) demostraron que después de la infección de *E. coli* por el fago T2 aumenta la síntesis de ARN y que este ARN inducido por la infección de T2 tiene una vida media muy corta. Infectaron bacterias con el fago T2 en un medio que contenía uridina tritiada, base nitrogenada específica del ARN (pulso), y después las pasaron a un medio con uridina normal no marcada (caza). El ARN recuperado después del pulso estaba marcado, pero el obtenido después de la caza no lo estaba, lo que indicaba que el ARN tenía una vida media muy corta. Por último cuando se comparó el porcentaje de los diferentes tipos de nucleótidos del ARN sintetizado inmediatamente después de la infección por T2 y del ADN del fago, se observó que era muy parecido, sugiriendo este resultado que el ARN sintetizado después de la infección por T2 procedía del ADN del fago.

B.2. LAS ARN POLIMERASAS Y LOS DISTINTOS TIPOS DE ARN

El ARN suele tener una sola hélice o cadena de nucleótidos pudiendo formar una amplia gama estructuras tridimensionales diferentes. El ARN contiene como azúcar a la ribosa y las bases nitrogenadas mayoritarias que posee son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). Por tanto, el uracilo (U) es característico del ARN. También se han encontrado bases poco frecuentes que forman parte del ARN, como son: la pseudouridina (ψ), metilguanina (mG), dimetilguanina (m_2G), metilinosina (mI) y dihidrouridina (DHU, UH_2).

En las células existen diferentes tipos de ARN. Por un lado están los ARN funcionales, o ARN que tienen una función o actividad en la célula y que no se traducen a proteína. Dentro de esta categoría están el ARN ribosómico (ARN-r) que forma parte de los ribosomas que intervienen en la traducción, los ARN transferentes (ARN-t) cuya función es transportar a los aminoácidos durante el proceso de traducción, los ARN nucleares pequeños (ARN-np) que interactúan con proteínas formando los complejos de ribonucleoproteínas necesarios para el procesamiento de los transcritos en el núcleo y los ARN citoplásmicos pequeños (ARNcp) que intervienen en el transporte de los polipéptidos en las células eucarióticas.

Por otro lado, están los ARN informativos que son los que se van a traducir a proteínas. Estos ARN informativos son los ARN mensajeros (ARN-m). En bacterias el transcrito primario, tal y como se sintetiza ya es el ARN-m maduro que se traduce a proteínas. En eucariotes, el ARN recién transcrito se denomina ARN heterogéneo nuclear (ARN-hn) y es un pre-ARN-m que es procesado antes de convertirse en el ARN-m maduro que posteriormente se traducirá a proteína.

En bacterias, existe solamente una ARN polimerasa que es capaz de sintetizar todos los tipos de ARN, el ribosómico, el transferente y los mensajeros. La ARN polimerasa de *E. coli* está formada por varios polipéptidos, el núcleo central del enzima tiene dos cadenas de tipo α (peso molecular de 40.000), una β (peso molecular de 155.000) otra β' (peso molecular de 165.000). Además, la enzima completa u holoenzima tiene la subunidad σ o factor σ (peso molecular de 95.000) que es necesario para iniciar la transcripción. La subunidad σ una vez iniciada la transcripción se libera y el núcleo central prosigue con la elongación del ARN.

En bacterias, con mucha frecuencia, los ARN-m son poligénicos o policistronicos, de manera que un solo ARN-m contiene información para la síntesis de varios polipéptidos distintos. Habitualmente se trata de genes que comparten un sistema común que controla su expresión (operón).

Sin embargo, en eucariontes hay diferentes polimerasas encargadas de sintetizar distintos tipos de ARN.

B.2.1. ARN POLIMERASA I

La ARN polimerasa I sintetiza los precursores del ARN ribosómico (ARN-r).

Esta RNA polimerasa reside en una zona definida dentro del núcleo llamada nucleolo donde transcribe los genes que codifican para los RNA ribosomales (RNAr). Esta enzima sintetiza un único transcrito, el RNAr 45S, precursor de los RNAr 18S, 28S y 5.8S.

El promotor que reconoce la RNA polimerasa I se denomina promotor de tipo I y su estructura ha sido caracterizada en células humanas. Está formado por una secuencia bipartita que precede al punto de inicio. Una de estas secuencias constituye el núcleo del promotor que se extiende desde -45 a +20 y es suficiente para comenzar la transcripción. La eficiencia del evento de transcripción se ve incrementada por otra secuencia ubicada en 5' entre -180 y -107 conocida como UCE. Estas secuencias son idénticas en un 85 % y tienen la peculiar característica de ser ricas en G-C. La vecindad del punto de inicio (Inr) está compuesta fundamentalmente por pb A-T

B.2.2. ARN POLIMERASA II

La ARN polimerasa II produce ARN heterogéneo nuclear (ARN-hn) que tras el procesamiento da lugar a los ARN mensajeros (ARN-m) que se traducen a proteínas.

La RNA polimerasa II se encuentra en el núcleo, específicamente en el nucleoplasma, sintetizando moléculas de RNAhn (RNA heterogéneo nuclear), el precursor del RNAm, también sintetiza algunos RNAsn.

En la RNA polimerasa II de *S.cerevisiae* se han identificado tres grandes subunidades que tienen homología con las de la RNA polimerasa bacteriana. Existen otras tres subunidades remanentes que son comunes a las otras dos RNA polimerasas eucarióticas. La subunidad más grande tiene un dominio carcajillo terminal (CTD), este puede estar altamente fosforilado en los residuos de residuos de serine y treonina lo que está relacionado con la reacción de iniciación.

B.2.3. ARN POLIMERASA III

La ARN polimerasa III transcribe los precursores de los ARN transferentes (ARN-t), los ARN nucleares y citoplásmicos de pequeño tamaño y los genes para el ARN 5S que forma parte de la subunidad grande de los ribosomas. La RNA polimerasa III se encuentra en el nucleoplasma del núcleo.

Las ARN polimerasas o transcryptasas, a diferencia de lo que ocurre con las ADN polimerasas, carecen de función "*correctora de pruebas*". Esta diferencia se debe en primer lugar a que los transcritos son cortos y la probabilidad de que uno de los ARN posea una alteración es baja, y en segundo lugar a que la vida media de los ARN es corta y pronto se vuelve a sintetizar otro ARN nuevo. Por consiguiente el que exista un ARN con una alteración no es grave ya que durará poco y será remplazado pronto por otro nuevo sin la alteración. Sin embargo, un error en la replicación del ADN puede transmitirse a todas las células que deriven por división de la célula afectada.

En eucariontes los ARN-m son monogénicos o monocistronicos, de manera que un ARN-m contiene información para sintetizar un solo polipéptido.

TIPO	LOCALIZACIÓN	MOLÉCULAS POR CÉLULA	ACTIVIDAD RELATIVA	GENES TRANSCRITOS	TRANSCRITO PRIMARIO
I	Nucleolo	40 000	50-70%	rRNA 28S, 18S y 5.8S	Pre-rRNA grande
II	Nucleoplasma	40 000	20-40%	mRNA y snRNA	hnRNA
III	Nucleoplasma	20 000	3-10%	TRNA, rRNA 5S y algunos snRNA	Pre-tRNA y pre-RNA pequeño
Org	Mitocondrias y cloroplastos	?	?	rRNA, tRNA y mRNA organelares	No hay maduración

B.3 CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSCRIPCIÓN

La transcripción se caracteriza por presentar complementariedad, dirección y asimetría:

B.3.1 COMPLEMENTARIDAD

El parecido entre el ADN y el ARN sugiere que la transcripción probablemente esta basada en las reglas de complementariedad de las bases nitrogenadas al igual que la replicación del ADN. De manera que la ARN polimerasa o enzima encargada de llevar a cabo la transcripción toma como molde el ADN para sintetizar ARN y sigue las reglas de complementariedad, la A del ADN empareja con U del ARN, la G con C, la C con G y la T con A. Existen experimentos que demuestran que la proporción (A+U)/(G+C) del ARN es similar a la proporción (A+T)/(G+C) del ADN.

Otra manera de comprobar que existe complementariedad entre el ADN y el ARN es realizar experimentos de hibridación, de manera que el ADN se desnaturaliza y se mezcla con el ARN que se sintetiza en su presencia, cuando se lleva a cabo la renaturalización (mediante un enfriamiento lento), se producen híbridos ADN-ARN. Las moléculas híbridas ADN-ARN se pueden distinguir mediante centrifugación en gradiente de CsCl ya que presentan una densidad diferente a la de las dobles hélices ADN-ADN. La aparición de moléculas híbridas ADN-ARN sólo es posible si existen segmentos largos de complementarios, por tanto estos resultados indican que el transcrito es complementario del ADN parental.

B.3.1.DIRECCIÓN

La dirección en la que las ARN polimerasas sintetizan ARN es siempre 5'P→3'OH, es decir el ARN producto de la transcripción crece solamente en esta dirección. Recuerde que la dirección en la que las ADN polimerasas sintetizan ADN es también la misma 5'P→3'OH.

B.3.2. ASIMETRÍA DE LA TRANSCRIPCIÓN

La asimetría de la transcripción significa que solamente se transcribe para cada gen una de las dos hélices de ADN, la hélice que se toma como molde para producir el ADN se la denomina *hélice codificadora* o *hélice con sentido* y la otra hélice de ADN, la que no se transcribe, se la denomina *hélice estabilizadora* o *hélice sin sentido*.

Por ejemplo, Marmur y Greenspan (1963) comprobaron que en el fago SP8 que infecta a *Bacillus subtilis*, las dos hélices de su ADN se pueden separar mediante desnaturalización, enfriamiento rápido para mantenerlas separadas y posterior centrifugación en gradiente de densidad de CsCl. Por consiguiente, este virus posee una hélice ligera (L) y otra hélice pesada (H) con distinta relación de purinas/pirimidinas. Si se renaturaliza (enfriamiento lento) el ARN sintetizado después de la infección de *B. subtilis* por el virus y se hibrida por separado con el ADN de la hélice L y con el ADN de la hélice H, se puede comprobar que el ARN solamente hibrida con el ADN de la hélice H. Por tanto, en el virus SP8 todos los genes se transcriben utilizando como molde (hélice codificadora) la hélice H. La transcripción es asimétrica.

Hayashi y col. (1963) demostraron que el fago $\phi X174$ cuyo material hereditario es ADN circular de una hélice, denominada hélice (+), cuando infecta a *E. coli*, pasa por una forma replicativa de doble hélice, la nueva hélice de ADN sintetizada después de la infección se la llama hélice (-). La hélice (-) sirve de molde durante las últimas etapas de la infección para producir mediante una *replicación asimétrica* nuevas hélices (+) del ADN del virus que se introducirán en el interior de las cápsides ya formadas. A su vez, comprobaron que el ARN que se sintetiza inmediatamente después de infectar a *E. coli*, solamente hibrida con el ADN de la hélice (-). Por consiguiente, todos los genes de este virus se transcriben utilizando como molde (hélice codificadora) la hélice (-). La transcripción es asimétrica.

En otros fagos, como el bacteriofago *T4*, se ha comprobado que parte de los genes se transcriben a partir de una hélice y otro grupo de genes utiliza como codificadora a la otra cadena. Estos resultados se pueden explicar suponiendo que inicialmente todos los genes del fago se transcribían utilizando solamente una de las hélices y que posteriormente se produjo una inversión (se invierte el orden de un grupo de genes mediante dos giros perpendiculares de 180°, un giro que invierte la secuencia y otro giro perpendicular al anterior para mantener la polaridad de la hebras del ADN). Como consecuencia, después de la inversión el grupo de genes del segmento invertido utiliza como codificadora la otra hélice.

En los organismos eucariontes, para cada gen solamente se transcribe un hebra de ADN (la codificadora), de forma que genes distintos del mismo cromosoma pueden utilizar como codificadora una hélice diferente a la de otros genes.

B.4. INICIO DE LA TRANSCRIPCIÓN

B.4.1 FACTORES GENERALES

El inicio de la transcripción necesita que el factor σ esté unido al núcleo central de la ARN polimerasa. Existen unas secuencias de ADN específicas y necesarias para que la holoenzima reconozca el lugar de comienzo de la transcripción, dichas secuencias específicas se denominan secuencias promotoras. Pribnow (1975) aisló y secuenció las regiones de ADN que quedaban protegidas por la ARN polimerasa después de someterlas a digestión con ADNasa pancreática. Siguiendo este método se secuenciaron los primeros promotores de fagos como el T7 y λ , y del promotor del operón lactosa. Pribnow observó una secuencia de unos 7 pares de bases que se encontraba 10 bases antes de la primera que se transcribe y que aparecía en la mayoría de los fragmentos protegidos por la ARN polimerasa. Esta secuencia se la denominó Caja de Pribnow y es: 5' TATPiATPi 3'.

SECUENCIAS CONSENSO PROMOTORAS

BACTERIAS



EUCARIONTES



Fig. 2.15. Secuencias promotoras en bacterias y eucariontes

Cuando se analizan las secuencias de las regiones anteriores a la primera base que se transcribe aparecen dos regiones cortas que muestran un parecido o similitud bastante grande, la primera región se encuentra 10 bases antes de la primera que se transcribe (Caja de Pribnow) y la segunda se localiza 35 bases antes. El estudio de muchas regiones promotoras de diferentes genes permite determinar las secuencias que aparecen con mayor frecuencia y establecer lo que se denomina las secuencias promotoras consenso o ideales.

El factor sigma es el responsable de que la ARN polimerasa reconozca estas secuencias y se una a ellas. La holoenzima recorre el ADN hasta encontrar las regiones -10 y -35 (secuencias promotoras) y se une a ellas, posteriormente comienza a separar las dos hélices por la región -10 (rica en pares AT). Cuando la holoenzima ha reconocido y separado las dos hélices se forma lo que se denomina "complejo abierto con el promotor".

La actividad de los promotores puede modificarse por la presencia de otras secuencias estimuladoras o "enhancers" que aumentan la tasa de transcripción o por secuencias atenuadoras que disminuyen la tasa de transcripción. Estas secuencias estimuladoras y/o atenuadoras suelen estar cerca de las promotoras pero no a una distancia fija de estas y pueden ejercer su función sobre varios promotores diferentes.

En eucariontes la iniciación de la transcripción es más compleja que la de *E. coli* y depende de la presencia de Factores proteicos de transcripción (TF). La mayoría de las secuencias promotoras eucarióticas se encuentran antes (o "aguas arriba") de la primera base transcrita, aunque algunos promotores de la ARN Pol III se localizan después de la primera base transcrita ("aguas abajo"). Los TF interactúan con las ARN polimerasas para iniciar la transcripción.

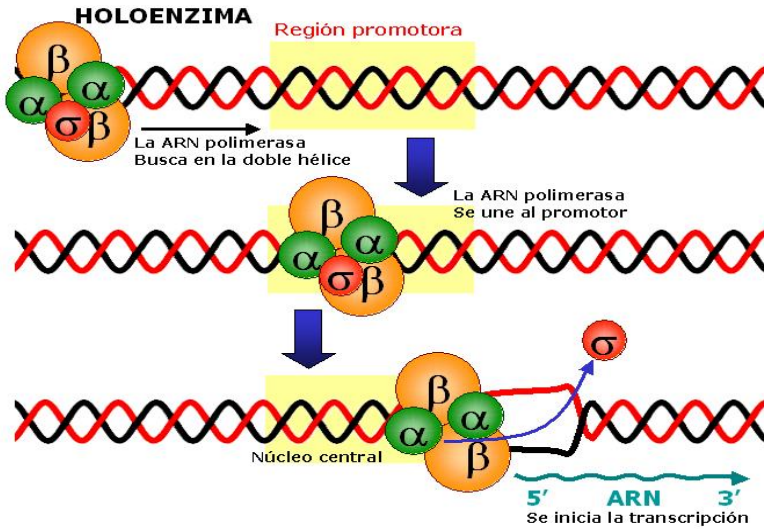


Fig. 2.16. ARN polimerasa, utilidad de la subunidad sigma

B.4.2. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

B.4.2.1. RNA POLIMERASA I

La RNA pol I requiere de dos factores auxiliares:

UBF1.- es un polipéptido que se une a una región rica en G-C tanto en el núcleo del promotor como en UCE.

SL1.- está formada por 4 proteínas entre las que se encuentra la TBP (del inglés TATA binding protein), su nombre se debe a que fue descrita en los promotores de tipo II donde esta proteína se une a una secuencia consenso denominada TATA.

La unión de UBF1 aumenta la eficiencia del evento de iniciación. UBF1 se une a UCE por su surco menor y provoca un lazo en la doble hélice que acerca ambas regiones consenso. La SL1 por sí sola no tiene especificidad por el promotor pero una vez que se une la UBF1 esta se puede unir de forma cooperativa para extender la región cubierta del DNA. Una vez que ambos factores se han unido la RNA pol se puede unir al núcleo del promotor para iniciar la transcripción. La TBP no se une a las regiones ricas en G-C por lo que probablemente la unión al DNA esté mediada por los otros componentes de la SL1. El comportamiento de SL1 se asemeja al factor sigma en la RNA pol bacteriana que como complejo proteínico no se une al DNA y sí en presencia de otros elementos. La TBP se encuentra también formando parte de otros factores requeridos por las polimerasas II y III, un hallazgo común entre estas tres enzimas en su mecanismo de iniciación es que la presencia de TBP asociada con otras proteínas actúa como un factor de posicionamiento de la RNA polimerasa para que ésta comience en el sitio adecuado.

B.4.2.2. RNA POLIMERASA II

La transcripción de los genes que codifican los RNAm requiere de una regulación mucho más compleja por lo que el número y tipo de los factores de transcripción involucrados es mucho mayor. Estos se han clasificado en tres grupos generales:

B.4.2.2.1. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

B.4.2.2.1.1. FACTORES GENERALES.

Son los requeridos para los mecanismos de inicio de la síntesis del RNA en todos los promotores. Se unen a la RNA polimerasa II para formar un complejo que rodea al punto de inicio, determinando el sitio de iniciación. Los factores generales junto con la RNA polimerasa forman el aparato básico de transcripción, los factores presentes en eucariotas son:

B.4.2.2.1.1.1. TFIID

es una proteína de aproximadamente 800 kDa. Está formada por dos componentes: la TBP y 11 TAFs (del inglés, TBP associated protein). La TBP es una proteína de aproximadamente 30 kDa y es el componente clave en el posicionamiento de la RNA polimerasa. Aquí la distancia desde el punto de inicio hasta la caja TATA es muy importante. En los promotores que carecen de caja TATA puede ser incorporada por asociación a proteínas que reconocen el DNA pero de cualquier manera que entre al complejo de iniciación tiene el propósito de interactuar con la RNA polimerasa. Esta proteína tiene la capacidad inusual de unirse al DNA por el surco menor donde lo dobla. Esto provoca una deformación en la estructura aunque no se separan las cadenas, ya que el emparejamiento de bases se mantiene. Este cambio permite que los factores de transcripción y la RNA polimerasa formen una asociación más estrecha que la que sería posible en el DNA lineal.

B.4.2.2.1.1.2. TAFs

Como su nombre lo indica, son factores asociados a TBP, constituyen subunidades diferentes y pueden reconocer una variedad de promotores, incluso algunos son específicos de tejido. Estas proteínas juegan un papel fundamental en el nexo entre el aparato basal de transcripción y los factores 5'.

La iniciación requiere que los factores de transcripción actúen en un orden definido para construir un complejo al cual se une la RNA polimerasa. El compromiso del promotor se inicia cuando se une TFIID a la caja TATA mediante TBP, el TAFII₂₃₀ controla la capacidad de unión de TBP al DNA. Este factor ocupa la superficie cóncava de unión al DNA, de hecho, el dominio N-terminal de TAFII₂₃₀ imita la superficie del surco menor en el DNA. Por tanto, para que TBP se una al DNA debe ser desplazado este factor. Este factor es desplazado por TFIIA lo que le permite a TFIID reconocer una región que se extiende hacia el extremo 5'.

B.4.2.2.1.1.3. TFIIB

Es otro factor que se une de forma adyacente a TBP en dirección 3' de la caja TATA, extendiendo los contactos a lo largo de una de las caras del DNA, proporcionando la superficie reconocida por la RNA polimerasa.

La proteína TFIIF es otro factor que está compuesto por dos subunidades, la más grande RAP74 tiene una actividad helicasa que pudiera estar implicada en el proceso de fusión de las cadenas en la iniciación, y la RAP 38 es más pequeña y tiene homología con el factor sigma bacteriano en algunas regiones que contactan con el núcleo de la RNA polimerasa lo que le permite una unión muy fuerte. TFIIF por tanto puede ser el medio de unión de la RNA polimerasa al complejo de transcripción.

B.4.2.2.1.1.4. TFIIE y TFIIF

Dos proteínas que, además se requieren para el aclaramiento del promotor permitiendo que la polimerasa comience su movimiento a lo largo del DNA. Una vez que se une TFIIE se pueden unir TFIIF. Esta última proteína tiene varias actividades ATPasa, helicasa y quinasa la cual puede fosforilar el tallo CTD. La fosforilación del tallo CTD está implicado en varios procesos que van a tener lugar entre los que se encuentra la coordinación de la transcripción con el procesamiento del RNA, también está implicado en la reparación del daño del DNA y tiene un papel en el abandono de los factores del promotor. TFIIF excepcionalmente continúa unido a la polimerasa y pudiera jugar algún papel en la elongación.

B.4.2.2.1.1.5. MECANISMO DE INICIACIÓN EN LA TRANSCRIPCIÓN CON FACTORES GENERALES

La unión de la RNA polimerasa genera un complejo cerrado que es convertido luego en un complejo abierto. Para que comience el movimiento de la enzima se requiere además de un desplegamiento adicional de las cadenas, en este paso pudieran estar implicadas TFIIE y la actividad helicasa de TFIIF.

La caja TATA alinea a la RNA polimerasa a través de TFIID y otros factores de forma que se inicie en el punto correcto, esto explica por qué la localización de esta secuencia es fija con respecto al punto de inicio. La unión de TBP a TATA es el hallazgo predominante en el reconocimiento del promotor, también intervienen dos TAFs (TAFII₂₅₀ y TAFII₁₅₀) que contactan con el DNA en la vecindad del punto de inicio e influyen en la eficiencia de la iniciación.

En los promotores TATA menos se requieren los mismos factores generales de transcripción incluyendo TFIID. Aquí el Inr proporciona el elemento de posicionamiento y TFIID se une a través de uno o más TAFs que reconocen el Inr de forma directa.

Aunque *in vitro* solo se requieren de los factores generales que se ensamblan en el núcleo del promotor (secuencia TATA e Inr), *in vivo* se necesitan otros factores que reconocen elementos en dirección 5' para que tenga lugar la transcripción. Estos factores son los llamados factores 5' e interactúan con el aparato basal en diferentes estadios durante su ensamblaje.

B.4.2.2.1.2. FACTORES 5' O CORRIENTE ARRIBA

Son proteínas de unión al DNA que reconocen elementos cortos específicos situados en dirección 5' del punto de inicio. La actividad de estos factores no está regulada, son ubicuos y actúan sobre cualquier promotor que contenga el sitio de unión apropiado en el DNA. Aumentan la eficiencia de la iniciación y se requieren para que un promotor funcione a un nivel adecuado. El grupo preciso de factores requerido para una expresión completa es característico de cada promotor en particular.

El octámero (Oct) es otra secuencia que puede ser reconocida por más de un factor. El factor ubicuo Oct-1 se une al octámero para activar los genes de la H2B (y presumiblemente otros también), Oct-1 es el único factor que se une al octámero en tejidos no linfoides. En los de origen linfóide un factor diferente, Oct-2 se une al octámero para activar los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas, así, Oct-2 es un activador específico de tejido mientras que Oct-1 es ubicuo. ¿Por qué el uso de un mismo octámero por dos factores no tiene el mismo efecto sobre la transcripción? Puede ser que Oct-2 es bastante más necesario para la interacción con otras proteínas que se unen al

promotor. Al parecer no basta que se encuentre un factor determinado para predecir si un gen se transcribirá o no; el contexto en que se encuentren es otro elemento a tener en cuenta.

Las secuencias que se encuentran más alejadas hacia el extremo 5' (las cajas GC, CAAT y el octámero) son reconocidas por los factores 5' para aumentar la eficiencia del evento de iniciación.

La caja GC es reconocida por el factor SP1. La caja GC más cercana suele estar entre 40 y 70 pb en dirección 5' del punto de inicio, pero el contexto es diferente en cada promotor.

El modo más común de uso de los elementos de un promotor es que una secuencia sea reconocida por un determinado factor (o por una familia de factores), no obstante algunos elementos pueden ser reconocidos por más de un factor.

La caja CAAT puede ser reconocida en promotores diferentes por factores diferentes. Entre estos se encuentran los de la familia CTF, CP1 y CP2 y con los factores C/EBP y ACF. Esta secuencia puede actuar como una diana para la regulación. En el promotor de la histona H2B es reconocida solo durante la espermatogénesis en el erizo de mar. Aunque los factores que reconocen esta secuencia se encuentran tanto en la espermatogénesis como en el período embrionario, solo se unen a la secuencia en la espermatogénesis. Durante la embriogénesis existe una proteína (CDP, proteína de desplazamiento del CAAT) que se une a la secuencia e impide la unión del factor correspondiente.

Existen también factores de transcripción llamados coactivadores cuya especificidad está dada por la capacidad de unirse a otras proteínas en lugar de al DNA directamente. Los factores 5' pueden requerir de coactivadores específicos.

B.4.2.2.1.2.1. INTERACCIÓN ENTRE LOS FACTORES 5' Y LOS DEL APARATO BASAL

Este contacto puede ser a través de cualquiera de los factores generales TFIIB, TFIIA o TFIID y el principal efecto de los factores 5' es influir en el ensamblaje del aparato basal. TFIID puede ser la diana más habitual para los factores 5' al contactar con uno o más TAFs los cuales tienen como papel principal proveer la conexión entre el aparato basal y los factores 5'. Esta interacción puede estimular la unión de TFIID a la caja TATA o bien favorece la unión de otros factores alrededor del complejo TFIID-TATA. En cualquier caso la interacción estabiliza el complejo de transcripción basal lo que acelera el proceso de iniciación y por tanto aumenta la utilización del promotor.

B.4.2.2.1.3. FACTORES INDUCIBLES

Funcionan de la misma manera general de los otros pero a diferencia de estos, tienen un papel regulador. Se sintetizan o activan en momentos específicos y son por tanto los que controlan la transcripción en tiempo y espacio. Las secuencias a las que estos factores se unen se conocen como elementos respuestas.

Un promotor que contenga elementos solo reconocibles por los dos primeros grupos de factores pueden ser transcritos en cualquier tipo celular y son los responsables de la lectura de genes que se expresan constitutivamente.

B.4.2.2.2. PROMOTOR DE TIPO II

Aunque existe mucha diversidad entre los promotores reconocidos por la RNA polimerasa II se pueden definir tres elementos comunes:

1.- Secuencias reconocidas por los factores generales y que determinan el punto de inicio de la transcripción: Inr y la caja TATA. Esta zona del promotor se denomina promotor basal o mínimo.

2.- Secuencias reconocidas por los factores corriente arriba: caja CAAT, caja GC y el octámero. Su función es aumentar la eficiencia del evento de iniciación. El número y posición de estos elementos es variable entre los promotores.

3.- Los enhancers (potenciadores). Estos elementos aunque no forman parte del promotor propiamente dicho regulan la función del mismo y son reconocidos también por los factores corriente

arriba. Pueden estar muy distantes del promotor, tener varias ubicaciones con respecto al mismo, incluso pueden estar dentro de la unidad de transcripción.

La forma más simple de un promotor de tipo II es aquel que contiene la región conocida como iniciador (Inr) lo que se conoce como promotor genérico. Esta secuencia se encuentra entre -3 y +5. No existe una gran homología de secuencia pero hay una tendencia de que la primera base sea A flanqueada por pirimidinas, Pi2CAPi5.

La secuencia consenso denominada caja TATA debido a su composición de ocho pb A-T, se encuentra en la mayoría de los promotores y se localiza a 25 bp hacia el extremo 5' del punto de inicio. Este es el único elemento que se localiza en una dirección

relativamente fija con respecto al punto de inicio. La minoría de los promotores que carecen de caja TATA son llamados TATA menos. Cuando una caja TATA muta la iniciación no se evita pero se afecta la posición habitual del punto de inicio; por tanto el papel de esta secuencia radica en el posicionamiento de la RNA polimerasa II.

Si bien la transcripción puede iniciarse una vez que la RNA polimerasa II se ha ensamblado en la zona que rodea el punto de inicio, esta ocurre a una tasa muy baja. Los factores corriente arriba conjuntamente con los elementos que reconocen, a pesar de ser dispensables en el comienzo de la transcripción, son necesarios para la síntesis del número de moléculas de RNAm requeridas por la célula.

CARACTERÍSTICAS DEL PROMOTOR TIPO II

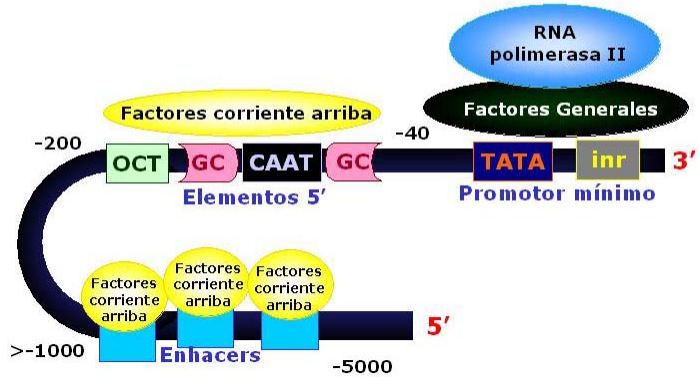


Fig. 2.17. Elementos comunes al promotor para RNA polimerasa II

B.4.2.3. RNA POLIMERASA III

La RNA polimerasa III se encuentra en el nucleoplasma del núcleo y es la encargada de la síntesis de los RNA de transferencia (RNAt), el RNAr 5S y otros pequeños RNA (RNAsn, del inglés small nuclear).

Esta polimerasa reconoce dos tipos de promotores

Promotores internos

Son promotores que se sitúan en dirección 3' del punto de inicio. Estos promotores se encuentran en los genes que codifican para el RNA 5S y para los RNA de transferencia, y en cada caso son diferentes (promotores internos de tipo 1 y promotores internos de tipo 2)

Promotores 5'

Son los promotores clásicos que se sitúan en dirección 5' del punto de inicio. Se encuentran en los genes que codifican para los RNAsn.

B.4.2.3.1. PROMOTORES INTERNOS

B.4.2.3.1.1. PROMOTOR INTERNO TIPO I

Contiene una secuencia llamada *caja A* que se encuentra más cercana al punto de inicio y una secuencia *caja C* separada de una secuencia variable. Se encuentra en los genes que codifican para RNAr 5S.

B.4.2.3.1.2. PROMOTOR INTERNO TIPO II

Contiene una secuencia *caja A* separada de una *caja B*, la distancia entre las secuencias puede variar mucho pero por lo general no pueden estar muy juntas ya que se anula la función del promotor. Se localizan en los genes de los RNAt.

B.4.2.3.1.3 FACTORES TRANSCRIPCIONALES PARA PROMOTORES INTERNOS

En estos tipos de promotores participan tres tipos de factores:

TFIIA: proteína con motivos de dedos de cinc.

TFIIB: complejo formado por tres proteína, una TBP y dos proteínas más.

TFIIC: es un gran complejo proteínico de mas de 500 kDa.

En los promotores de tipo 2 TFIIC reconoce *caja B* pero se une a una zona más extensa que incluye *caja A*, esta unión permite que TFIIB se una en una secuencia alrededor del punto de inicio. En los promotores de tipo 1 se requiere de TFIIA (que reconoce las secuencias *caja A* y *caja C*) para la unión de TFIIC el cual posiciona a TFIIB en una secuencia cercana al punto de inicio. Estudios *in vitro* han mostrado que mediante la eliminación de los factores TFIIA y TFIIC por altas concentraciones de sales la iniciación de la transcripción puede tener lugar. Por tanto, TFIIA y TFIIC actúan como factores de ensamblaje cuyo función es asistir la unión de TFIIB el cual es realmente requerido por la RNA polimerasa para iniciar la transcripción. Esta secuencia de eventos explica como aunque las secuencias del promotor están ubicadas en posición 3' la RNA polimerasa puede situarse en el punto de inicio que se encuentra en dirección 5'.

B.4.2.3.2. PROMOTORES INTERNOS

En este promotor existen tres secuencias en dirección 5' del punto de inicio (estos elementos también se encuentra en los promotores reconocidos por la RNA polimerasa II). Estos elementos funcionan de manera similar en ambos los promotores reconocidos por ambas polimerasas.

Estas secuencias son:

El elemento TATA es una secuencia que se encuentra precediendo el punto de inicio, y parece ser el elemento que confiere especificidad por el tipo de polimerasa. El reconocimiento de esta secuencia permite el inicio de la transcripción, aunque la eficiencia de este evento puede estar aumentada por la presencia de otros dos elementos que se encuentran más hacia la región 5'. Estos elementos son las secuencias PSE (del ingles proximal secquence element) y OCT (elemento de 8 pb).

Los factores que se unen a estos elementos interactúan de forma cooperativa.

El factor que reconoce la *caja TATA* incluye a la proteína TBP, que es la subunidad realmente encargada en reconocer la secuencia de DNA, el TBP se asocia con otras proteínas algunas de las cuales son específicas para los promotores de tipo III y esto puede explicar porqué la RNA polimerasa III es reclutada específicamente por estos promotores. Al igual que en la RNA polimerasa I TBP tiene una función crucial en el posicionamiento de la RNA polimerasa III en el sitio adecuado para el comienzo de la transcripción.

Podemos ver que independientemente de la localización de las secuencias del promotor el o los factores se unen de manera tal que permiten el posicionamiento de la RNA polimerasa en el sitio adecuado para comenzar el proceso de transcripción en el punto de inicio.

B.5. ELONGACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

La elongación de la transcripción no necesita del factor σ , una vez iniciada la transcripción el factor sigma se suelta y el núcleo central de la ARN polimerasa comienza a sinterizar el ARN en la

dirección 5' P → 3'OH a partir de ribonucleósidos trifosfato libres que sirven de sustrato al enzima. Parece ser que se van produciendo desenrollamientos parciales del ADN de la región que se está transcribiendo y que la velocidad de transcripción en *E. coli* a 37° C es de 2500 ribonucleótidos por minuto (aproximadamente 42 ribonucleótidos por segundo).

B.6. TERMINACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

La terminación de la transcripción en *E. coli* puede tener lugar por dos mecanismos distintos:

Existencia de unas secuencias terminadoras de unos 40 pares de bases que contienen una región rica en pares GC seguida por una serie de 6 o más adeninas (A). Cuando esta región del ADN se transcribe da lugar en el ARN a una secuencia rica en pares GC seguida de 6 o más uracilos (U), la región rica en pares GC forma una estructura en forma de horquilla (por autoapareamiento). Este lazo en horquilla seguido de uracilos actúa como señal para la separación de la ARN polimerasa del ADN y terminación de la transcripción.

Terminación dependiente de la actuación del factor proteico rho (ρ) que es un hexámero formado por 6 subunidades. Los ARN que presentan señales de terminación dependientes de rho (ρ) no suelen presentar el lazo en horquilla seguido de uracilos. Para que se produzca la terminación de la transcripción, el factor rho (ρ) reconocería una secuencia específica del ARN denominada sitio *rut* y se uniría a ella para posteriormente tirar del ARN y soltarlo de la ARN polimerasa. Las secuencias *rut* suelen estar un poco antes (aguas arriba) del lugar en el que la ARN polimerasa termina la transcripción.

En eucariontes la terminación de la transcripción es más compleja. parece que está relacionado con la secuencia TTATTT. Ahora interviene un poli-A polimerasa que añade una cola de poli-A al pre-ARN_m (ARN_{hn}) Y, posteriormente se produce en el núcleo la maduración con la aparición de la enzima RNPPn, que elimina los nuevos intrones formados.

C. MODIFICACIONES POST-TRANSCRIPCIONALES

Los RNA eucariotas son sintetizados en forma de precursores los cuales deben sufrir posteriores transformaciones para cumplir funciones determinadas. El RNAm procariota no es modificado postranscripcionalmente ya que su secuencia representa la misma que va a ser traducida. Los RNAr y los RNAt sufren transformaciones sencillas relacionadas con los cortes que permiten su liberación del precursor donde están incluidos, y con la modificación de bases sitio específica. Los precursores que darán lugar a los RNAm, RNAt y RNAr eucarióticos deben sufrir modificaciones mucho más complejas, no solo para ser funcionales sino también para su posterior salida del núcleo, donde son sintetizados. Cada tipo de RNA sufre modificaciones específicas y por tanto son llevadas a cabo por baterías enzimáticas diferentes.

C.1. MODIFICACIONES DEL RNA_{hn}

Estudios *in vitro* del RNAm han revelado que sus extremos no coinciden con los del RNA_{hn} correspondiente. El extremo 5' está modificado por una estructura llamada caperuza mientras que el extremo 3' se encuentra poliadenilado.

C.1.1. MODIFICACIONES EN EXTREMO 5'. FORMACIÓN DE LA CAPERUZA.

Cuando el RNAm se trata *in vitro* con enzimas que deben degradarlo hasta nucleótidos individuales no se obtiene el esperado nucleósido trifosfato correspondiente al extremo 5' del transcrito primario. En su lugar se encuentran dos nucleótidos conectados por una unión 5'--5' que contienen además grupos metilos. Con la adición de un nuevo residuo de G al extremo 5' del

transcripto primario de manera invertida con respecto a los demás nucleótidos, se genera una estructura que simula una tapa o caperuza, y de ahí su nombre, la cual es sustrato para diferentes fenómenos de metilación.

La adición del nuevo residuo de G al extremo 5' terminal está catalizada por la enzima nuclear guanidil-transferasa. La reacción ocurre tan inmediatamente después que se haya iniciado la transcripción que solo se pueden detectar cantidades vestigiales del extremo trifosfato original.

La reacción global se puede representar como la condensación entre el GTP y el extremo trifosfato 5':



Existen diferentes tipos de caperuza según el número de metilaciones que tienen lugar en la estructura:

Cap: se encuentra metilada la posición 7 de la guanina terminal. Tiene lugar en todos los eucariotas. En eucariotas unicelulares este es el único evento de metilación sobre la estructura. La enzima responsable del proceso se llama guanina-7- metil transferasa.

Cap1: la estructura cap puede continuarse metilando en la posición 2'O del segundo nucleótido (que anteriormente era el primero). Esta estructura se encuentra en todos los eucariotas a excepción de los unicelulares. La reacción es catalizada por la 2'O metil transferasa.

En una pequeña minoría de los eucariotas superiores sobre cap1 puede añadirse otro metilo sobre la segunda base en caso de que esta sea una A. La reacción comprende la adición de un nuevo grupo metilo al N6 de la A por una enzima cuyo sustrato es una adenosina que ya ha sido metilada en la posición 2'O.

Cap 2: esta estructura se forma por la adición de un nuevo metilo a la estructura cap1. Este grupo metilo es añadido a la posición 2'O del tercer nucleótido. Se encuentra solo en algunas especies, por lo general representa menos de un 10- 15 % de la población total de caperuzas.

En una población de RNAm eucarióticos cada una de las moléculas tiene su caperuza. Las proporciones de las diferentes variedades de caperuzas son características de un organismo en particular y se desconoce si la estructura de un RNAm es invariable o puede tener más de una variedad de caperuza.

Además de la metilación de la caperuza, pueden tener lugar otros eventos de metilación interna en el RNAm de eucariotas superiores aunque a una baja frecuencia. Se genera 1 residuo de N⁶ metiladenina por cada mil bases. En un RNAm típico de un eucariota superior existen 1-2 metil adeninas. Esta metilación no es obligatoria ya que se han encontrado algunos que carecen de tales modificaciones.

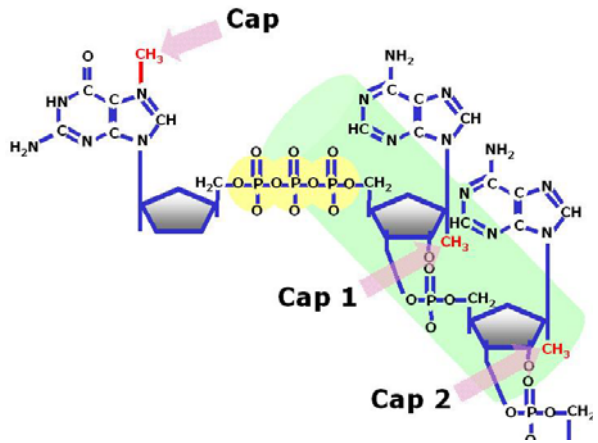


Fig. 2.18. Diferentes tipos de caperuza

C.1.2. MODIFICACIONES EN EXTREMO 3' LA COLA DE POLI A

En el extremo 3' de los RNAm maduros se encuentran unos 200 residuos de A los cuales no están codificados por el DNA correspondiente sino que se añaden luego de haber culminado la síntesis del RNA. A esta estructura se le conoce como cola de poli A y se obtiene por la adición de nucleótidos de A al extremo 3' OH libre del RNAm por la enzima nuclear polia A- polimerasa.

La cola de poli A tanto del RNAm como del nuclear se asocia con una proteína llamada proteína ligadora de polia A (PABP de las siglas en inglés Poli A Binding Protein). Por cada 10-20 bases de A se encuentra un monómero de 70 kDa de PABP de manera que la cola de poli A se encuentra asociada a una gran masa proteica.

C.1.2.1 MECANISMO PARA LA ADICIÓN DE LA COLA DE POLI A

La formación del extremo 3' poli A requiere de un corte en la cadena de RNA y la posterior adición de los residuos de A por lo que se requieren enzimas con actividad endonucleasa y polimerasa.

Deleciones o mutaciones provocadas en secuencias específicas hacia el extremo 3' terminal impiden la generación del extremo 3' poliadenilado, por lo tanto existe una señal necesaria tanto para el corte como para la adición de A. Esta señal es una secuencia muy conservada AAUAAA que se encuentra corriente arriba del punto de poliadenilación unas 11- 30 nucleótidos en eucariotas superiores.

C.1.2.1.1. PROTEÍNAS Y ENZIMAS INVOLUCRADAS

Endonucleasa (formada por CFI y CFII): enzima nuclear que interviene en la ruptura de la cadena de RNA.

Poli A polimerasa (PAP): enzima nuclear con actividad polimerasa encargada de la síntesis de la cola de poli A.

Componente específico (CPSF): formado por cuatro subunidades, reconoce la secuencia consenso. Esta proteína interviene tanto en el corte como en la poliadenilación.

Factor estimulador CstF: se une a secuencias ricas en G-U corriente abajo del punto de corte.

Las cuatro subunidades de CPSF se unen conjuntamente de forma específica a la secuencia consenso. Esta unión es más fuerte solo cuando está presente CstF unida a la región G-U. Las reacciones de corte y poliadenilación son llevadas a cabo por el complejo endonucleasa- PAP de manera acoplada por lo que CPSF se necesita tanto para el corte como para la adición de la cola. En la reacción de corte CFI y CFII conjuntamente con la CPSF son necesarios y suficientes. En cambio la PAP tiene una actividad inespecífica, cuando se combina con el resto de los componentes se hace específica al RNA con secuencia AAUAAA.

La reacción de poliadenilación tiene lugar en dos etapas:

1- Una vez que ha tenido lugar el corte se añade un oligo corto (10 residuos de A) al extremo 3'. Esta reacción es totalmente dependiente de la secuencia AAUAAA y la polimerasa actúa bajo la dirección de CPSF.

2- La cola es extendida hasta unos 200 residuos. Esta reacción necesita de otro factor estimulador que reconoce la cola recién sintetizada de oligoadeninas y dirige a la PoliA polimerasa.

La PABP se une de forma estequiométrica, un monómero cada 10-20 bases. La procesatividad de la Poli A polimerasa aumenta en presencia de PABP y de CPSF. La longitud de la cola de poliA está controlada por la PABP que limita de alguna manera la acción de PAP, probablemente por la acumulación de una masa crítica de PABP unida a la cadena de poliA.

Aunque la mayoría de los RNAm presentan cola de poli A, se pueden encontrar moléculas de RNAm que carecen de esta modificación como los RNAm que codifican para proteínas histonas. El extremo 3' de estas moléculas se generan por un corte que depende de la estructura secundaria que adquieran las mismas. Estos RNA presentan hacia el extremo 3' una horquilla donde se distingue un tallo y un asa.

En oocito de *Xenopus* se han identificado tres componentes que participan en la generación del extremo 3' de la histona H3: un factor termolábil (función desconocida), un factor que se une a la horquilla justo corriente arriba del punto de corte y una ribonucleoproteína snRNA U7 cuyo extremo es complementario a una secuencia que se encuentra corriente abajo del punto de corte. El procesamiento de estas moléculas se inhibe al introducirse mutaciones que afectan el apareamiento entre la secuencia consenso y el snRNA U7 y el punto de corte es fijo con respecto al sitio donde se une U7 por lo que probablemente este snRNA participe en el evento de separación.

C.1.2.1.1. FUNCION DE LA COLA POLI-A

En algunas situaciones la cola de PoliA le confiere estabilidad al RNAm. La eliminación de la cola de poliA precede a la degradación de algunos RNAm aunque no ha sido establecida una relación universal poliA-estabilidad.

La cola de PoliA también está relacionada con el proceso de traducción. Estudios *in vitro* han revelado que tanto la eliminación de la cola de poliA como la eliminación de PABP inhiben la traducción de los RNAm. En algunos casos los RNAm se almacenan no poliadenilados y se agrega la cola de poliA solo cuando es necesaria su traducción. Se ha encontrado también que cuando los RNAm se desadenilan la tasa de traducción también se reduce.

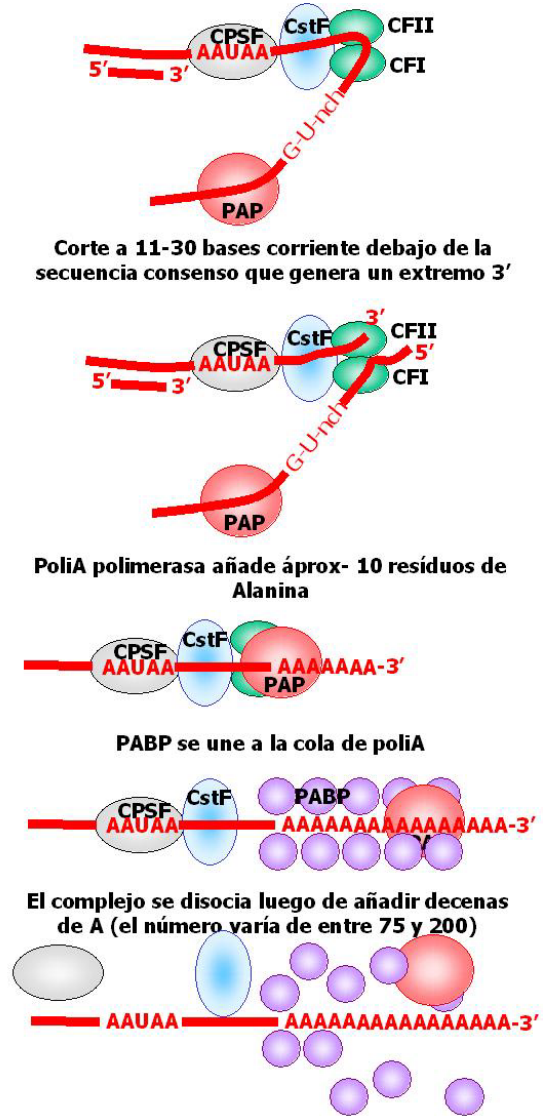


Fig. 2.19. Adición de la cola de poliadenina

RNA, y los precursores individuales no confieren la información específica (tal como una estructura secundaria) que se necesita para el splicing.

2) El aparato de splicing no es específico de tejido; un RNA generalmente puede ser modificado adecuadamente por cualquier célula, se haya o no sintetizado en esa célula.

He aquí una paradoja. Probablemente todos los sitios 5' y 3' de splicing le parecen iguales al aparato de splicing. En principio cualquier sitio 5' puede reaccionar con cualquier sitio 3' de splicing. Pero en las circunstancias normales el splicing ocurre solamente entre los sitios 5' y 3' del mismo intrón. ¿Cuáles reglas aseguran que el reconocimiento de los sitios de splicing esté restringido de manera que solamente los sitios 5' y 3' del mismo intrón sufran splicing? ¿Se eliminan los intrones de un RNA específico en un orden específico? Utilizando Northern blotting se pueden identificar los RNAs nucleares que representan a los intermediarios de los cuales se han eliminado algunos intrones. En un blot de los precursores del mRNA ovomucoide hay una serie de bandas discretas que sugieren que el splicing ocurre a través de vías definidas. (Si los siete intrones de dicho mRNA fueran eliminados en un orden completamente aleatorio, habría más de 300 precursores con diferentes combinaciones de intrones, y no veríamos bandas discretas).

Parece que no hay una vía obligatoria, ya que se pueden encontrar intermediarios en los cuales se han eliminado diferentes combinaciones de intrones. Sin embargo, hay evidencias que indican una vía o vías preferenciales.

Se puede concluir de forma general que la conformación del RNA influye sobre la accesibilidad de los sitios de splicing. A medida que se eliminan intrones específicos, la conformación cambia, y nuevos pares de sitios de splicing se vuelven disponibles. Pero la facilidad que tiene el precursor de eliminar sus intrones en más de un orden sugiere que en cada etapa estarán disponibles conformaciones alternas. Lo que sí está claro es que la reacción no procede secuencialmente a lo largo del precursor. Pero la forma en que se reconocen correctamente los pares de sitios de splicing aún está por dilucidarse.

C.1.3.2. MECANISMO GENERAL

El mecanismo de splicing tiene lugar en el núcleo celular y no está vinculado al proceso de transcripción, es independiente de la modificación que posea el RNA, o sea, puede producirse en RNA que carezcan de caperuza o cola de poliA.

En una primera fase se produce un corte en el punto de splicing 5' obteniéndose un exón izq. (5') + intrón-exón derecho (3'). El exón 5' queda en una conformación lineal mientras que el intrón-exón 3' forman un lazo por la unión del extremo 5' del intrón a una posición 2' de una base en el interior del intrón. Esta base es una A dentro de una secuencia consenso conocida como sitio de ramificación. Esta secuencia se ubica 18-40 bases corriente arriba del punto de splicing 3'. En levadura esta secuencia es UACUAAC, en mamíferos Py₈₀ N Py₈₀ Py₈₇ Pu₇₅ A Py₉₅. Este sitio de ramificación permite identificar el punto de splicing 3' más próximo como diana para la conexión con el sitio de splicing 5'. La unión que forma el lazo va desde la posición 5' de la G del extremo 5' del intrón al 2' de la A del sitio de ramificación. En la segunda fase tiene lugar un corte en el punto de splicing 3' que libera al intrón en forma de lazo y se unen exón 3' y exón 5'. El intrón posteriormente es linealizado y rápidamente degradado.

C.1.3.2.1. PROTEÍNAS INVOLUCRADAS (SPLICEOSOMA)

Los sitios 3' y 5' y la secuencia ramificadora son reconocidos por un grupo de ribonucleoproteínas nucleares (snRNP) que unidas a otras proteínas forman un complejo denominado spliceosoma.

El spliceosoma es un cuerpo de gran tamaño equivalente a una unidad ribosómica; aislado consta de una partícula ribonucleoproteica de 50-60S. Su formación puede ocurrir en varias fases según se organizan los snRNPs a través de varios complejos pre-splicing y depende de las interacciones RNA-RNA, RNA-proteína y proteína-proteína. Los snRNP, en aras de simplificar, se

denominan partículas U debido a la abundancia de uracilo en el ácido nucleico. Cada snRNP contiene un único snRNA y varias proteínas (menos de 20). Los snRNP que participan en el proceso de splicing son U1, U2, U5, U4 y U6; cada uno contiene un único snRNA y varias proteínas y se nombran según el snRNA presente.

Algunas de las proteínas de los snRNP pueden participar directamente en la actividad de empalme mientras otras pueden utilizarse en funciones estructurales, también pueden tener función de ensamblaje o mediar en las interacciones entre partículas snRNP. En el spliceosoma, además de los snRNP, se incluyen otras proteínas que se describen como factores de splicing.

El reconocimiento de la secuencia consenso depende tanto de los RNAs como de las proteínas. Algunos snRNA pueden contener secuencias complementarias bien a las secuencias consenso o a algún otro snRNA. El apareamiento de bases entre un snRNA y el pre-RNA_m o entre snRNAs tiene una importante función en el proceso de splicing.

Proteínas SR: comprenden un grupo de proteínas que funcionan como reguladores y factores de splicing. Se conocen bien unos seis miembros pero existen muchos otros. Su nombre se debe a la presencia de una zona rica en Ser-Arg de longitud variable. Aunque se unen al RNA con una baja especificidad constituyen un componente esencial del spliceosoma.

Proteínas PRP. Se ha realizado un extenso trabajo de análisis mutacional con el fin de identificar los componentes del spliceosoma (tanto RNA como proteínas). Una serie de loci identifican genes que potencialmente codifican proteínas que participan en la reacción de splicing y se conocen como PRP (procesamiento del pre-RNA maduro). Algunas de las proteínas PRP forman parte de los snRNP pero otras participan como factores independientes. Por ejemplo, la PRP 16 es una helicasa que hidroliza ATP y se asocia transitoriamente al spliceosoma para participar en el segundo paso catalítico. PRP 22 es otra helicasa ATP dependiente necesaria para liberar el RNA maduro del spliceosoma. La hidrólisis de ATP pudiera ser requerida en los cambios conformacionales durante el splicing nuclear; la formación de uniones per se no requieren un aporte de energía adicional ya que el número de enlaces fosfodiéster se conserva.

Proteínas hnRNP: Las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNP) deben su nombre a su asociación con el pre-RNA_m. Estas constituyen un subgrupo de factores que intervienen en la maduración del pre-RNA_m y entre sus funciones está la regulación del mecanismo de splicing.

C.1.3.2.2. FASES DEL SPLICING

U1 es el encargado del reconocimiento del sitio de splicing 5'. El snRNA de esta ribonucleoproteína contiene un fragmento que es complementario con este sitio.

1.- Formación del complejo E (pre-splicing precoz)

La ribonucleoproteína U1 reconoce el punto de splicing 5' mediante un apareamiento de bases. Este reclutamiento incluye una interacción entre una de sus proteínas (U1-70 k) y un factor de splicing general ASF/SF2 (reguladores y factores de splicing, SR). El factor de splicing U2AF se une a un tracto de pirimidinas corriente debajo del punto de ramificación lo cual es necesario para que se junten los dos extremos del intrón en el complejo.

2.- Formación del complejo A (complejo de pre splicing)

U2 se une al punto de ramificación una vez que ha tenido lugar la formación del complejo E; esto lo realiza a través de su snRNA que posee una secuencia complementaria al punto de ramificación.

3.- Formación del complejo B1

Se forma por la adición de U4, U5, y U6 (en este punto U4 y U6 se encuentran apareados) A este complejo se considera spliceosoma ya que contiene los elementos necesarios para la reacción de splicing.

4.- Formación del complejo B2

El complejo B1 se transforma en B2 cuando sale U1. La salida de U1 permite la yuxtaposición de U6 sobre el punto de splicing 5'. En este punto U5, que antes se encontraba próximo

a la secuencia del exón del punto de splicing 5', cambia su posición a la vecindad de las secuencias del intrón.

5.- Formación del complejo C1

La liberación de U4 del complejo mediante la hidrólisis de ATP permite la asociación de parte del snRNA de U6 al snRNA de U2, la parte restante forma una horquilla intramolecular. La interacción entre U4 y U6 es mutuamente excluyente con la de U2-U6 por lo que U4 controla de alguna manera la capacidad del spliceosoma para trabajar. La estructura formada por U2/U6 recuerda el centro activo de la requerida para el procesamiento de los intrones del grupo II (más adelante) por lo que esta interacción pudiera catalizar la primera transesterificación formándose el lazo. La formación de este lazo es el responsable de determinación del uso del punto de splicing 3' dado que la secuencia consenso 3' más próxima al lado 3' del lazo constituye el objetivo para la segunda esterificación. La unión de U5 al punto de splicing 3' es requerida para la segunda transesterificación.

6.- Formación del complejo C2:

Aquí tiene el lugar la segunda transesterificación mediante la unión de U5 al punto de splicing 3', Se libera el punto 3' y se unen los exones. Posteriormente el lazo del intrón queda linealizado.

Algunos sitios 3' son débiles, es decir, no se unen de forma efectiva U2AF y U2. En este caso se necesitan secuencias adicionales para la unión de las proteínas SR que ayudan a U2AF a unirse al punto de ramificación. Estas secuencias se nombran potenciadores de splicing y encuentran con mayor frecuencia en el exón corriente abajo del punto de splicing 3'. Cuando los intrones son muy largos y existen puntos de splicing 3' débiles existe una vía alternativa de formar el spliceosoma.

El sitio de splicing 5' es reconocido de la forma habitual, sin embargo, el sitio de splicing 3' es reconocido como una parte de un complejo que se forma a través del siguiente exón donde U1 se encuentra unido al sitio de splicing 5' correspondiente. Este U1 está conectado por proteínas SR a U2AF en el punto de ramificación que se encuentra en el intrón a eliminar. Cuando se une U2 para generar el complejo A se produce una redistribución en la que el punto de splicing 5' correcto (el de más a la izquierda) desplaza al punto de unión 5' situado corriente abajo en el complejo.

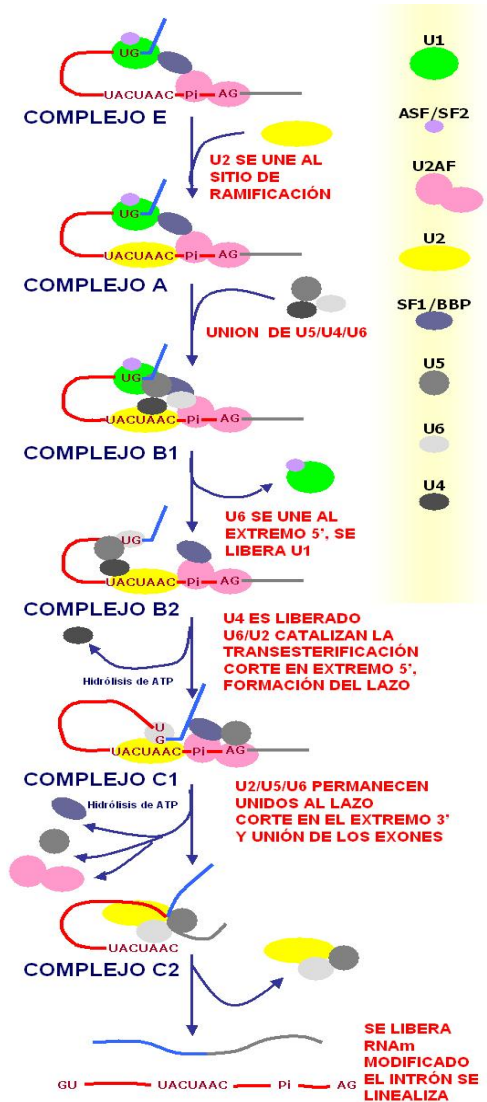


Fig. 2.21. Fases en el Splicing

Cualquiera sea la vía a seguir para el proceso de splicing, el mecanismo sigue un conjunto de interacciones de los componentes del spliceosoma entre ellos y con el pre RNA. Estas interacciones basadas en el apareamiento de bases permiten cambios en la estructura que pueden colocar en posición a diferentes grupos que reaccionan e incluso crear centros catalíticos.

Además de los intrones GT...AG existen otra clase de intrones menos importantes: AT...AC. Estos intrones se encuentran en la naturaleza en una frecuencia de 1/10000. El primero de estos intrones necesitaba un aparato de splicing que contaba de U11 y U12 (relacionados con U1 y U2 respectivamente), un U5 variante y los snRNA U4atac y U6atac. La reacción de splicing es esencialmente parecida a la de los intrones GT..AG y los snRNA tienen funciones análogas. Existen intrones AT..AC que son empalmados por spliceosoma de tipo U2 mientras que el spliceosoma U12 puede empalmar intrones GT..AG. Ambos intrones pueden coexistir en diversos genomas e incluso pueden estar dentro de un mismo gen donde los intrones AT..AC están flanqueados por intrones GT..AG. La filogenia de estos intrones sugieren que los intrones AT..AC pudieron haber sido más comunes en otros tiempos, pero que tienden a convertirse en GT..AG y a depender de un spliceosoma tipo U2 en el curso de la evolución.

Existe otro grupo de proteínas que participan en el procesamiento de los pre-RNA, las proteínas heterogéneas nucleares (hnRNP) y deben su nombre a que se asocian a los RNA heterogéneos nucleares formando ribonucleoproteínas.

C.1.4. AUTO-SPICING

Los intrones de todos los genes (a excepción de los genes que codifican para RNA nuclear) se clasifican en tres grupos:

- 1.- Intrones nucleares pre RNA.
- 2.- Intrones del grupo I (se encuentran en organelos, bacterias y núcleo de eucariotas inferiores).
- 3.- Intrones del grupo II (organelos, bacterias).

Los intrones, cualquiera sea el grupo al que pertenezcan son escindidos mediante dos reacciones de transesterificación. En la primera la unión E-I en 5' es atacada por un OH libre el cual es proporcionado por un nucleótido de G libre en los intrones del grupo I y por un OH interno en los restantes dos grupos. La segunda reacción de transesterificación comprende el ataque del OH libre del exón a la unión E-I en 3'.

La clasificación de los intrones en tipo I y II se debe a su organización interna y cada uno puede tomar una estructura secundaria característica. Los intrones de tipo I son más comunes que los intrones de tipo II. Existe poca relación entre las dos clases pero comparten la propiedad que *in vitro* la reacción de splicing puede llevarse a cabo por ellos mismos sin la necesidad de actividades enzimáticas proveídas por otras proteínas, sin embargo es casi seguro que estas sean necesarias para la reacción *in vivo*. Este mecanismo se conoce como autosplicing.

C.1.5. PROCESAMIENTO DE INTRONES DE TIPO II (MITOCONDRIAL)

Los intrones de tipo II mitocondriales presentan puntos de splicing semejantes a los nucleares. Estos son escindidos por el mismo mecanismo que los pre-RNA nucleares, o sea, a través de la formación de un lazo por la formación de un enlace fosfodiéster 5'-2'. Aquí tampoco se necesita aporte externo de energía ya que también se conservan el número de uniones fosfodiéster en la reacción.

En la estructura secundaria del RNA se pueden identificar varios dominios. El dominio 5 se encuentra separado dos bases del dominio 6 el cual que contiene la A que dona el OH para la primera transesterificación. El parecido de esta estructura secundaria con la lograda por la combinación de U6-U2-sitio de ramificación es la base para sugerir que la estructura formada por la interacción U2-U6 puede tener una función catalítica.

La capacidad de los intrones del grupo II para eliminarse así mismos contrasta fuertemente con la necesidad de un complejo aparato de splicing para escindir los intrones nucleares. La necesidad de los snRNA del spliceosoma pudiera compensar entonces la falta de información de los intrones para formar estructuras que permitan el autosplicing; las funciones de los snRNA pueden haber evolucionado a partir del sistema autocatalítico original.

C.1.6. PROCESAMIENTO DE INTRONES DE TIPO I

Estos intrones se encuentran en diferentes localizaciones: en los genes que codifican para el RNAr en el núcleo de eucariotas inferiores, en los genes de las mitocondrias de hongos, en los tres genes del fago T4 y también en bacterias.

Estos intrones comparten con los del grupo II la propiedad de autoempalmarse, pero a diferencia de estos, necesitan de un nucleótido de guanina que actúa como cofactor, el cual debe tener un grupo 3'OH libre. Además, la reacción requiere de un catión monovalente y de un catión divalente.

En este mecanismo se producen tres reacciones de transferencia. En la primera, la guanina ataca nucleofílicamente a la unión exón-intrón 5' a través de su grupo 3'OH libre. Como resultado se genera un exón con un grupo 3'OH libre y la G queda unida al intrón. La segunda transferencia comprende el ataque del 3'OH libre del exón a la unión exón-intrón 3', el intrón se libera como una cadena lineal y se unen ambos exones. No se han detectado exones libres lo que sugiere que probablemente la unión tenga lugar durante la misma reacción de liberación del intrón. Este intrón lineal se circulariza posteriormente en una tercera reacción donde el extremo 3'OH del intrón ataca un enlace covalente a 15 bases del extremo 5' del propio intrón.

Este sistema *in vitro* no requiere de proteínas aunque *in vivo* puede ser necesario la participación de las mismas. El RNA forma una estructura secundaria/terciaria específica en la que los grupos importantes se colocan yuxtapuestos de manera que se puede unir un nucleótido de G a un punto específico y entonces pueden producirse las reacciones de rotura y reunión.

C.1.7. SPLICING ALTERNATIVO

La mayoría de los genes fragmentados se transcriben en una molécula de RNA la cual es procesada para dar lugar a un único tipo de RNAm. En este caso no existe variación en la asignación de intrones y exones. Por el contrario, puede ocurrir que un mismo gen pueda dar lugar a más de un tipo de secuencia de RNAm y por tanto a la síntesis de proteínas diferentes. Este fenómeno se conoce como splicing alternativo o diferencial.

¿Qué es lo que controla el uso de vías alternativas de splicing?

Se han identificado proteínas que intervienen en el uso de puntos alternativos de splicing, llamadas factores de splicing alternativo. Las funciones de estas proteínas quedan por dilucidar, pero en términos generales se puede ver que el splicing alternativo que afecta a diferentes puntos 5' puede estar influenciado por proteínas que participan en el ensamblaje del spliceosoma como las proteínas PR y las proteínas heterogéneas nucleares. La competición entre puntos de splicing 5' puede también ser controlada por reguladores específicos. En un caso, la unión de proteínas SR cerca del punto favorece su uso, presumiblemente aumentando la afinidad por U1.

El splicing alternativo puede verse también influenciado por la represión de algún punto. Por ejemplo, los exones 2 y 3 del gen de la troponina en ratón son mutuamente excluyentes, el exón 2 se utiliza en el músculo liso pero el exón 3 se utiliza en otros tejidos. El músculo liso contiene proteínas que se unen a los elementos repetidos localizados a cualquier lado del exón 3 y que impide el uso de los puntos 3' y 5' necesarios para incluirlo.

C.1.8. TRANSPLICING

En términos tanto mecánicos como de evolución, el proceso de splicing se ha visto como una reacción intramolecular, en términos genéticos, esta reacción solo tiene lugar en *cis*, o sea, solo se pueden empalmar secuencias de una misma molécula de RNA. No se puede decir que nunca se produzca splicing en trans entre transcritos de un mismo gen pero este debe ser sumamente raro, de ser así, los exones de un gen podrían complementarse de forma genética en lugar de pertenecer a un mismo grupo de complementación.

Realizando manipulaciones en las secuencias de pre-RNA *in vitro* se pueden lograr un splicings en *trans*. La introducción de secuencias complementarias en los intrones de dos RNA crea una molécula en forma de H por el apareamiento de estas secuencias. *In vitro* se ha observado que puede ocurrir tanto el splicing en *cis* como en *trans*. Cuando se suministran RNAs sustratos en la forma que uno contiene un punto de splicing 5' y otro un punto de splicing 3' con secuencias corriente abajo adecuadas (ver mecanismo alternativo cuando los intrones son muy largos), *in vitro* tiene lugar la reacción de splicing entre ambas moléculas. Todos estos resultados demuestran que no existe un impedimento mecánico para que el splicing en *trans* tenga lugar.

Aunque raras veces, el splicing se produce *in vivo* en situaciones especiales. En el tripanosoma se ha detectado una secuencia líder de 35 bases en un RNAm la cual no se encuentra upstream en el transcrito primario. Esta región se encuentra en un RNA independiente que transporta secuencias adicionales en su extremo 3' desde una unidad repetitiva localizada en otro punto del genoma. Esta secuencia de 35 bases está seguida de otra secuencia de un punto de splicing 5'. Si se produce un splicing por el mecanismo habitual se debería formar un vínculo 5'-2' por una reacción entre el GU del intrón 5' y una secuencia ramificadora próxima al AG del intrón 3'. Debido a que los intrones no están unidos de forma covalente se generaría una molécula en forma de Y en vez de un bucle. Estas estructuras han sido detectadas lo cual apoya el modelo.

C.2. PROCESAMIENTO DEL RNAt

C.2.1. PROCESAMIENTO DEL RNAt EN PROCARIOTAS

Debido a que en procariotas las unidades transcripcionales son, por lo general, policistrónicas, los distintos RNAt forman parte de una misma molécula precursora; aunque también pueden aparecer en un transcrito primario en combinación con genes de RNAr. En el procesamiento de estas moléculas intervienen proteínas que participan en la independización de cada RNAt y en la modificación de bases de manera específica.

MECANISMO

La RNAasa P, una endonucleasa que reconoce la conformación del extremo 5' corta un grupo de nucleótidos dejando este extremo en su forma final. La RNAasa P es una ribonucleoproteína formada por un RNA de 377 nucleótidos y una proteína de 20 KDa. En este complejo la acción catalítica la aporta el RNA. Es posible que la RNAasa P actúe antes que la transcripción culmine. En el extremo 3' actúa una endonucleasa no caracterizada que elimina un grupo de bases, después una exonucleasa, la RNAsa D elimina los restantes nucleótidos. El triplete CCA característico de estas moléculas es añadido por una RNAt nucleotidil transferasa en caso de que estos sean eliminados por la exonucleasa. En el caso que los RNAt se encuentren unidos a RNAr la independencia inicial lo da las enzimas que reconocen a estas moléculas, luego cada RNAt sigue su procesamiento.

Una vez que los extremos han sido procesados se produce la modificación específica de bases, en la cual participan diferentes enzimas; a estas bases se les conoce como bases raras. En cada molécula se modifican entre 26 y 30 nucleótidos con la participación de aproximadamente 45 enzimas diferentes las cuales pueden reconocer tanto secuencias como conformaciones espaciales de la

molécula. A estas modificaciones se le atribuye fundamentalmente un papel de marcadores biológicos que permiten el reconocimiento de estas moléculas por otros elementos.

Entre las modificaciones más frecuentes se encuentran:

- Pseudouracilos (ψ)
- 4 tiouridina
- 2 metilguanina
- 2 isopententenil adenina
- Dihidouridina (**D**)
- Inosina

C.2.2. PROCESAMIENTO DEL RNAt EN EUCARIOTAS

Los RNAt eucariotas pertenecen a unidades monocistrónicas que se procesan de manera independiente. La modificación de los extremos 5' y 3' de estas moléculas de RNAt en eucariotes ocurre de manera muy similar. El triplete CCA del extremo 3' no está codificado por el gen en cuestión sino que es añadido posteriormente por otras enzimas.

En las moléculas de RNAt eucariotas se encuentran las mismas bases modificadas aunque en menor medida. Estas, al igual que en procariontes tienen una posición fija y se encuentran en zonas de no apareamiento de la molécula.

En los organismos eucariotas la existencia de genes fragmentados implica un evento adicional en el procesamiento de los RNAt, la eliminación de intrones.

La eliminación de intrones en eucariotas sigue un mecanismo diferente al estudiado anteriormente, éste está basado en reacciones separadas de rotura y reunión.

En levadura, 40 de los 400 genes nucleares que codifican para RNAt son fragmentados. Cada uno tiene un único intrón cuya longitud varía entre 14 y 46 bases, y se localiza un nucleótido más allá del extremo 3' del anticodón. A diferencia de los pre RNAm nucleares, en los pre RNAt no existen secuencias consensos que pudieran reconocerse por las enzimas que realizan el splicing. Los genes RNAt nucleares de plantas, mamíferos y anfibios, siguen las mismas reglas generales para su procesamiento.

Los intrones comprenden una secuencia complementaria al brazo anticodón del RNAt. Esto crea una conformación alternativa para el brazo anticodón mientras que el resto de la molécula mantiene su estructura habitual. La secuencia y el tamaño del intrón no son determinantes ya que lo que se reconoce para el splicing es la configuración secundaria que adquiere la misma. En esta conformación influyen varias partes de la molécula incluyendo el brazo aceptor, el brazo D y el brazo anticodón específicamente.

Para que se lleve a cabo el proceso de splicing se precisa de un apareamiento entre una base del intrón y una base no pareada del tronco. Las mutaciones en otras posiciones que influyen en este apareamiento influyen también sobre el proceso de splicing.

El mecanismo de splicing ocurre en dos reacciones:

◇ Primero tiene lugar la rotura de una unión fosfodiéster por una endonucleasa, la cual no utiliza ATP.

◇ Un segundo paso comprende la formación de uniones por una RNA ligasa. La endonucleasa es responsable del reconocimiento del intrón. Esta rompe al precursor en ambos extremos del intrón donde se forman las protuberancias.

MECANISMO EN LEVADURA

Producto de la rotura se obtienen un intrón lineal y dos moléculas de medio RNAt con extremos peculiares: un extremo 5'OH y un extremo 3' que presenta un grupo 2'-3'fosfato cíclico. Estos extremos deben ser alterados para la reunión de los exones. Para ello se requiere de las actividades fosfodiesterasa, quinasa y adenilato sintetasa (ligasa); estas se encuentran en diferentes dominios de una misma proteína que actúa de manera secuencial.

Sobre el extremo 3' actúa la actividad fosfodiesterasa que transforma el grupo 2'3' fosfato cíclico en 3'OH-2 fosfato, el grupo fosfato es eliminado posteriormente por la actividad fosfatasa de la proteína sobre este sustrato. El extremo 5' OH es fosforilado por la acción de la actividad quinasa. Estos extremos una vez modificados son unidos covalentemente por la ligasa.

Durante el splicing del RNAt en plantas y mamíferos se produce también la generación de extremos 2'3' fosfato cíclico. En plantas la reacción parece ser la misma que en levadura pero las reacciones químicas detalladas son diferentes en los mamíferos.

El splicing del RNAt no es específico de especie ya que precursores de RNAt de levaduras pueden ser empalmados en un extracto obtenido de la vesícula germinal de oocitos de *Xenopus*.

C.2.3. CONFORMACIÓN DE LOS RNAt

C.2.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

- 1.- Su peso molecular oscila entre 29 y 30 Kda.
- 2.- Coeficiente de sedimentación de 4S
- 3.- Número de nucleótidos 74 – 95
- 4.- Unión al aminoácido de manera muy específica donde interviene la aminoacil RNAt sintetasa.
- 5.- Presencia de grupos metilos (1 ó 2) en muchas de las bases de la molécula los cuales son añadidos de forma enzimática y posteriormente a la formación de la molécula. (a estas bases se le atribuye un valor regulatorio o quizá de contribución al reconocimiento específico de cada uno de los RNAt).
- 6.- Aproximadamente un 30 % de sus bases están modificadas (denominadas bases raras) las cuales constituyen elementos diferenciales o marcadores. En procariontes son más abundantes que en eucariotes y se encuentran en zonas no apareadas de la molécula.
- 7.- Los extremos libres en todas las especies poseen las mismas secuencias: una G en el extremo 5' (procariontes) y en extremo 3' el triplete CCA.

Las moléculas de RNAt son de simple cadena, pero su secuencia permite que se apareen varias partes entre sí, formándose zonas de doble cadena que definen lazos o brazos. Esta estructura secundaria que adquiere la molécula se conoce como hoja de trébol en la cual se distinguen cuatro brazos principales y uno extra (que puede o no estar).

Brazo CCA o aminoácido

También se conoce como **aceptor**: en este se encuentran los dos extremos libres de la molécula. Por el extremo 3' se une el aminoácido específico.

Brazo pentanucleotídico o TyC

Debe su nombre a la presencia de estos nucleótidos en este lazo de todas las especies de RNAt. Este carácter uniforme en el lazo hace que el mismo tenga funciones similares en todas las especies. Su función es establecer la unión con el ribosoma. En el asa del lazo se encuentran 7 bases no apareadas.

Brazo anticodón

En este brazo se encuentran el triplete que constituye el anticodón el cual se une antiparalelamente y de forma complementaria al correspondiente codón en el RNAm. A la derecha del anticodón (extremo 3') aparece una purina y a la izquierda (extremo 5') un uracilo seguido de una pirimidina. La zona del asa está formada por 7 bases no apareadas.

Brazo dihidrouridina o brazo D

Se caracteriza por la presencia en la no apareada de la base dihidrouridina (generalmente dos). Este lazo es específico entre las diferentes especies por su variabilidad en cuanto a tamaño. Hay autores que le atribuyen una función de unión al ribosoma. También puede participar junto con el brazo aceptor en el reconocimiento de la aminoacil RNAt sintetasa.

Brazo extra

El tamaño de este brazo varía considerablemente entre las distintas especies, incluso, algunos pueden no presentarlo. Contribuye al acoplamiento o unión del RNAt a su aminoácido específico. Estos brazos se clasifican en dos clases de acuerdo a su tamaño: o Clase 1: el brazo extra contiene 3-5 bases. Presente en el 75 % de los RNAt. o Clase 2: el brazo extra presenta de 13-21 bases en el asa y cinco en el tallo.

Las moléculas de RNAt adoptan una estructura terciaria parecida a una L invertida. Esta conformación se logra mediante el establecimiento de puentes de H adicionales entre las bases, incluso entre bases no complementarias. Estos puentes pueden unir tres bases entre sí y puede además establecerse con el 2'OH de la ribosa. En esta disposición que adquiere la molécula los brazos aceptor y anticodón quedan alejados, en los extremos de la misma. Estas formas tienen aproximadamente 9 nm de longitud y 2.5 nm de grosor.

Teniendo en cuenta que esta estructura parece general para los RNAt las especificidades parecen estar dadas por el ángulo que existe entre los brazos en un momento dado y las modificaciones que existan en las bases; estos elementos pueden influir significativamente en el reconocimiento por la aminoacil-RNAt-sintetasa.

C.3. PROCESAMIENTO DEL RNAr

C.3.1. PROCESAMIENTO DEL RNAr EN PROCARIOTAS

En E.coli existen tres tipos de RNAr: 23S, 16S y 5S. Estos se encuentran formando parte de una misma unidad de transcripción en la que se pueden encontrar genes que codifiquen para RNAt. Estos grupos de genes, al igual que los de RNAt, se encuentran muy repetidos en diferentes lugares del cromosoma. Esta redundancia garantiza la cantidad de moléculas de RNAt y RNAr que necesita la célula en un momento dado.

En el procesamiento de los RNAr 23S y 16S participa la RNAsa III que produce cortes endonucleolíticos en zonas de doble cadena reconociendo específicamente la estructura de lazo. A cada lado del 5S corta la RNAsa E. El procesamiento posterior de los extremos 3' y 5' de cada uno de estos RNAr requiere de la presencia de proteínas ribosómicas específicas, planteándose que este proceso tiene lugar durante el ensamblaje del propio ribosoma. Los RNAr de procariotas se pueden encontrar metilados. Se han encontrado 10 grupos metilos en la unidad 16S (fundamentalmente hacia el extremo 3') y 20 grupos metilos en la unidad 23S.

C.3.2. PROCESAMIENTO DEL RNAr EN EUCARIOTAS

La mayoría de los RNAr son sintetizados como parte de una única molécula (transcrito primario) que es procesado posteriormente para generar los productos maduros. Este precursor contiene las secuencias de los RNAr 18S, 28S y 5.8S. En eucariotas superiores este transcrito se

nombra 45S debido a su coeficiente de sedimentación; en eucariotas inferiores este es más pequeño (35S en levadura). La variación en las tallas de los transcritos primarios en cada caso se debe a las diferencias en las secuencias espaciadoras (14 Kb en humanos, 6-7 Kb en levaduras). Existen múltiples copias de los genes que codifican para RNAr las cuales están organizadas en tandem.

En eucariotas, el RNAr 5S constituye un transcrito separado de los RNAr de mayor talla. Parece que este RNAr 5S es transportado conjuntamente con otras proteínas al nucleolo para efectuar el ensamblaje del ribosoma naciente.

Tanto en procariotas como en eucariotas el procesamiento de RNAr incluye proteínas ribosomales (y quizá otras proteínas) que se unen al precursor, de manera que el sustrato de RNA no se encuentra libre en la célula si no como un complejo ribonucleoproteico.

El precursor 45S es procesado en el nucleolo para dar lugar a los RNAr 18S, 5.8S y 28S (en el orden dado). La liberación de los rRNA del mismo como parte de su procesamiento implica una serie de reacciones de corte en las cuales intervienen enzimas endonucleasas y exonucleasas. Generalmente, los extremos 5' son creados por la acción de una endonucleasa que corte en una secuencia en el interior de una secuencia espaciadora, los extremos 3' son generados por una exonucleasa que degrada el resto de la secuencia una vez que ha tenido lugar el corte. Aquí parece no formarse lazos en las regiones espaciadoras como en *E.coli*.

El procesamiento y modificación del RNAr requiere de los snoRNA (pequeños RNAs nucleolares). Se han encontrado 71 snoRNA en el genoma de *S.cerevisiae*. Estos snoRNA se asocian con la fibrilina, una abundante proteína localizada en el nucleolo, lugar donde se transcriben los genes de los RNAr. Aquí también se han encontrado proteínas que no forman parte del ribosoma como tal pero que ayudan al ensamblaje del mismo, permanecen en el nucleolo para próximas rondas de formación de estas partículas. Algunos snoRNA son requeridos para el corte en el precursor; por ejemplo, el snoRNA U3 es requerido para el primer evento de corte tanto en *Xenopus* como en levadura. Su papel en este evento es desconocido, el apareamiento con el pre-rRNA pudiera formar una estructura secundaria que pueda ser reconocida por una endonucleasa.

Los ribosomas salen prácticamente formados como 60S y 40S y en el citoplasma se le unen las últimas proteínas. En el proceso del completamiento y ensamblaje de los RNAr en los ribosomas tiene lugar la eliminación de un intrón de 413 nucleótidos en el RNAr 28S en invertebrados. Este se elimina por un mecanismo de autosplicing, este proceso ocurre antes de independizarse del precursor.

En los rRNA de los vertebrados se han encontrado aproximadamente 110 grupos metilos en la posición 2'OH de la ribosa (43 en la subunidad 18S y 74 en la 28S). Para este evento de metilación se requiere de un grupo de snoRNA llamados C/D por poseer cortas secuencias conservadas llamados cajas C y D. Cada snoRNA contiene una secuencia cerca de la caja D complementaria a las secuencias que se encuentran metiladas en los RNAr 18S y 28S. La zona de doble cadena formada por este apareamiento puede constituir el sustrato para la metilación. La(s) enzima(s) con actividad metilasa aún no ha sido caracterizado, una posibilidad es que un snoRNA pudiera por se tener tal actividad.

Además de las metilaciones, podemos encontrar en el RNAr la base pseudouridina (ψ). Esta base se forma a partir de la conversión de la uridina la cual sufre una rotación del enlace covalente al azúcar desde el N1 al C5. La formación de esta base requiere de otro grupo de snoRNA llamados H/ACA. Su nombre se debe a la presencia de dos cortas regiones conservadas: el triplete ACA en el extremo 3' y una secuencia semiconservada llamada caja H, localizada entre dos horquillas. Cada snoRNA tiene una secuencia complementaria al RNAr en la zona del tallo de cada horquilla, dentro de esta zona existen dos bases no apareadas una de las cuales es la uridina, convertida posteriormente a pseudouridina. La actividad pseudouridina sintasa involucrada en el mecanismo dependiente de snoRNA no ha sido identificada aún. Las modificaciones de estas bases tienen lugar durante la transcripción de los pre RNAr por asociación de proteínas ribosomales

D. TRADUCCIÓN

D.1. ASPECTOS GENERALES

La traducción es el paso de la información transportada por el ARN-m a proteína. La especificidad funcional de los polipéptidos reside en su secuencia lineal de aminoácidos que determina su estructura primaria, secundaria y terciaria. De manera, que los aminoácidos libres que hay en el citoplasma tienen que unirse para formar los polipéptidos y la secuencia lineal de aminoácidos de un polipéptido depende de la secuencia lineal de ribonucleótidos en el ARN que a su vez está determinada por la secuencia lineal de bases nitrogenadas en el ADN.

Los elementos que intervienen en el proceso de traducción son fundamentalmente: los aminoácidos, los ARN-t (ARN transferentes), los ribosomas, ARN-r (ARN ribosómico y proteínas ribosomales), el ARN-m (ARN mensajero), enzimas, factores proteicos y nucleótidos trifosfato (ATP, GTP).

El primer paso que tiene que producirse es la activación de los aminoácidos y formación de los complejos de transferencia. Los aminoácidos por sí solos no son capaces de reconocer los tripletes del ARN-m de manera que necesitan unirse a un ARN de pequeño tamaño (constante de sedimentación 4S) llamado *ARN adaptador*, *ARN soluble* o *ARN transferente*. Crick (1958) postuló la necesidad de la existencia de un adaptador que acoplará cada aminoácido a su correspondiente codón.

D.2. LOS RIBOSOMAS

El reconocimiento entre los tripletes del mensajero y los anticodones de los ARN-t cargados con su correspondiente aminoácido, así como el establecimiento de los enlaces peptídicos entre dos aminoácidos sucesivos tiene lugar en los ribosomas.

Los ribosomas son unas estructuras o partículas citoplásmicas formadas por ribonucleoproteínas (unión de ARN ribosómicos con proteínas ribosomales). Los ribosomas en las células eucarióticas se encuentran en la membrana del retículo endoplasmático. La estructura general de los ribosomas procarióticos y eucarióticos consta de una subunidad pequeña, una subunidad grande y dos sedes, la sede aminoacídica (Sede A) lugar de entrada de los ARN-t cargados con un aminoácido (aminoacil-ARN-t) y la sede peptídica (Sede P) lugar en el que se encuentran los ARN-t cargados con un péptido (peptidil-ARN-t).

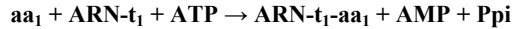
Tabla 2.8. Características generales de los Ribosomas

Ribosomas	Subunidades	ARN-r	Proteínas ribosomales
Procarióticos: 70S 66% ARN, 34% Proteínas	Grande: 50S	23S: 2 904 bases	31 diferentes (L1-L31)
		5S: 120 bases	
	Pequeña 30S	16S: 1541 bases	21 diferentes (S1-S21)
Eucarióticos: 80S 60% ARN, 40% proteínas	Grande: 60S	28S: 4718 bases	49 diferentes (L1-L49)
		5.8S: 160 bases	
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 40S	18S: 1874 bases	33 diferentes (S1-S33)

Los genes (ADN-r) que codifican para los ARN-r 28S, 5,8S y 18S que forman parte de la subunidad grande y pequeña de los ribosomas eucarióticos se localizan en regiones concretas de los cromosomas, estas regiones reciben el nombre de Regiones organizadoras nucleolares (NOR). Además, en cada NOR hay centenares de copias repetidas en tandem de estos genes. Como se ha indicado en el capítulo de transcripción estos genes sufren un procesamiento, de manera que la copia recién transcrita o molécula precursora de los ARN-r tiene un tamaño mayor (constante de sedimentación 45S en mamíferos). Los genes que llevan la información para el ARN 5S se encuentran en otras regiones cromosómicas diferentes, no están en los NOR.

D.3. ACTIVACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS Y FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA

La activación de los aminoácidos para formar los complejos de transferencia es el paso previo necesario para que pueda comenzar la traducción, y consiste en la unión de cada aminoácido a su ARN-t específico mediante la intervención de un enzima, la aminoacil-ARN-t sintetasa y el aporte de energía del ATP.



La unión del aminoácido al ARN-t tiene lugar por el extremo 3' del ARN-t. Todos los ARN-t en su extremo 3' contienen la secuencia 3' ACC 5'. Las aminoacil-ARN-t-sintetasas tienen tres sedes distintas, una para el reconocimiento del aminoácido, otra para el ARN-t y otra para el ATP. Debe existir al menos una aminoacil-ARN-t-sintetasa diferente por cada ARN-t distinto. El ARN-t se une a la aminoacil-ARN-t-sintetasa a través del lazo dihirouracilo (DHU).

Por último, la especificidad de reconocimiento de las aminoacil-ARN-t-sintetasas y el correspondiente aminoácido no reside en el anticodón del ARN-t. Esta especificidad es lo que se ha llamado el Segundo Código Genético. Esta especificidad reside en el par de bases G y U que ocupan las posiciones 3 y 70, respectivamente del ARN-t. La ausencia de este par impide que se una la alanina a su ARN-t y la introducción de dicho par en la misma posición en los ARN-t-cys y ARN-t-phe les confiere la capacidad de unirse al aminoácido alanina.

D.4. INCORPORACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS A LA CADENA POLIPEPTÍDICA

Una vez activados los aminoácidos y formados los complejos de transferencia (ARN-t cargados con el aminoácido correspondiente) ya puede comenzar la síntesis de la cadena polipeptídica y la incorporación de los aminoácidos. En este proceso se pueden distinguir tres fases diferentes:

- Iniciación de la cadena polipeptídica.
- Elongación de la cadena polipeptídica.
- Terminación de la cadena polipeptídica.

D.4.1 INICIACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

En la iniciación de la cadena polipeptídica intervienen el primer ARN-t, o *ARN-t iniciador* de la traducción que habitualmente es el ARN-t-Formilmetionina, las subunidades ribosomales, el ARN-m, enzimas, los factores de iniciación IF1, IF2 e IF3 y una fuente de energía como GTP. Las subunidades ribosomales están separadas cuando no están ocupadas en la síntesis de polipéptidos. Para poder iniciar la traducción es necesario que ambas subunidades se ensamblen. Se pueden distinguir tres fases en el proceso de iniciación:

Fase 1: Unión del mensajero (ARN-m) a la subunidad pequeña 30S de los ribosomas estimulada por la acción del factor IF3.

Fase 2: El ARN-t-iniciador (ARN-t-Formilmetionina) se une al factor IF2 y a GTP y se sitúa en la Sede P.

Fase 3: Unión de las dos subunidades ribosomales 30S y 50S mediante la hidrólisis del GTP unido a IF2 catalizada por una proteína ribosomal. Una vez unidas ambas subunidades se sueltan o disocian los factores IF2 e IF3. La función de IF1 no se conoce con exactitud aunque se cree que interviene en el proceso del reciclado de los ribosomas, el lugar del mensajero (ARN-m) al que se debe unir el ribosoma para comenzar la traducción, o la selección de los codones de iniciación correctos del ARN-m en bacterias, parece llevarse a cabo gracias a la existencia de unas secuencias

D.4.2. ELONGACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

Una vez formado el complejo de iniciación se puede comenzar la elongación del polipéptido. La elongación o crecimiento de la cadena polipeptídica tiene lugar en esencia mediante la formación de enlaces péptidos entre los aminoácidos sucesivos. Intervienen en este proceso, el peptidil-ARN-t, los aminoacil-ARN-t, ribosomas, ARN-m, enzimas, factores proteicos de elongación EF-Tu, EF-Ts y EF-G y fuentes de energía como GTP. Se pueden distinguir cuatro fases esenciales en el proceso de elongación:

Fase 1: El aminoacil-ARN-t correspondiente al siguiente triplete del ARN-m entra en la sede A del ribosoma gracias a la intervención del factor EF-Tu. Para ello EF-Tu se une primero a GTP activándose y después el complejo activado (EF-Tu-GTP) se une al aminoacil-ARN-t. Después la hidrólisis de GTP a GDP favorece la entrada del aminoacil-ARN-t en la sede A y el complejo EF-Tu-GDP se libera.

Fase 2: La liberación del ribosoma del complejo EF-Tu-GDP está mediada por la intervención del factor de elongación EF-Ts. Este factor, EF-Ts, también interviene en la regeneración y activación del factor EF-Tu.

Fase 3: La transferencia de la cadena peptídica del peptidil-ARN-t que está en la Sede P al aminoacil-ARN-t nuevo que ha entrado en la sede A. Esta reacción está catalizada por un enzima que es la peptidil-transferasa. Después el ribosoma avanza un codón sobre el ARN-m en la dirección 5'→3' (se transloca). Este paso se realiza gracias a la intervención del factor EF-G activado por la hidrólisis de GTP. En esta fase se libera el ARN-t descargado que estaba en la sede P y al moverse el ribosoma el peptidil-ARN-t recién formado que estaba en la sede A pasa a ocupar la sede P. Estas tres fases del proceso de elongación se repiten tantas veces como aminoácidos posea el polipéptido sintetizado menos uno (excepto el primero, metionina).

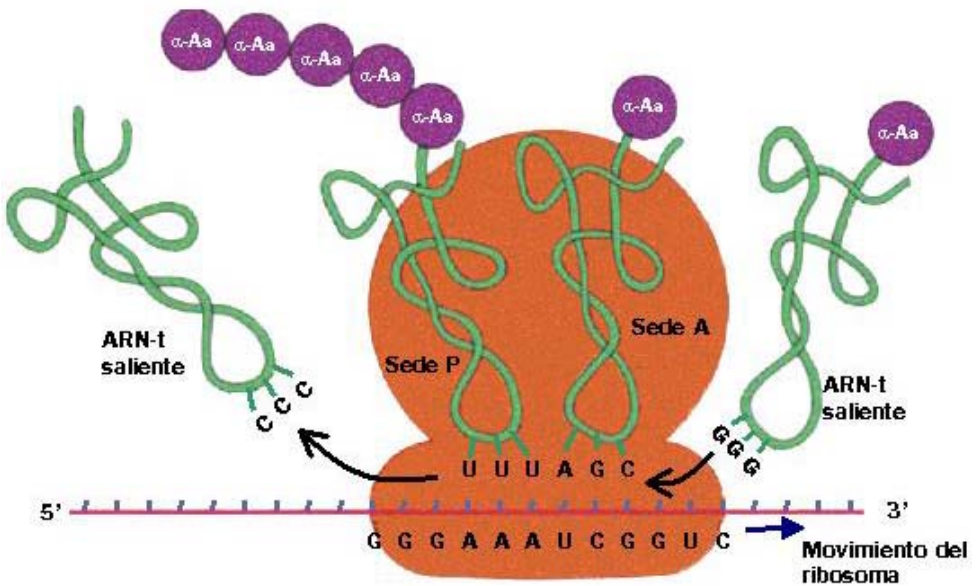


Fig. 2.23. Elongación polipeptídica y ensamblaje de los alfa-aminoácidos

D.4.3. TERMINACIÓN DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

La terminación de la cadena polipeptídica en bacterias tiene lugar cuando los ribosomas en su avance a lo largo del ARN-m se encuentran con cualquiera de los siguientes tripletes de terminación o codones de fin: UAA, UAG y UGA. Además, durante la terminación intervienen los factores proteicos de terminación RF1, RF2 y RF3.

No hay ningún ARN-t que reconozca a los tripletes de terminación, son los factores de terminación o liberación los que se encargan de reconocer los codones de STOP. El factor RF1 reconoce los codones UAA y UAG y el factor RF2 identifica a los codones UAA y UGA.

El factor RF3 también colabora en la reacción de terminación. Cuando el peptidil-ARN-t está en la sede P los factores de terminación en respuesta a la existencia de un codón de terminación en el ARN-m entran en la sede A.

Como consecuencia el polipéptido se libera de la sede P, se disocian las dos subunidades del ribosoma y se libera el ARN-t que estaba en la sede P. Esta reacción de terminación se lleva a cabo mediante la hidrólisis de GTP.

D.5. PROCESAMIENTO DE PROTEÍNAS

Los polipéptidos una vez sintetizados pueden ser procesados. Existen diferentes tipos de procesamiento posterior a la síntesis de los polipéptidos, uno de los más frecuentes es el que tiene lugar por el extremo amino (N-terminal). Muchas proteínas de membrana y proteínas secretadas por la célula contienen cuando se sintetizan una corta secuencia de aminoácidos (de 15 a 25) en el extremo N-terminal o péptido líder, denominada también péptido señal.

La mayoría de los aminoácidos del péptido señal son hidrofóbicos y son reconocidos por factores y receptores proteicos que intervienen en el transporte del polipéptido a través de la membrana celular. Durante este proceso una peptidasa produce un corte que libera el péptido señal. En bacterias también se produce este procesamiento en proteínas que se secretan. Esta es la causa por la que muchos polipéptidos maduros (ya procesados) no poseen el aminoácido metionina en el extremo N-terminal.

Existen muchos ejemplos de procesamiento de polipéptidos, varias hormonas peptídicas pequeñas, como la corticotropina (ACTH), se producen tras el procesamiento de una proteína de mayor tamaño.

D.5.1. CORTE Y UNIÓN DE SEGMENTOS DE PROTEÍNAS

En bacterias y en eucariotes se ha observado la eliminación de segmentos internos de los polipéptidos durante el procesamiento. Estos segmentos eliminados se denominan secuencias proteicas interpuestas (IVPS, del inglés Intervening Protein Sequence).

Durante el procesamiento se produce un enlace peptídico entre las secuencias que flanquean la IVPS y su eliminación es autocatalítica, se realiza "in vitro".

Todas las regiones IVPS estudiadas muestran actividad endonucleasas, aunque esta actividad no está relacionada con la de corte y unión de las IVPS.

E. NIVELES DE REGULACION DE LA EXPRESION GENÉTICA EN EUKARIOTES

En las células eucariotas, la capacidad de expresar proteínas biológicamente activas resulta de diferentes niveles regulatorios.

E.1. CONFORMACION Y ESTRUCTURA DEL ADN E.1.1. COMPACTACIÓN DIFERENCIAL DE LA CROMATINA

La compactación de la cromatina afecta la capacidad de unión de las enzimas y factores transcripcionales de genes específicos. La cromatina se puede dividir en dos clases según su patrón de tinción. La eucromatina se tiñe suavemente y se corresponde con regiones del genoma que están disponibles para la transcripción. Por otro lado, la heterocromatina, se tiñe intensamente y se corresponde a regiones del genoma que están densamente compactadas e inaccesibles para el aparato transcripcional.

Se pueden distinguir dos clases de heterocromatina: la constitutiva y la facultativa.

La constitutiva hace referencia a cromosomas o parte de ellos que son heterocromáticos en todas las células de una misma especie, mientras que la facultativa implica zonas de cromosomas que se pueden descompactar tornándose en eucromatina en algunas células de un mismo organismo.

Como la heterocromatina no puede ser transcrita, la expresión génica en los eucariotes se puede reprimir por condensación de eucromatina en heterocromatina.

Todavía no se conocen todos los factores que modulan la descompactación de la cromatina. Ciertamente hay proteínas que reconocen secuencias específicas del DNA y una vez unidas, transmiten la señal de descondensación de cerca de 10000 pares de bases correspondientes a un bucle de la cromatina.

E.1.2. LAS ACETILACIONES Y DESACETILACIONES DE HISTONAS

Son modificaciones covalentes frecuentes en estos fenómenos de descompactación cromatínica. Un ejemplo típico de este tipo de regulación ocurre en la acetilación de coactivadores involucrados en las transcripciones genéticas moduladas por las hormonas tiroideas. Las acetilaciones se producen en los residuos de lisina de los extremos aminoterminales de las histonas, reduciendo su carga positiva y por lo tanto su afinidad de unión al ADN cargado negativamente. La desacetilación de las histonas, mediada por desacetilasas provoca el efecto contrario (recompactación).

Secuencias características de organización del DNA como los palíndromos así como la disposición espacial del DNA Z han sido relacionados con señalizaciones para el sitio de inicio de la transcripción.

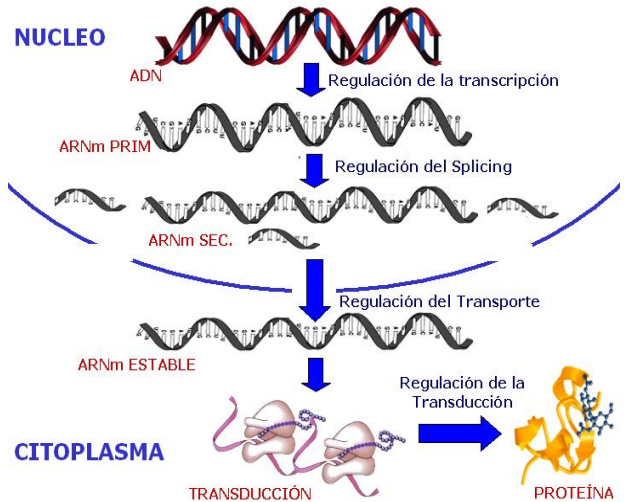


Fig. 2.24. Niveles de Regulación de la expresión genética

E.1.3. MODIFICACIONES COVALENTES DEL ADN

E.1.3.1. METILACIONES DE RESIDUOS DE DESOXI-CITIDINA

La metilación de los restos de citosina en el ADN, especialmente en los sitios promotores, dificultan la transcripción. Por ejemplo: los genes de globina están más metilados en células no productoras de hemoglobina que en los eritroblastos. Las metilaciones se producen en secuencias específicamente reconocidas (5'--- m CpG ---3') que generalmente se agrupan en "islotos" ricos en GC, con frecuencia dentro o cerca de regiones reguladoras de la transcripción.

La metilación puede inhibir la transcripción de los genes al interferir en la capacidad de los factores de transcripción para reconocer los sitios de unión al ADN o alterando las conformaciones del ADN dificultando la polimerización de la ARN polimerasa. Uno de los ejemplos más espectaculares de la metilación ocurre durante el fenómeno de impresión genómica. Así, el conjunto de cromosomas heredados del progenitor masculino no es funcionalmente equivalente al conjunto de cromosomas heredados de la madre. Existen por lo menos 100 genes sometidos a esta expresión diferencial. Las versiones activas e inactivas de los genes difieren en sus patrones de metilación. Las diferencias en los alelos se originan durante la gametogénesis.

E.1.3.2. MODIFICACIÓN DEL NÚMERO Y DE LA ESTRUCTURA DE LOS GENES

La eliminación total o parcial de genes impide la formación de ARNm y de la proteína correspondiente, los glóbulos rojos son un caso extremo donde una vez sintetizadas las proteínas estructurales y funcionales, la eliminación del núcleo en la etapa de eritroblasto ortocromático produce una célula incapaz de sintetizar toda otra proteína de novo presentando un 90% del contenido proteico total como hemoglobina.

Otro caso es la recombinación somática de la línea germinal de los linfocitos B. En este tipo particular de regulación de la expresión de genética, los genes codificantes de las cadenas pesadas y livianas de la inmunoglobulina sufren un rearrreglo independiente de la presencia del antígeno. Allí, se produce el corte y empalme al azar de diversos fragmentos génicos de manera irreversible que dan origen al variado repertorio de las inmunoglobulinas.

Por otra parte, la presencia de genes en tandem, implica la presencia de múltiples copias de un gen que aumentan la capacidad de producción de la proteína requerida en grandes cantidades. Es el caso de los genes codificantes de histonas y ARN 5S.

La regulación génica se puede regular también en función de la disponibilidad del DNA incrementando el número de copias de un gen accesible. Este mecanismo de regulación se conoce como amplificación génica. Una forma de amplificación es la repetición sucesiva de la replicación de una secuencia específica del ADN. Este fenómeno se observó en la amplificación de ciertos genes cuyos productos son necesarios para el desarrollo de algunos insectos y anfibios. Como ejemplo puede citarse el ARN ribosómico en la rana *Xenopus laevis*, donde los genes que codifican los ARN r 5.8 S, 18S y 28 S se amplifican de 500 a 2 millones de copias.

E.2. CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA EXPRESION GENETICA

Constituye uno de los modos más importantes de regulación de la expresión proteica en eucariotes. En esta categoría están incluidos los promotores, la presencia de secuencias regulatorias potenciadoras (enhancers), y la interacción entre múltiples proteínas activadoras o inhibidoras que actúan mediante su unión a secuencias específicas de reconocimiento al ADN.

E.2.1. REGULACIÓN CIS-TRANS

Cuando el elemento regulador transcripcional es parte de la cadena polinucleotídica donde se localiza el gen a regular, se denomina regulador **CIS**. Evidentemente se tratan de secuencias especiales del ADN (promotores y enhancers).

Cuando los elementos regulatorios son de naturaleza y origen diferente a la secuencia genética a controlar, la regulación es de tipo **TRANS** (aquí se incluyen a los factores de transcripción generales, histoespecíficos y todas las proteínas regulatorias con capacidad de unión al ADN).

E.2.1.1. REGULACIÓN EN CIS

E.2.1.1.1. PROMOTORES

El paso inicial de la síntesis de los tres tipos de ARN es la ubicación de las ARN polimerasas junto a una secuencia del ADN a la altura del denominado promotor del gen a ser transcrito. La ARN polimerasa I sintetiza los ARN r (excepto el 5S), la de tipo II sintetiza los ARN m y algunos ARN sn involucrados en el proceso de corte y empalme del transcrito primario (splicing), mientras que la ARN polimerasa III sintetiza el ARN r 5S y los ARN t. El más complejo de los procesos regulatorios es el que comprende a los genes de clase II o codificantes de ARN m. Casi todos los genes codificantes de proteínas contienen promotores basales de dos tipos y un número variable de dominios regulatorios transcripcionales.

El promotor es una secuencia que define el sitio de iniciación de la transcripción del ARN.

Los promotores más frecuentes son los de tipo CCAAT y TATA, denominados motivos o cajas por su alta conservación evolutiva.

La caja TATA está localizada 20-30 pb corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción. Numerosas proteínas identificadas como TF IIA, B, C, etc. (factores regulatorios de la ARN polimerasa II) interactúan con la caja TATA. El promotor CCAAT reside 50-130 pb corriente arriba del sitio de inicio transcripcional. La proteína denominada C/EBP (CCAAT-box/enhancer/binding/protein) se une a esta secuencia. Otra secuencia regulatoria incluye a la caja GC.

Si bien los promotores están preferentemente localizados corriente arriba (5') del inicio transcripcional, algunos pueden ubicarse corriente abajo (3') o bien ser de tipo intragénicos. El número y tipo de elementos regulatorios varían según cada ARNm. La naturaleza de los promotores y la combinatoria de las proteínas interactuantes con ellos es uno de los principales mecanismos de regulación en los genes de tipo inducibles.

E.2.1.1.2. SECUENCIAS REGULATORIAS POTENCIADORAS (ENHANCERS)

Existen además secuencias del ADN que pueden localizarse corriente arriba o abajo del gen a regular situadas a miles de pares de bases con respecto al promotor. Las zonas de ADN sobre las cuales se ejercen acciones activadoras son llamadas potenciadoras o aumentadoras (enhancers en inglés). En términos generales una secuencia regulatoria potenciadora o enhancer regula la frecuencia con la que se realiza el proceso transcripcional.

Para un mismo gen pueden existir varias secuencias regulatorias. También existen reguladores de acción opuesta (silenciadores o amortiguadores de la transcripción). La explicación más simple del fenómeno regulatorio a distancia es proponer que la molécula de ADN se dobla en asa para permitir la aproximación de estas zonas alejadas de la doble hélice y ubica a la proteína activadora unida al "enhancer".

E.2.1.2. REGULACIÓN EN TRANS

E.2.1.2.1. FACTORES TRANSCRIPCIONALES

A diferencia de las ARN polimerasas bacterianas, las eucarióticas no hacen contacto directo con el ADN promotor sino que son reclutadas hacia este por complejos de proteínas específicas para cada tipo de ARN polimerasas. Estos complejos se han denominado SL1 para la ARN polimerasa I, TFIID para la ARN pol, II y TF IIIB para la RNA pol III respectivamente.

No hay duda alguna que los factores transcripcionales de los genes codificantes de proteínas son de crucial importancia en el control del crecimiento y la diferenciación de las células. Muchos de ellos están codificados por protooncogenes, que al activarse pueden alterar la tasa transcripcional o la calidad de las proteínas fisiológicas desencadenando un proceso oncológico.

Se pueden distinguir los denominados factores de transcripción generales (componentes del complejo de transcripción basal) y los factores de transcripción histoespecíficos (que se unen a regiones específicas promotoras/reguladoras de los genes y regulan el grado de transcripción desde el complejo de transcripción basal). Ambos tipos de proteína se unen a secuencias en el surco mayor del ADN.

Para montar la transcripción basal en un promotor dependiente de la ARN polimerasa II, se reclutan secuencialmente factores de transcripción generales. El primer factor de transcripción general que se une al promotor es el TFIID, que entra en contacto directo con la caja TATA a través de la proteína fijadora de TATA (TBP). Una vez unido el TFIIB los otros factores de transcripción generales (GTF, del inglés: general transcription factors) se unen secuencialmente y por último se reclutan la ARN polimerasa II y los factores asociados.

Este conjunto conformado por ADN, factores de transcripción generales y ARN polimerasa II se denomina complejo de transcripción basal. Este actúa como objeto de activación o represión transcripcional por la acción de proteínas regulatorias específicas de tejido. Estos factores de transcripción histoespecíficos se unen específicamente a otras secuencias de ADN en las zonas de control de los genes intercalándose en el surco mayor y comandan la interacción del complejo de transcripción basal con el ADN, lo que provee una expresión génica regulada histoespecífica.

Además de su dominio de unión al ADN, las proteínas reguladoras de la transcripción pueden tener dominios para la interacción reversible, no covalente de una proteína con otra, denominados dominios de dimerización. La interacción de dos proteínas a través de estos dominios puede ser un requisito para su unión al ADN. Por lo tanto, la unión de factores de regulación es a menudo de tipo cooperativa. Mientras muchos factores diméricos poseen dos proteínas de la misma especie (homodímeros), otros están formados por dos proteínas de diferente naturaleza (heterodímeros).

Es evidente que este tipo de proteínas poseen además de dominios de dimerización, dominios de fijación al ADN y dominios de activación transcripcional.

E.2.1.2.2. PROTEÍNAS DE UNIÓN AL ADN: CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

1- MOTIVO HELICE-GIRO-HELICE (HLH: Helix-loop-helix)

Constituye una zona proteica o dominio compuesto por dos regiones de alfa hélice separadas por una de longitud variable que forma un rulo o bucle entre ellas. Los dominios alfa helicoidales son similares estructuralmente y necesarios para la interacción con secuencias de la proteína que permiten una conformación simétrica respecto de un eje. Esta clase de proteínas a menudo contiene una región rica en aminoácidos básicos localizada en el extremo amino terminal que le permite su unión a secuencias del ADN reconocidas específicamente. Los dominios HLH son necesarios para la homo y heterodimerización. Ejemplos para las proteínas de unión al ADN con motivos HLH son: Myo-D, c-Myc y Max. Varias proteínas que no contienen la zona rica en aminoácidos básicos no se unen al ADN y actúan como represores de la transcripción por esta causa. Así, estas proteínas HLH reprimen la actividad de otras HLH por formación de heterodímeros y bloqueo de la unión al ADN.

2-DEDOS DE ZINC

Este motivo consiste en espaciamientos específicos conformados por residuos de cisteínas e histidinas que permiten la unión de cationes Zn^{2+} a la proteína, produciéndose un enlace coordinativo del metal en el centro de ellos. Este fenómeno confiere al dominio aspecto de un dedo, por lo cual es llamado comúnmente “dedo de zinc”. Estos dominios pueden encajar en los surcos mayores del ADN. El acople de estos factores regulatorios abarca la mitad de una vuelta de la doble hélice del ADN. Los ejemplos más típicos son el factor de transcripción de la ARN polimerasa II (TFIIIA) y las proteínas de la superfamilia de receptores de las hormonas permisivas (esteroideas, tiroideas, etc).

3- CIERRE DE LEUCINA (*Leucine zipper*)

Es un motivo que se origina por la distribución repetitiva de residuos de leucina espaciados por 7 aminoácidos en una distribución alfa helicoidal de la proteína. Estos residuos de Leu terminan en una zona con residuos R que protruyen con respecto a la zona helicoidal. Los grupos R se interdigitan con grupos R de otros dominios de este tipo, estabilizando así la homo o heterodimerización. Los dominios de cierre de leucina están presentes en proteínas tales como: c-myc, c-fos, c-jun y C/EBP.

La tasa de expresión de un gen es la resultante de la interacción de varios de estos factores de transcripción específicos que inducen o impiden la formación del aparato basal de transcripción (compuesto por los factores de transcripción generales).

Los factores de transcripción específica pueden de unión al ADN pueden activar o bloquear la transcripción si se fijan a secuencias reguladoras consenso cercanas a la región del promotor. Si estas proteínas se fijan a enhancers distantes de la región del promotor pueden aumentar o disminuir la tasa transcripcional de un gen que se está transcribiendo.

La actividad de estos factores de transcripción puede regularse a su vez a través de modificaciones covalentes mediadas por cascadas de quinasas/fosfatasa y en algunos casos por inducción/represión, dependiendo en todos los casos de señales externas. Esto es muy importante para coordinar las funciones biológicas de la célula y su interacción con el medio.

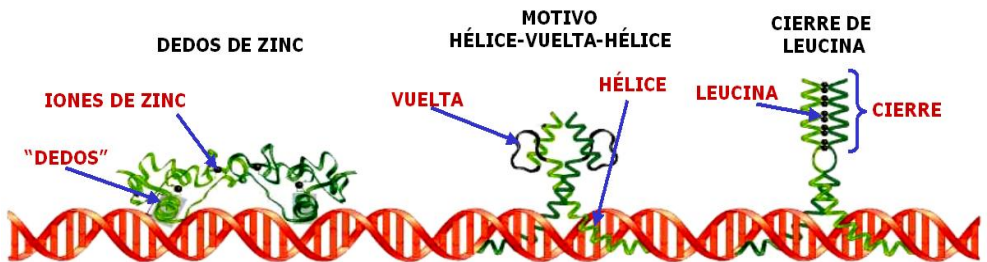


Fig. 2.25. Regulación genética por la unión de proteínas al ADN

E.2.2. OTROS MODOS DE CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

1.- Sitios alternos de inicio de la transcripción

Un gen puede codificar para varias proteínas al poseer dos exones 5' diferentes ej: el gen de la amilasa y la cadena ligera de miosina del ratón, la glucoquinasa y la alcohol deshidrogenasa en la rata y la actina en la mosca de la fruta.

2.- "Piedras del camino"

Una vez iniciada la transcripción, la velocidad del movimiento de la RNA polimerasa puede reducirse e incluso detenerse por periodos breves. Se asume que esto tiene que ver con el encuentro de la polimerasa con determinadas secuencias del ADN llamadas "piedras del camino" por su cualidad de detener la polimerasa. Se sabe que determinados factores de transcripción favorecen el paso de la enzima por estos sitios y otros provocan la liberación del aparato de transcripción de la plantilla, determinando la finalización abrupta de la transcripción al interactuar con estos sitios.

E.3. CONTROL POST-TRANSCRIPCIONAL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Aunque el inicio de la transcripción es el sitio primario de la regulación de la expresión de genes, la síntesis del transcrito primario no es el único momento en que las células controlan la producción adecuada de proteínas.

Sitios de poliadenilación alternativa

Puede ocurrir algo similar a la ocurrencia de sitios alternativos de inicio de la transcripción pero en el extremo 3'. En este caso hallándose sobre un mismo gen varios sitios susceptibles de ser poliadenilados como es el caso del gen para la cadena pesada M de inmunoglobulina. Dependiendo del sitio 3' poliadenilado, la proteína resultante puede anclarse a membrana o ser secretada, de acuerdo al estadio de desarrollo en que se encuentra la célula.

Splicing alternativo

Es un mecanismo muy difundido, que permite que un solo gen pueda codificar para más de una proteína. En muchos de estos casos se conoce más de una vía para procesar el transcrito primario obteniendo proteínas estructural y funcionalmente diferentes o bien isoformas de una proteína. Los cortes sobre el RNAhn deben producirse con absoluta precisión. Puede ocurrir que uno más exones sean removidos (dando una proteína más corta), o que uno o más intrones no sean removidos (dando una proteína más larga). Se conoce una familia de 6 proteínas llamadas ASF (factores de splicing alternativo) responsables de reconocer y seleccionar los lugares para los cortes alternativos, poseen la característica de contener dominios ricos en serina y arginina por lo que se las llama también proteínas SR. El mecanismo por el cual la célula selecciona los sitios no está claro. Los siguientes son algunos ejemplos de genes cuya expresión puede regularse por splicing alternativo:

La A tropomiosina: esta se codifica a partir de un mismo gen pero con una secuencia primaria diferente a partir de ARNm diferentes específicos en 7 tejidos.

El gen de la tirosinhidroxilasa humana: Esta enzima expresa 4 isoformas diferentes, es decir similar actividad biológica con diferentes propiedades, en este caso se expresan todas en médula suprarrenal y cerebro. El gen contiene 14 exones, al cortar y empalmar de diferente manera, la isoforma 2 tiene 12 nucleótidos más que la isoforma 1, la isoforma 3 tiene 81 más y la isoforma 4 tiene 93 nucleótidos más que la isoforma 1.L

Los RNAm de las cadenas livianas de inmunoglobulinas sufren corte y empalme alternativo, esto contribuye, como veremos en inmunología, a ampliar el repertorio de anticuerpos, es decir a reconocer más antígenos (elementos no propios) a los que pueda ser expuesto el organismo. Así como permite mejorar la respuesta inmune a un antígeno en particular.

Un mismo gen como el que codifica para la hormona calcitonina –interviniente en la regulación de los niveles de Calcio plasmático- al ser expresado en las células parafoliculares de la tiroides cuando se expresa en las neuronas hipotalámicas produce una proteína llamada CGRP (Producto relacionado al gen de calcitonina) que actúa como neurotransmisor.

La fibronectina que cuando es sintetizada por el fibroblasto y liberada a la matriz extracelular expresa dos intrones que no son expresados cuando la proteína es sintetizada en los hepatocitos y secretada al plasma.

Algunos genes codificantes para factores de transcripción en células en etapas del desarrollo pueden ser ensamblados alternativamente, la producción de una u otra variante determinará la vía de diferenciación adoptada por la célula.

En la mayor parte de los casos, la diferencia entre los productos de splicing alternativo sobre un mismo ARN difieren en regiones claves que pueden afectar a la proteína en propiedades como: la compartimentalización, el tipo de ligandos al que se unirá, la afinidad con que lo hará y si es una enzima su actividad catalítica.

Edición del ARN (Mutagénesis dirigida del ARN)

Si bien el splicing alternativo es la forma mejor estudiada y más habitual de regulación de la expresión genética a nivel de procesamiento del ARN, no es la única. La mutación puntual de una base en el ARN_{nh} o en el ARN_m, puede alterar el producto. Esto no constituye un error sino que es una herramienta utilizada por la célula para lograr una determinada proteína. En el ser humano este es el caso de las apoproteínas B100 y B48. Ambas son codificadas por el mismo gen y contienen en el ARN_{nh} los mismos exones e intrones. Cuando el gen se expresa en el hepatocito, el ARN_{nh} no sufre ningún tipo de modificación y el RNA_m procesado se traduce en ApoB100. En cambio, cuando el gen se expresa en el enterocito se produce una mutación puntual que convierte C por U en el ARN_m configurando un codón de terminación que codifica para la ApoB48.

Transporte del ARN al citoplasma

Los primeros estudios sobre el ARN_{nh} probaron que una fracción de éste es desdoblada en el núcleo por completo antes de generar ARN_m. Si bien aún los mecanismos no se conocen con certeza, los estudios actuales sugieren que la célula puede controlar que un ARN_{nh} sea o no procesado. Este es el caso de la porción proteica de una ribonucleoproteína, la U1A. Cuando ésta se expresa en cantidades altas se puede ligar a su propio ARN_{nh} e inhibir su poliadenilación de modo que el mensajero resultante tiene baja estabilidad y disminuye así tu tasa de expresión.

Estabilidad del ARNm

A diferencia de los ARN_m procariotas, cuyas vidas medias rondan los 1-5 minutos, los ARN_m eucariontes varían ampliamente en su estabilidad. Por ejemplo: el ARN_m de c-fos tiene una vida media de entre 10 y 30' en cambio el de las cadenas de globina es de más de 24 hs.

La longitud de la cola de poli A está directamente relacionada a la estabilidad citosólica del ARN_m y esto se asocia a la protección que ejerce esta secuencia al competir con el resto de la cadena por la unión a nucleasas citosólicas. La cola de poli A se halla ligada a una proteína llamada "Proteína de Enlace de Poli A" (PEPA) que protege a la secuencia de la acción de nucleasas generales y la sensibiliza para nucleasas específicas de poli A. A medida que estas nucleasas actúan la cola de poli A se acorta hasta que ya no puede ligar a PEPA y el ARN_m se vuelve susceptible a las nucleasas generales y es rápidamente degradado.

Ciertos transcriptos inestables poseen secuencias predominante pero no exclusivamente, en las regiones 3' que constituyen señales de rápida degradación para las nucleasas citoplasmáticas. Estas secuencias se llaman "secuencias desestabilizadoras", constan de unos 50 nucleótidos y son ricas en A y U. Un grupo de nucleasas citoplasmáticas que se conocen como ribozimas y poseen un ARN pequeño en su sitio activo pueden aparear con estas secuencias del extremo 3' de manera específica, acelerando la degradación del ARN_m. Como ejemplo de estos transcriptos hallamos a la mayoría de los ARN_m para factores de crecimiento (caracterizados por una vida media muy corta)

Ejemplos de control de la estabilidad del ARNm en el citosol

En el organismo humano los únicos mensajeros no poliadenilados son los mensajeros de las histonas, que se sintetizan constantemente a lo largo de todo el ciclo celular pero no se transcribe debido a su gran inestabilidad (vida media de unos pocos minutos). Cuando se progresa en G1/S lo que se incrementa es la tasa de transcripción de los ARN de modo que al haber una gran cantidad disponible, se alcanza a traducir. Una vez que la célula ha ingresado a la fase S la vida media del ARN_m de histonas se prolonga hasta 1 hora, posiblemente por la baja actividad de nucleasas en este momento del ciclo celular.

La caseína, una proteína de la leche se produce por la glándula mamaria en respuesta a prolactina. Aunque no se conoce con certeza el mecanismo, bajo la acción de prolactina no se aumenta la tasa transcripcional sino que se prolonga la estabilidad del mensajero.

La tubulina consta de dos subunidades (a y b) que heterodimerizan. Cuando este dímero de tubulina alcanza determinada cantidad en el citosol se une al extremo N terminal de los péptidos de

tubulina naciendo activando una nucleasa específica para los mensajeros de tubulina, ejerciendo así un control de retroalimentación negativa sobre su propia expresión.

La expresión de receptores de transferrina también se maneja por estabilidad del mensajero. En este caso particular, cuando las concentraciones citosólicas de hierro son bajas, el mensajero liga en su extremo 3' a la enzima aconitasa llamada también IRF (Factor de respuesta al Hierro). Esto protege al ARNm de la acción de nucleasas. Cuando la concentración citosólica de hierro aumenta, este compete con el mensajero por la IRF se une al hierro y libera el extremo 3' del mensajero del receptor de transferrina. Este extremo 3' posee 5 bucles con secuencias desestabilizadoras que son rápidamente reconocidas por ribozimas. De este modo se reduce la traducción de la proteína y con ello el ingreso de más hierro –innecesario- a la célula.

Se descubrió también que los mensajeros no se ubican al azar en el citosol. En los fibroblastos humanos el 75% de los ARNm poliadenilados se localizan en la intersección entre filamentos de actina del armazón del citoesqueleto. Si bien no se conoce claramente la significación de este hecho, en experimentos en la mosca de la fruta se comprobó que esta disposición no azarosa tiene un papel muy importante en el proceso de la fecundación.

E.4. CONTROL TRADUCCIONAL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Casi una tercera parte del ARNm citoplásmico no está unido a ribosomas aún cuando más del 90% de los ribosomas se encuentre en actividad. Se puede regular la velocidad con que los mensajeros son traducidos y el número de veces que debe traducirse.

Existe un control general, global o inespecífico de la traducción ejercido sobre los factores del complejo de traducción. Por otro lado se conocen casos específicos o control particular de la traducción de ciertos ARNm.

Control general de la traducción

Todos los ARNm celulares tienen cap con la guanosina metilada y esa estructura aumenta la traducción. Cuando por alguna razón de disposición espacial del extremo 5' del ARN el cap no queda disponible para su interacción el factor de iniciación IFe4E la traducción disminuye. Puede controlarse también la actividad de los factores de iniciación: IFe2B, IFe3, IFe4B e IFe4F. La actividad de estos factores se controla por fosforilación. Esta fosforilación a su vez responde a diversos estímulos que pueden ser fisiológicos (factores activadores de cascadas de quinasa) o no (desnutrición severa, hiperosmolaridad, infección viral o shock térmico).

El IFe2B parece ser entre ellos el más importante desde el punto de vista del control de la traducción. En el caso particular del IFe2B es la subunidad a la susceptible de ser fosforilada por una proteínaquinasa independiente de AMPc que responde a señales de estrés y se inactiva evitando la formación del complejo 40S.

El IFe4F puede ser fosforilado por Insulina y Cascadas de quinasa activadas por mitógeno en este caso la fosforilación activa al factor promoviendo un aumento en la traducción. Existen 2 proteínas (4E-BP1 y 4E-BP2) que se ligan al IFe4F inactivándola. La insulina y los factores de crecimiento pueden fosforilarlas liberando al IFe4F y dejando disponibles los sitios de fosforilación para potenciar la estimulación de la actividad del factor y con ello la síntesis de proteínas.

Control particular de la traducción

Depende de sustancias reguladoras que modifican la configuración de un tramo de nucleótidos no traducibles localizados en el extremo 5' entre el cap y el codón de iniciación.

Un ejemplo de este tipo de regulación lo proporciona la traducción del mensajero de la Ferritina que se une al hierro para su depósito intracelular. Cuando las concentraciones citosólicas de hierro aumentan la síntesis de ferritina se produce a altas velocidades, el hierro se liga a la aconitasa o IRF. En cambio, cuando estas concentraciones disminuyen la IRF queda libre y se liga al ARNm de la ferritina formando un bucle en el extremo 5' que impide el ligado de IFe4F y con ello el ensamblaje del aparato de traducción, bloqueando de esta manera la producción innecesaria de proteína.

Otro ejemplo podemos verlo en los reticulocitos en que la síntesis del hem está controlada por el propio grupo hem. Cuando hay suficiente hem, este activa a la proteinquinasa de IFe2B regulada por hem que inactiva al factor por fosforilación.

En los últimos años se han descubierto nuevos procesos en cuanto a control de la traducción que operan en algunas células en particular. Ellos son:

Cambio del marco de la traducción

Es decir, el ribosoma cambia la pauta de lectura en algún punto de su movimiento a lo largo del ARNm desplazándose un nucleótido hacia atrás o hacia delante, pudiendo, un mismo mensajero dar origen a dos proteínas.

Salto del codón de terminación

El ribosoma pasa por alto el codón de terminación y continúa leyendo la secuencia de nucleótidos.

Paso por alto de la traducción

El ribosoma “salta” una secuencia de nucleótidos en el mensajero de modo que queda un mensajero más largo que la proteína porque resta una porción interna del mensaje sin traducir, pudiendo nuevamente un mismo mensajero dar origen a dos proteínas

Empalme de proteínas

Al modo del splicing se conocen casos en que un segmento específico del polipéptido se secciona y los dos bordes se unen en forma covalente.

E.5. CONTROL POST- TRADUCCIONAL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

El péptido naciente del ribosoma puede sufrir diversas modificaciones acorde con su función biológica posterior incluyendo, remoción del extremo amino terminal, agregado de secuencias señal para exportación, acilaciones, metilaciones, sulfataciones, glicosilaciones, prenilaciones, modificaciones dependientes de vitamina C, carboxilaciones dependientes de vitamina K –como en el caso de los factores de coagulación- o bien clivajes post-traduccionales para tornarse activas (lo cual es un modo de controla su actividad como en el caso de algunas enzimas y hormonas peptídicas)

Todas estas modificaciones pueden ser controladas por señales internas (pH intracelular, actividad de chaperonas moleculares) o externas (cascadas de quinasa que controlan fosforilaciones) Cualquier problema en estas modificaciones post-traduccionales puede desencadenar alteraciones en la fisiología de la célula. La actividad post-traducciona se controla a través de la regulación de la actividad de las enzimas intervinientes en los procesos citados.

Cualquiera sea la estructura y función de la proteína es indispensable un correcto plegamiento post-traducciona de los péptidos ya que la formación de estructuras 2°, suprasecundarias y 3°, así como las oligomerizaciones serán las responsables de que la proteína sea funcional.

Proteólisis limitada: poliproteínas

Algunos mensajeros codifican para poliproteínas. Éstas son productos transitorios que se escinden en varias proteínas, cada una con estructura y función diferente. Un ejemplo de poliproteína es el producto del gen POMC (Proopiomelanocortina) que puede escindirse en modo diferencial según sea que esté en las células adrenocorticotropas del lóbulo anterior de la hipófisis –generando ACTH y b lipotrofina- o en las células de la pars intermedia donde genera bendorfina, glipotrofina y hormona estimulante de Melanocitos en sus dos formas aMSH y bMSH.

Control sobre la estabilidad de las proteínas

Las células pueden controlar el tiempo de supervivencia de las proteínas una vez que han sido sintetizadas y modificadas post-traduccionalmente. Aunque no se trata directamente de la regulación de la expresión de genes, es una extensión del tema.

Los mecanismos que controlan la estabilidad proteica no están bien comprendidos, aunque se sabe que en las proteínas que en el extremo amino terminal son ricos en metionina, serina, alanina, treonina, valina y glicina son estables por más de 20hs en cambio los que son ricos en fenilalanina, ácido aspártico, lisina y arginina tienen una vida menor a 5'. Esto se llama "Regla del Extremo N". Las últimas secuencias mencionadas se llaman "Secuencias PEST" – por la nomenclatura internacional de aminoácidos- y son altamente sensibles al reconocimiento por ubiquitina y con ello su degradación en el proteosoma.

III MUTACIONES

La definición que dio De Vries en 1901 de la mutación era la de cualquier cambio heredable en el material hereditario que no se puede explicar mediante segregación o recombinación.

La definición de mutación a partir del conocimiento de que el material hereditario es el ADN y de la propuesta de la Doble Hélice para explicar la estructura del material hereditario propuesta por Watson y Crick en 1953, sería que una mutación es cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN.

La mutación es la fuente primaria de variabilidad genética en las poblaciones, mientras que la *recombinación* al crear nuevas combinaciones a partir de las generadas por la mutación, es la fuente secundaria de variabilidad genética

A. MUTACIONES

A.1. MUTACIÓN SOMÁTICA Y MUTACIÓN EN LA LÍNEA GERMINAL

Mutación somática: Afecta a las células somáticas del individuo. Como consecuencia aparecen individuos *mosaico* que poseen dos líneas celulares diferentes con distinto genotipo. Una vez que una célula sufre una mutación, todas las células que derivan de ella por divisiones mitóticas heredarán la mutación (herencia celular). Un individuo mosaico originado por una mutación somática posee un grupo de células con un genotipo diferente al resto, cuanto antes se haya dado la mutación en el desarrollo del individuo mayor será la proporción de células con distinto genotipo. En el supuesto de que la mutación se hubiera dado después de la primera división del cigoto (en estado de dos células), la mitad de las células del individuo adulto tendrían un genotipo y la otra mitad otro distinto. Las mutaciones que afectan solamente a las células de la línea somática no se transmiten a la siguiente generación.

Mutaciones en la línea germinal: afectan a las células productoras de gametos apareciendo gametos con mutaciones. Estas mutaciones se transmiten a la siguiente generación y tienen un mayor importancia desde el punto de vista evolutivo.

A.2. NIVELES MUTACIONALES

Es una clasificación de las mutaciones basada en la cantidad de material hereditario afectado por la mutación:

Mutación génica: mutación que afecta a un solo gen.

Mutación cromosómica: mutación que afecta a un segmento cromosómico que incluye varios genes.

Mutación genómica: mutación que afecta a cromosomas completos (por exceso o por defecto) o a juegos cromosómicos completos.

A.3. MUTACIÓN ESPONTÁNEA E INDUCIDA

Mutación espontánea: se produce de forma natural o normal en los individuos.

Mutación inducida: se produce como consecuencia de la exposición a agentes mutagénicos químicos o físicos.

A.4. MUTACIONES GÉNICAS

Sustituciones de bases: cambio o sustitución de una base por otra en el ADN.

Transiciones: cambio de una purina (Pu) por otra purina, o bien cambio de una pirimidina (Pi) por otra pirimidina.

Transversiones: cambio de una purina (Pu) por una pirimidina (Pi) o cambio de una pirimidina (Pi) por una purina (Pu).

Inserciones o adiciones y deleciones de nucleótidos: se trata de ganancias de uno o más nucleótidos (inserciones o adiciones) y de pérdidas de uno o más nucleótidos (deleciones). Tienen como consecuencia cambios en el cuadro o pauta de lectura cuando el número de nucleótidos ganado o perdido no es múltiplos de tres.

Duplicaciones: consiste en la repetición de un segmento de ADN del interior de un gen.

Inversiones: un segmento de ADN del interior de un gen se invierte, para ello es necesario que se produzcan dos giros de 180° , uno para invertir la secuencia y otro para mantener la polaridad del ADN.

Transposiciones: un segmento de un gen cambia de posición para estar en otro lugar distinto del mismo gen o en otro lugar del genoma.

TIPOS DE MUTACIONES GÉNICAS

Los diferentes tipos de mutaciones pueden observarse como alteraciones por transición o Transversion en el ADN y en la proteína:

Tipos de mutaciones génicas:

En el ADN:

Transiciones

Transversiones

En la PROTEÍNA

Mutación silenciosa

Mutación neutra

Mutación tipo cambio de sentido

Mutación sin sentido

Mutación del tipo cambio de fase o pauta de lectura

Ejemplos y resultados de estas mutaciones se describen en la tabla XX

Tabla 2.9. Tipos de mutaciones génicas	
En el ADN	En el ADN
Transiciones	Pu→Pu o Pi→Pi: AT→GC, GC→AT, CG→TA y TA→CG
Transversiones	Pu→Pi o Pi→Pu: AT→CG, AT→TA, GC→TA, GC→CG, TA→GC, TA→AT, CG→AT y CG→GC
En la Proteína	En la Proteína
Mutación silenciosa	Tripletes que codifican para el mismo aminoácido: AAG(arg)→CGG(arg)
Mutación neutra	Tripletes que codifican para aminoácidos equivalentes distintos. AAA(lys)→AGA(arg). Ambos son aminoácidos básicos
Mutación cambio de sentido	Aparece un nuevo triplete que codifica para un aminoácido de distinto tipo. La proteína pierde su función.
Mutación sin sentido	Aparece un triplete de terminación o FIN: CAG(gln)→UAG(FIN)
Mutación cambio de fase o pauta de lectura	Adición o delección de un único par de nucleótidos o de varios pares de nucleótidos, siempre que no sean múltiplo de tres

Es importante aclarar el concepto de mutación silenciosa, una mutación silenciosa es cualquier alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN que no produce cambio en el fenotipo estudiado. Imaginemos que la característica externa o fenotipo analizado es simplemente la función de un enzima, es evidente que existen mutaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN que no producen cambios en la secuencia de aminoácidos, pero también hay mutaciones en el ADN que producen cambios en la secuencia de aminoácidos que no alteran la función del enzima analizado. Ambas tipos de mutaciones son silenciosas, ya que ninguna altera la función del enzima.

A.5. MUTACIÓN ESPONTÁNEA

Las principales causas de las mutaciones que se producen de forma natural o normal en las poblaciones son tres:

- Errores durante la replicación.
- Lesiones o daños fortuitos en el ADN.
- Los elementos genéticos transponibles.

A.5.1. ERRORES EN LA REPLICACIÓN

Vamos a considerar tres tipos de errores durante la replicación del ADN:

La tautomería: las bases nitrogenadas se encuentran habitualmente en su forma cetónica y con menos frecuencia aparecen en su forma tautomérica enólica o imino. Las formas tautoméricas o enólicas de las bases nitrogenadas (A*, T*, G* y C*) muestran relaciones de apareamiento distintas: A*-C, T*-G, G*-T y C*-A. El cambio de la forma normal cetónica a la forma enólica produce transiciones. Los errores en el apareamiento incorrecto de las bases nitrogenadas pueden ser detectados por la función correctora de pruebas de la ADN polimerasa III.

Las mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura: se trata de inserciones o delecciones de uno o muy pocos nucleótidos. Según un modelo propuesto por Streisinger, estas mutaciones se producen con frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En las regiones con secuencias repetidas, por ejemplo, AAAAAAAAAA..., o por ejemplo, ATATATATATATATAT..., durante la replicación se puede producir el deslizamiento de una de las dos hélices (la hélice molde o la de nueva síntesis) dando lugar a lo que se llama el "apareamiento erróneo deslizado". El deslizamiento de la hélice de nueva síntesis da lugar a una adición, mientras que el deslizamiento de la hélice molde origina una delección. En el gen lac I (gen estructural de la proteína represora) de *E. coli* se han

encontrado puntos calientes (regiones en las que la mutación es muy frecuente) que coinciden con secuencias repetidas: un ejemplo es el punto caliente CTGG CTGG CTGG.

Deleciones y duplicaciones grandes: las deleciones y duplicaciones de regiones relativamente grandes también se han detectado con bastante frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En el gen lac I de *E. coli* se han detectado deleciones grandes que tienen lugar entre secuencias repetidas. Se cree que estas mutaciones podrían producirse por un sistema semejante al propuesto por Streisinger ("Apareamiento erróneo deslizado") o bien por sobrecreuzamiento desigual. Del sobrecreuzamiento desigual hablaremos más adelante en el curso.

A.5.2. LESIONES O DAÑOS FORTUITOS EN EL ADN

Pueden darse tres tipos de daños fortuitos en el ADN:

Despurinización: rotura del enlace glucosídico entre la base nitrogenada y el azúcar al que está unida con pérdida de una Adenina (A) o de una Guanina (G). Como consecuencia aparecen sedes Apurínicas. Existe un sistema de reparación de este tipo de lesiones en el ADN. Este tipo de lesión es la más recurrente o frecuente: se estima que se produce una pérdida de 10.000 cada 20 horas a 37°C.

Desaminación: consiste en la pérdida de grupos amino. La Citosina (C) por desaminación se convierte en Uracilo (U) y el Uracilo empareja con Adenina (A) produciéndose transiciones: GC→AT. El Uracilo (U) no forma parte del ADN, existiendo un enzima llamada glucosidasa de uracilo encargada de detectar la presencia de U en el ADN y retirarlo. Al retirar el Uracilo (U) se produce una sede apirimidínica. La 5-Metil-Citosina (5-Me-C) por desaminación se convierte en Timina (T). La Timina (T) es una base normal en el ADN y no se retira, por tanto estos errores no se reparan. Este tipo de mutación también genera transiciones.

Daños oxidativos en el ADN: El metabolismo aeróbico produce radicales superóxido O₂, peróxido de hidrógeno H₂O₂ e hidroxilo. Estos radicales producen daños en el ADN, y una de las principales alteraciones que originan es la transformación de la Guanina (G) en 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina que aparece con la Adenina (A). La 8-oxo-7,8-dihidro-desoxiguanina recibe el nombre abreviado de 8-oxo-G. Esta alteración del ADN produce transversiones: GC→TA. La Timidina se convierte en Glicol de timidina.

A.5.3. ELEMENTOS GENÉTICOS TRANSPONIBLES

Los elementos genéticos transponibles son secuencias de ADN que tienen la propiedad de cambiar de posición dentro del genoma, por tal causa también reciben el nombre de elementos genéticos móviles. Por tanto, cuando cambian de posición y abandonan el lugar en el que estaban, en ese sitio, se produce un deleción o pérdida de bases. Si el elemento transponible estaba insertado en el interior de un gen, puede que se recupere la función de dicho gen. De igual forma, si el elemento genético móvil al cambiar de posición se inserta dentro de un gen se produce una adición de una gran cantidad de nucleótidos que tendrá como consecuencia la pérdida de la función de dicho gen. Por consiguiente, los elementos genéticos transponibles producen mutaciones.

Su existencia fue propuesta por B. McClintock de 1951 a 1957 en maíz, sin embargo, su existencia no se demostró hasta mucho más tarde en bacterias. En el fenómeno de la transposición no se ha encontrado una relación clara entre la secuencia de la sede donadora (lugar en el que está el transposón) y la sede aceptora (lugar al que se incorpora el transposón). Algunos transposones muestran una preferencia por una determinada región (zona de 2000 a 3000 pares de bases), pero dentro de ella parecen insertarse al azar.

A.5.3.1. TRANSPOSONES EN EUKARIOTES

Transposones en maíz

Los transposones fueron descubiertos por B. McClintock (1951 a 1957) en maíz, sin embargo, cuando postuló su existencia la comunidad científica no comprendió adecuadamente sus trabajos. Años más tarde, ella misma comparó los "*elementos controladores*" que había descrito (elementos cromosómicos transponibles) de maíz con los transposones de los plasmidios. Sus trabajos recibieron el Premio Nobel en 1983.

Dentro de las familias de elementos controladores de maíz hay que distinguir dos clases:

Los elementos autónomos: capaces de escindir de la sede donadora y transponerse.

Los elementos No autónomos: son estables, y solamente se vuelven inestables en presencia de los autónomos en posición trans.

En el sistema Ac-Ds (Activador-Disociación) estudiado por B. McClintock, Ac es el elemento autónomo y Ds es el elemento No autónomo. Además del sistema Ac-Ds en maíz se han descrito otros sistemas como el Mu (Mutador), sistema Spm (Supresor-Mutador), sistema R-stippled y sistema MrM.

Transposones en boca de dragón, petunia y soja:

También se han encontrado transposones en otras especies de plantas:

Boca de dragón (*Anthriscum majus*): familia de transposones Tam1 (1700 pb), Tam2 y Tam3 (5000 pb).

Petunia, soja (*Glycine max*), etc..

Transposones en levaduras:

Igualmente en levaduras también se han detectado transposones, por ejemplo, el sistema "flip-flop" de control del tipo de apareamiento en *Schizosaccharomyces pombe*, el modelo en "casette" de *Saccharomyces cerevisiae*. También, se han descrito los transposones de la familia Ty (6300 pb).

Transposones en *Drosophila melanogaster*:

En *Drosophila melanogaster* se han descrito varias familias de transposones, siendo las más importantes los elementos "copia", elementos P y los elementos FB (foldback).

En *Drosophila melanogaster* se ha descrito el fenómeno de la Disgénesis híbrida, uno de los sistemas responsables es el sistema P-M. En los cruzamientos ♂ P x ♀ M (machos P capturados en la naturaleza por hembras M del laboratorio) la descendencia híbrida es viable y aparentemente normal, aunque es estéril. En cruzamientos ♂ M x ♀ P (machos del laboratorio por hembras capturadas en la naturaleza) la descendencia es normal y fértil en las sucesivas generaciones. Este diferente comportamiento de los híbridos en las dos direcciones del cruzamiento, se denomina Disgénesis híbrida y se debe a la activación de un elemento P en la línea germinal.

Transposones en mamíferos:

En mamíferos se conocen tres clases de secuencias que son capaces de transponerse o cambiar de posición a través de un ARN intermediario:

Retrovirus endógenos: semejantes a los retrovirus, no pueden infectar nuevas células y están restringidos a un genoma, pero pueden transponerse dentro de la célula. Poseen largas secuencias repetidas en los extremos (LTR), genes env (con información para la proteína de la cubierta) y genes que codifican para la transcriptasa inversa, como los presentes en retrovirus.

Retrotransposones o retroposones: carecen de LTR y de los genes env (con información para la proteína de la cubierta) de retrovirus. Contienen genes para la transcriptasa inversa y pueden transponerse. Tienen una secuencia rica en pares A-T en un extremo. Un ejemplo, son los elementos LINE-1 (elementos largos dispersos) en humanos y ratones.

Retropseudogenes: carecen de genes para la transcriptasa inversa y por consiguiente son incapaces de transponerse de forma independiente, aunque si pueden cambiar de posición en presencia de otros elementos móviles que posean información para la transcriptasa inversa. Poseen una región rica en pares A-T en un extremo y los hay de dos tipos:

Pseudogenes procesados: están en bajo número de copias y derivan de genes transcritos por la ARN Polimerasa II, siendo genes que codifican para polipéptidos. Estos pseudogenes procesados carecen de intrones.

SINES (elementos cortos dispersos): están en alto número de copias en mamíferos. Dos ejemplos son la secuencia Alu de humanos y B1 de ratón, que derivan de genes transcritos por la ARN polimerasa III utilizando un promotor interno.

La secuencia Alu es la más abundante en el genoma humano, existiendo 750.000 copias dispersas por el genoma, aproximadamente existe una copia cada 4000 pb. Esta secuencia posee un contenido relativamente alto en (G+C) y presenta una elevada homología (70-80%) con la secuencia B1 de ratón. Se la denomina secuencia Alu por poseer en su interior una diana para la endonucleasa de restricción Alu.

Las secuencias Alu humanas tienen alrededor de 280 pb y están flanqueadas por repeticiones directas cortas (6-18 pb). Una secuencia típica Alu es un dímero repetido en tandem, la unidad que se repite tiene un tamaño aproximado de 120 pb y va seguida de una corta secuencia rica en pares A-T. Sin embargo, existe una asimetría en las unidades repetidas, de manera que la segunda unidad contiene una secuencia de 32 pb ausente en la primera.

Las unidades repetidas de la secuencia Alu muestran un elevado parecido con la secuencia del ARN 7SL, un componente que juega un papel importante en el transporte de las proteínas a través de la membrana del retículo endoplasmático.

A.6. MUTAGÉNESIS INDUCIDA

Existen diferentes agentes físicos y químicos que producen mutaciones en el ADN. Durante los primeros tiempos de la Genética los investigadores trataron de producir artificialmente mutaciones sin conseguirlo, hasta que Muller en 1927 y Stadler en 1928 demostraron los efectos mutagénicos de los rayos X en *Drosophila*, maíz y cebada.

H. J. Muller recibió el Premio Nobel en 1946 por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X.

Entre los agentes físicos que producen mutaciones, están las radiaciones ionizantes (por ejemplo los Rayos X) y las radiaciones no ionizantes (la luz ultravioleta).

Las radiaciones ionizantes producen los siguientes efectos a nivel celular:

Efectos genéticos: alteraciones en los genes.

Efectos citogenéticos: alteraciones en los cromosomas: roturas cromosómicas y translocaciones.

Efectos fisiológicos: alteraciones en las enzimas y hormonas.

Posteriormente, se demostró que otros agentes físicos y químicos producían mutaciones.

ESPECIFICIDAD MUTACIONAL

La especificidad mutacional significa que muchos agentes mutágenos tienden a producir un determinado tipo de mutación, por ejemplo:

Etilmetanosulfonato (EMS)

Produce fundamentalmente transiciones GC→AT.

Nitrosoguanidina (NG)

Produce esencialmente transversiones GC→TA.

Luz ultravioleta (UV)

Produce transiciones y transversiones.

A.7. MECANISMOS DE MUTAGÉNESIS

Los principales mecanismos por los que se producen las mutaciones son los siguientes:

- 1.- Reemplazar una base en el ADN.
- 2.- Mutágenos que alteran las bases produciendo emparejamientos erróneos específicos.
- 3.- Agentes de tipo intercalante.
- 4.- Mutágenos que producen pérdida del emparejamiento específico.

Reemplazar una base en el ADN: Los análogos de bases son compuestos químicos que pueden reemplazar a una base determinada. Por ejemplo, el 5-Bromouracilo (5BU) es análogo de la Timina (T) y puede reemplazarla. El 5BU en su forma cetónica empareja con la Adenina (A) mientras que en su forma enólica (5BU*) empareja con la Guanina (G). El 5BU es más inestable y produce transiciones. La 2-Aminopurina (2AP) es análogo de la Adenina (A) y puede reemplazarla. La 2AP apareja con la Timina (T) pero en su forma imino (2AP*) empareja con la Citosina (C). Esta alteración produce transiciones.

Mutágenos que alteran las bases produciendo emparejamientos erróneos específicos: existen varios tipos de agentes mutagénicos que alteran las bases nitrogenadas produciendo emparejamientos erróneos

Agentes alquilantes: como el EMS que añade radicales etilo y produce transiciones GC→AT. La NG añade radicales metilo y produce también transiciones GC→AT.

Hidroxilamina (HA): produce específicamente transiciones GC→AT.

Iones bisulfito y ácido nitroso: producen desaminación. El ácido nitroso transforma la Citosina (C) en Uracilo (U), el Uracilo (U) empareja con la Adenina (A) produciendo transiciones. La desaminación de las Adenina (A) la convierte en hipoxantina (H) que empareja con la Citosina (C) produciendo transiciones.

Agentes de tipo intercalante como la Proflavina, Naranja de acridina y Compuestos ICR: son compuestos con estructuras planas que se meten o intercalan entre las bases nitrogenadas del ADN produciendo adiciones o deleciones de un solo par de nucleótidos.

Mutágenos que producen pérdida del emparejamiento específico: estos mutágenos dañan muchas bases nitrogenadas y producen como consecuencia un bloqueo de la replicación del ADN. La mayoría de los compuestos cancerígenos producen este tipo de alteraciones. Debido a la gran cantidad de alteraciones que producen en el ADN como primera medida se produce un bloqueo de la replicación y se ponen en marcha un sistema de emergencia denominado abreviadamente SOS para reparar los daños y permitir que la célula se replique y pueda seguir viviendo. El sistema SOS consta de al menos tres genes denominados recA, umuC y umuD. Este sistema produce un relajamiento de la especificidad de apareamiento de la ADN polimerasa III de *E. coli*. Algunos ejemplos de esta situación son:

Luz ultravioleta (UV): produce dímeros de pirimidinas. Cuando hay dos pirimidinas sucesivas en la misma hélice la luz UV hace que se produzcan puente de hidrógeno entre ambas. Los más frecuentes son los dímeros de Timinas.

Aflatoxina B₁: se une a la Guanina (G) modificándola de manera que la Guanina modificada se separa del azúcar al que estaba unida produciendo una sede apurínica. El sistema SOS pone habitualmente en la sede apurínica una Adenina (A) dando lugar a transversiones. Es un potente carcinógeno.

Benzopireno: es un producto resultante de los motores de combustión y es un potente carcinógeno.

A.8. REPARACIÓN DE LOS DAÑOS EN EL ADN

Como ya hemos venido viendo hasta el momento, existen muchos agentes físicos y químicos que pueden producir lesiones en el ADN. Por tanto, deben existir mecanismos que permitan prevenir y reparar los daños que se producen en el material hereditario tanto de forma espontánea como los inducidos.

Como ya hemos visto cuando hablamos de la replicación del ADN, la propia ADN polimerasa III posee la subunidad ϵ que tiene una función correctora de pruebas que permite detectar cuando la ADN polimerasa ha introducido un nucleótido que no es el correcto y retirarlo. Este es un primer mecanismo que evita que se produzcan mutaciones durante la replicación. Además de este mecanismo existen otros que previenen posibles daños y que reparan las lesiones producidas:

- 1.- Sistemas que evitan los errores antes de que ocurran.
- 2.- Reparación directa de las lesiones en el ADN.
- 3.- Sistemas de reparación por escisión.
- 4.- Reparación posterior a la replicación.

A.8.1. SISTEMAS QUE EVITAN LOS ERRORES ANTES DE QUE OCURRAN

Superóxido dismutasa: este enzima convierte los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno.

Catalasa: este enzima convierte el peróxido de hidrógeno en agua.

Gen *mutT*: este gen codifica para un enzima que impide la incorporación de la 8-oxo-G al ADN. Este enzima hidroliza el trifosfato de la 8-oxo-G a la forma monofosfato.

A.8.2. REPARACIÓN DIRECTA DE LAS LESIONES EN EL ADN

Fotorreactivación: sistema de reparación directa de los daños producidos por la luz UV. La luz UV produce dímeros de pirimidinas, fundamentalmente dímeros de Timinas. El enzima Fotoliasa codificada por el gen *phr* reconoce en la oscuridad los dímeros de Timina y se une a ellos, y cuando se expone a la luz (mediante un fotón) deshace el dímero de Timinas.

Transferasa de grupos alquilo (metilo o etilo): elimina los grupos alquilo producidos por el EMS o por NG. El enzima *metiltransferasa* transfiere el grupo metilo de la O-6-metilguanina a una cisteína (cys) de la enzima.

A.8.3. SISTEMAS DE REPARACIÓN POR ESCISIÓN

Reparación de los daños de la luz UV (Endonucleasa *uvrABC*): La Endonucleasa *uvrABC* es una escilnucleasa codificada por los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrC* que corta el ADN. La Helicasa II de ADN separa las dos hélices y retira 12 nucleótidos. La ADN polimerasa I rellena el hueco producido por la Helicasa II y la Ligasa sella los extremos.

Reparación AP: reparación de las sedes apurínicas o apirimidínicas. La llevan a cabo las Endonucleasas AP de la clase I que cortan por el extremo 3' y las de la clase II que cortan por el extremo 5'. Una exonucleasa elimina una pequeña región que contiene entre dos y 4 nucleótidos, la ADN polimerasa I rellena el hueco y la Ligasa sella los extremos.

Reparación mediante glucosidasas: estas enzimas detectan las bases dañadas y las retiran rompiendo el enlace N-glucosídico con el azúcar. Como consecuencia se origina una sede AP que se repara de la forma indicada anteriormente (reparación AP). La Glucosidasa de Uracilo elimina el Uracilo (U) del ADN. La Glucosidasa de Hipoxantina, elimina la Hipoxantina (H) del ADN. Además de estas dos glucosidasas existen otras diferentes.

Sistema GO: dos glucosidasas producto de los genes *mutM* y *mutY* actúan conjuntamente para eliminar las lesiones que produce la 8-oxo-G (GO).

A.8.4. REPARACIÓN POSTERIOR A LA REPLICACIÓN

Reparación de apareamientos incorrectos: la reparación de apareamientos incorrectos posterior a la replicación requiere la existencia de un sistema que sea capaz de realizar las siguientes operaciones:

- Reconocer las bases mal apareadas.
- Determinar cual de las dos bases es la incorrecta.
- Eliminar la base incorrecta y sintetizar.

Esta reparación la realizan los productos de los genes *mutH*, *mutL*, *mutS* y *mutU*. Además, para distinguir la hélice de nueva síntesis de la hélice molde y así saber eliminar la base incorrecta, el sistema consiste utiliza el hecho de que la hélice de nueva síntesis tarda un cierto tiempo en metilarse la Adenina (A) de la secuencia GATC, mientras que la A de la secuencia GATC de la hélice molde ya está metilada.

La enzima que reconoce la secuencia GATC metilando la A que contiene es la Metilasa de Adenina.

Reparación por recombinación: cuando la ADN polimerasa III encuentra un dímero de Timina (T) producido por luz UV no sabe que nucleótido poner saltando la región y dejando un hueco. Como consecuencia esa región queda como ADN de hélice sencilla.

Debido a que la luz UV produce muchos dímeros de Timina, se produce un bloqueo en la replicación y para evitar que la célula muera y pueda replicarse se dispara el sistema de emergencia SOS.

La puesta en marcha del sistema SOS comienza porque el ADN de hélice sencilla activa a la proteína RecA que a su vez interacciona con la proteína LexA. La proteína LexA es un represor de los genes *uvrA*, *uvrB*, *uvrD*, *sulA* y *sulB*. Todos estos genes tienen en el promotor una secuencia denominada caja SOS. La proteína LexA normalmente impide la transcripción o expresión de los genes citados anteriormente, pero cuando interacciona con la proteína RecA deja de impedir la expresión de estos genes, pudiéndose sintetizar las proteínas correspondientes y reparar los daños producidos por la luz UV.

A.9. CARÁCTER PREADAPTATIVO DE LA MUTACIÓN

Una de las preguntas más importantes acerca de las mutaciones es saber si estas se producen en los individuos de las poblaciones independientemente de si confieren o no al individuo alguna ventaja adaptativa, en cuyo caso la mutación tendría un carácter preadaptativo, o si por el contrario, las mutaciones se producen como consecuencia de una adaptación fisiológica de los individuos al ambiente, en cuyo caso la mutación tendría un carácter postadaptativo, ya que estaría inducida por el propio ambiente.

B. MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Las mutaciones cromosómicas pueden ser divididas en estructurales y numéricas y se clasifican de acuerdo a la Tabla XX

Tabla 2.10. Mutaciones cromosómicas		
ESTRUCTURAL Afectan a la estructura de los cromosomas, forma y tamaño	VARIACION NUMÉRICA DE GENES	DELECCIONES Pérdida de genes
		DUPLICACIONES Aumento de genes
	VARIACION EN LA DISPOSICIÓN DE GENES	INVERSIONES Inversión de genes
		TRANSLOCACIONES Intercambio de genes entre cromosomas
NUMÉRICA	VARIACIÓN EN EL NUMERO DE JUEGOS CROMOSÓMICOS	HAPLOIDÍA Disminuye el número de juegos cromosómicos
		POLIPLOIDÍA Aumenta el número de juegos cromosómicos
	VARIACIÓN EN EL NUMERO DE CROMOSOMAS	ANEUPLOIDÍA No hay numero exacto de juegos cromosómicos, Pérdidas o Ganancias de uno, dos, tres o más cromosomas

B.1. VARIACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

En una población donde exista un polimorfismo para variaciones cromosómicas estructurales, podemos encontrar individuos homocigóticos estructurales normales, es decir sin ninguna mutación, individuos homocigóticos estructurales para la mutación, es decir con ambos cromosomas homólogos afectados por la mutación e individuos heterocigóticos estructurales, con un cromosoma normal y el otro portador de la mutación. Los individuos heterocigóticos estructurales suelen presentar una configuración crítica en meiosis y producir gametos inviables.

B.1.1. DELECCIONES

Un individuo es portador de una deleción cuando le falta un segmento cromosómico, si este segmento es un extremo del cromosoma, la alteración se denomina deficiencia. Si la deleción es muy grande es visible al microscopio óptico ya que el cromosoma presenta menor tamaño del normal.

La deleción en homocigosis suele ser letal para el individuo portador, si se presenta en heterocigosis, el efecto será más o menos deletéreo dependiendo de la importancia de los genes presentes en el segmento perdido. En individuos con determinación sexual XX-XY o XX-X0, las deleciones del cromosoma X son letales en los machos; En las hembras dependiendo del sistema de compensación de dosis génica, puede producir algunos efectos fenotípicos en el individuo heterocigótico. En la especie humana, en nacidos vivos, la deleción más frecuente y estudiada, es la conocida como síndrome de "Grito de gato", consiste en una deficiencia del brazo corto del cromosoma 5, que produce un retraso mental y finalmente la muerte del individuo.

En meiosis la configuración crítica para detectar una deleción es ver un bivalente heteromorfo, o bien observar una falta de apareamiento (bucle o lazo en el cromosoma no delecionado) en un segmento intersticial.

Dada la letalidad y el desequilibrio orgánico y cromosómico que producen las deleciones, la selección natural tiende a eliminarlas y por ello la importancia evolutiva de las deleciones es prácticamente nula.

B.1.2. DUPLICACIONES

Las duplicaciones surgen cuando un segmento cromosómico se replica más de una vez por error en la duplicación del ADN, como producto de una reorganización cromosómica de tipo estructural (ver más adelante inversiones y translocaciones), o relacionado con un proceso de sobrecruzamiento defectuoso. Las duplicaciones no suelen ser deletéreas, más bien diríamos que es una fuente de nuevo material genético y base para nuevos cambios evolutivos. Muchas de las familias génicas con un origen evolutivo común, o las familias multigénicas pueden tener su origen en las duplicaciones. Si el segmento afectado es de gran tamaño, se puede detectar en meiosis con los mismos criterios que en las deleciones (bivalente heteromorfo o zona intersticial desapareada en el cromosoma con la duplicación).

Las duplicaciones no suelen tener una manifestación fenotípica observable a simple vista, sino mediante análisis citogenéticos y moleculares. Un caso especial es la mutación Bar en *Drosophila melanogaster*, detectable porque los individuos mutantes poseen unos ojos con menos facetas y con una forma más estrecha que los individuos normales. El carácter Bar tiene una herencia dominante y ligada al sexo. Realmente es una duplicación de la región 16A del cromosoma X. Cuando se produce un sobrecruzamiento desigual se obtienen cromosomas con tres regiones 16 A y este caso también es observable ya que los individuos portadores de esta variante (ultra Bar o doble Bar) muestran un ojo más estrecho y con menos facetas que los Bar. Esta disminución en las facetas y tamaño del ojo es debido a que los individuos portadores de la duplicación sufren un retraso en el comienzo de la división celular en el tejido del primordio del ojo.

La importancia evolutiva de las duplicaciones radica en el hecho de que los individuos portadores tienen dos copias de un mismo gen. En un individuo normal una mutación de ese gen puede tener efectos deletéreos, pero si hay dos copias y se produce una mutación en una de ellas, el individuo podrá seguir manifestando un fenotipo "aparentemente normal" y la selección natural no actuaría en su contra. Mediante este proceso se pueden ir originando nuevas copias de un mismo gen y producirse variantes y alternativas no alélicas a una secuencia de ADN. Este es el origen de las familias multigénicas (Histonas, rRNAs, etc.) y de las familias génicas con un origen evolutivo común (Ej, haptoglobinas).

La estructura citogenética de las familias multigénicas suele ser muy típica: Todos los genes que componen la familia se encuentran juntos en el cromosoma en un mismo "nicho" o cluster, que a su vez puede estar repetido una o varias veces. Las globinas se agrupan en dos clusters, cada uno de ellos en cromosomas distintos.

Las histonas se agrupan en un cluster que puede estar repetido hasta cientos de veces en la misma región cromosómica. Los distintos genes están separados por unos espaciadores ricos en pares A-T y que son regiones SAR (Scaffold Attachment regions), esto es regiones por las que un lazo ADN se une al armazón proteico del cromosoma.

Las duplicaciones también pueden afectar a segmentos cromosómicos que no contienen genes estructurales de los tipos estudiados anteriormente. El genoma eucariótico contiene familias de secuencias repetidas que también se han originado por duplicaciones. El origen de este tipo de familias es idéntico al de las familias multigénicas, sólo que en este caso, al no haber presión selectiva sobre este tipo de secuencias, la variabilidad es mayor. Las secuencias tipo Alu o las familias de secuencias nómadas de *Drosophila*, son casos de duplicaciones de segmentos de ADN que han ido evolucionando y conformando las secuencias medianamente repetidas del genoma eucariótico.

B.1.3. INVERSIONES

Una inversión es cuando un segmento cromosómico cambia de orientación dentro del cromosoma. Para que se produzca este suceso es necesario una doble rotura y un doble giro de 180° del segmento formado por las roturas. Hay dos tipos de inversiones según su relación con el centrómero:

Pericéntricas: Incluyen al centrómero. Se detectan fácilmente al microscopio óptico pues implican un cambio en la forma del cromosoma.

Paracéntricas: No incluyen al centrómero y por tanto tampoco afectan a la forma del cromosoma.

En meiosis, es fácil detectar una inversión ya que en paquitena, los cromosomas al intentar estar totalmente apareados, forman un bucle o rizo característico.

Si se da un sobrecruzamiento en la zona invertida, en las inversiones paracéntricas, lo más frecuente es que se forme un puente y un fragmento en la primera o segunda anafase meiótica (dependiendo del número y de las cromátidas implicadas en los sobrecruzamientos). El fragmento formado en este proceso es siempre del mismo tamaño e igual a la zona invertida más dos veces la distancia entre el punto de inversión y el telómero, independientemente de donde se produzcan los sobrecruzamientos. En las inversiones pericéntricas no ocurre este fenómeno.

Cuando se produce el puente y el fragmento se forman gametos inviables y una reducción teórica de la fertilidad en un 50%, ya que de los 4 productos meióticos, dos serán inviables, y dos viables, uno con la ordenación estándar y otro con la ordenación invertida. Hemos de tener en cuenta también que por lo anteriormente explicado, cuando se da sobrecruzamiento en la zona invertida, no se produce recombinación dentro de ese segmento, por lo tanto todos los genes comprendidos en el segmento invertido se transmiten siempre juntos como si estuvieran en un solo bloque de ADN.

Las inversiones son de gran importancia evolutiva ya que pueden ser un mecanismo de aislamiento reproductivo debido a la semiesterilidad del híbrido y al hecho de no existir recombinación en el segmento invertido. Todos los genes que se encuentran en el segmento invertido se transmiten siempre juntos y en ese orden, es como si formaran un grupo de ligamiento o un supergen que no sufre alteraciones por recombinación.

En el género *Drosophila* es muy frecuente la existencia de polimorfismos para inversiones. Estudiando la estructura cromosómica de las diversas especies es posible establecer un árbol filogenético de este género. Dobzhansky y su grupo de investigación, analizaron el cariotipo de diversos grupos taxonómicos, especialmente de los drosophilidos. Esta estructura cromosómica se relaciona con la distribución geográfica pudiéndose reconstruir la historia evolutiva de las distintas especies. Cuando se realizan estos tipos de estudios, se va analizando el nivel de polimorfismos en

cada zona o región. Existe una zona geográfica con un ambiente muy favorable, donde pueden coexistir muchas especies o subespecies y el nivel de polimorfismos es muy elevado. Según nos vamos alejando de este núcleo o región central, las condiciones ambientales son distintas y menos favorables a todos los grupos taxonómicos, en estas zonas solamente existirán los individuos más adaptados y por lo tanto el nivel de polimorfismo será menor.

El problema de la semiesterilidad derivado de la meiosis, es evitado en el género *Drosophila* ya que se dan unas circunstancias muy especiales: recordemos que el macho es aquiasmático (por lo tanto nunca formará puente ni fragmento), y en las hembras lo que ocurre es que las cromátidas del puente nunca van a llegar al óvulo, sino que se quedan en los corpúsculos polares.

B.1.4. TRANSLOCACIONES

Las translocaciones se producen cuando dos cromosomas no homólogos intercambian segmentos cromosómicos.

Las translocaciones pueden detectarse citológicamente porque el heterocigoto estructural forma un cuadrivalente (asociación de 4 cromosomas) en la profase meiótica. A veces también se pueden detectar por producirse cambios en el tamaño de los cromosomas si los segmentos intercambiados son de distinta longitud

Veamos un ejemplo de un heterocigoto estructural para una translocación recíproca y todas las configuraciones en Metafase I dependiendo de los sobrecruzamientos

Al microscopio electrónico se observaría un cambio de apareamiento entre 4 cromosomas

los 4 centrómeros de los cromosomas implicados en el cuadrivalente, pueden coorientar de distintas formas en metafase I. Si la segregación es concordante (2 centrómeros orientados a cada polo), los centrómeros pueden coorientar de formas distintas, dando lugar a coorientaciones adyacentes o alternadas.

Adyacente: Centrómeros contiguos en el cuadrivalente van al mismo polo. Puede ser de tipo I si los centrómeros son no homólogos, o de tipo II si los centrómeros son homólogos.

Alternada: Centrómeros contiguos en el cuadrivalente nunca van juntos al mismo polo.

Existe una controversia entre los distintos autores, si realmente existen dos configuraciones alternadas o tan sólo una. Si dibujamos tridimensionalmente el cuadrivalente en configuración alternada, es fácil observar que alternada 1 y alternada 2 son posibles en el mismo cuadrivalente variando el punto de vista. Este hecho añadido al que genéticamente son iguales ambas configuraciones (dan los mismos gametos en meiosis), hace que muchos investigadores opinen que sea más correcto hablar de una sola configuración alternada.

Estudieemos esta controversia con un ejemplo determinado: Supongamos que entre los cromosomas implicados en la translocación tenemos un marcador citológico, como por ejemplo una banda de heterocromatina, en uno de los brazos de un par de cromosomas.

Las configuraciones alternadas las obtendríamos girando 180° la parte derecha del cuadrivalente de cada configuración adyacente.

Dependiendo si la configuración es de Tipo 1 o Tipo 2, el marcador citológico estaría en un lateral o en el centro del cuadrivalente, pudiendo de esta forma distinguir entre un tipo u otro de coorientación simplemente observando la posición del marcador

Pero pensemos que todo lo dicho anteriormente es cierto cuando lo estudiamos en el plano, en dos dimensiones. La célula no es plana y además nosotros hacemos estas observaciones al microscopio óptico mediante un aplastamiento de dicha célula (técnica de aplastado o squash). Si imaginamos que la célula es esférica o lenticular, y la vamos rodeando visualmente, no es difícil darse cuenta que nuestro marcador citológico, unas veces se encuentra en el centro y otras en el exterior del cuadrivalente.

Dependiendo de la forma de los cromosomas (acrocéntricos o meta-submetacéntricos) y del lugar dónde se producen los sobrecruzamientos, las distintas configuraciones darán gametos viables o inviables, produciéndose una semiesterilidad en el heterocigoto estructural. Las coorientaciones de tipo adyacente 2, por regla general, siempre producen gametos inviables al poseer un desequilibrio cromosómico.

Cuando un mismo cromosoma está implicado en más de una translocación con varios cromosomas del complemento, la configuración crítica no es un cuadrivalente, es otro tipo de multivalente formado por los cromosomas implicados.

Hexavalente: Dos translocaciones con un cromosoma en común

Octovalente: Tres translocaciones con dos parejas cromosómicas comunes implicados en ellas

Dos cuadrivalentes: Dos translocaciones con ningún cromosoma en común

Veamos un ejemplo suponiendo 5 variedades distintas de una especie que difieren en translocaciones, y que se obtendría en los híbridos

De igual forma que ocurría con las inversiones, las translocaciones tienen mucha importancia evolutiva. El caso más extremo de utilización de las translocaciones como mecanismo de evolución, se produce en el género *Oenothera*, en el que los individuos son heterocigotos estructurales permanentes ya que todos los cromosomas están implicados en translocaciones múltiples. En la meiosis de estos individuos se forma un único multivalente y sólo se forman dos tipos de gametos viables. Esto es posible a que por medio de translocaciones múltiples se han llegado a formar dos grupos de cromosomas (Complejos C y Complejos R) de tal forma que cada cromosoma tiene los extremos de los brazos cromosómicos homólogos a los extremos de otros cromosomas distintos del otro grupo. La zona central no aparea nunca al ser muy pequeña o no tener homólogo en el otro complejo.

En animales el tipo de translocación más frecuente son las fusiones y fisiones céntricas, también denominadas translocaciones Robertsonianas.

Existen diversos mecanismos mediante los cuales dos cromosomas acrocéntricos dan lugar a un cromosoma meta o submetacéntrico (fusión) y el caso recíproco (Fisión)

Robertson estudió la estructura cromosómica de varios grupos taxonómicos que presentaban polimorfismos para este tipo de translocaciones. Su conclusión principal es conocida como la hipótesis de Robertson de conservación del número fundamental. Esta hipótesis propone que en distintos grupos taxonómicos, puede haber variación en el número cromosómico, pero el número de brazos (número fundamental) cromosómicos permanece constante.

Las translocaciones pueden utilizarse en la construcción de mapas citogenéticos ya que permiten calcular distancias entre el punto de translocación y distintos loci situados en los cromosomas implicados

B.2. VARIACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Variaciones cromosómicas numéricas.- Los individuos con una variación cromosómica numérica tienen uno o varias cromosomas de más o de menos del complemento cromosómico normal. Su meiosis también presenta configuraciones críticas. Los vegetales suelen soportar mejor las variaciones numéricas mientras que la mayoría de los animales presentan problemas de viabilidad o fertilidad cuando las portan.

B.2.1. POLIPLOIDÍA

Los organismos eucarióticos superiores poseemos generalmente dos juegos cromosómicos, uno procedente del padre y otro de la madre. Sin embargo hay especies o individuos que presentan más de dos juegos cromosómicos completos, son los denominados individuos poliploides. Si denominamos como x el número básico de cromosomas que componen un genomio, decimos que el número cromosómico de los individuos diploides ($2n$) es $2n=2x$ al número de cromosomas de la especie.

En los individuos poliploides el número cromosómico vendrá expresado como $2n=nx$ al número de cromosomas que posea, siendo n el número de genomios completos que posee el individuo o especie en cuestión. De esta forma podremos definir que un individuo es poliploide cuando posee como dotación cromosómica tres o más genomios completos. Si los genomios de un individuo poliploide son iguales, se dice que es un autopoliploide o simplemente autoploide, si son distintos es un individuo alopoliploide o aloploide. Dependiendo del número de genomios completos que posee el individuo o especie se denominan como tri (3), tetra (4), penta (5) hexa (6)..... ploide etc; Así por ejemplo un autooctoploide será un individuo con 8 juegos cromosómicos iguales y un alohexaploide será un individuo con 6 juegos cromosómicos distintos entre sí.

La poliploidía es un suceso bastante frecuente en la naturaleza, si bien está más extendido dentro del reino vegetal que del animal. En los vegetales la poliploidía se encuentra muy extendida dentro de las angiospermas (aproximadamente un 30% de las especies son alopoliploides) y parece estar relacionada con la latitud geográfica. Generalmente en las plantas poliploides se da el fenómeno gigas, es decir se produce un aumento de tamaño en los individuos poliploides ya que sus células son más grandes que las de los diploides. Entre los animales sólo unos pocos grupos de insectos, crustáceos y algunos anfibios y peces suelen mostrar series poliploides. En animales está mucho menos difundida la poliploidía por presentar muchos problemas fisiológicos: el tamaño del animal no aumenta, y por tanto al ser las células más grandes los poliploides tienen menor número de ellas; otro problema se presenta en aquellos individuos con una determinación del sexo que depende del cociente entre autosomas y cromosomas sexuales (*Drosophila*, p.ej.).

En la meiosis los individuos poliploides tenderán a formar x multivalentes por asociación de los cromosomas iguales de los distintos genomios. Así por ejemplo si cada genomio tiene 7 cromosomas, un triploide tenderá a formar 7 trivalentes, un tetraploide 7 tetravalentes, etc. Este hecho va a quedar reflejado desde un punto de vista genético en un tipo de herencia particular denominada herencia polisómica ya que las segregaciones de un heterocigoto diferirán de las segregaciones mendelianas. El individuo heterocigótico de un diploide posee un alelo dominante (A) y uno recesivo (a), pero en un poliploide existen más posibilidades al haber más cromosomas.

Dependiendo del número de alelos dominantes de un poliploide, los individuos se denominan nuliplexo, simplexo, duplexo, triplexo.... n-plexo dependiendo si tiene 0, 1, 2, 3..... alelos dominantes.

La poliploidía ha sido utilizada por el hombre induciéndola de manera artificial. De esta forma se ha conseguido plantas más grandes, con su correspondiente beneficio agronómico, o también para conseguir híbridos que reúnan características de varias especies. En animales, también se ha logrado inducir la poliploidía, sobre todo en piscifactorías y con animales que soporten medianamente bien bajos niveles de poliploidía (ej. en las piscifactorías de trucha se suele inducir la triploidía, los animales son más grandes y no tienen desarreglos fisiológicos incompatibles con la vida).

B.2.2. HAPLOIDÍA

El término haploide se aplica a toda célula, tejido u organismo que posee una constitución cromosómica igual a la de los gametos de la especie. Un individuo haploide tiene la mitad de los cromosomas que los normales de su especie, sólo tiene un complemento cromosómico completo y su contenido en ADN es igual al valor-C de la especie a la que pertenece. En la meiosis todos los cromosomas estarán en forma de univalentes y la inmensa mayoría de sus gametos serían inviables. Al microscopio electrónico sólo veríamos elementos laterales simples

En la naturaleza la haploidía es un estado normal en los hongos, en la fase gametofítica de las plantas inferiores, y en animales en los machos de las especies con determinismo sexual por haplodiploidía. Excepto en los casos indicados la ocurrencia espontánea de la haploidía produce individuos de menor tamaño que los normales y generalmente incompatibles con la vida. En plantas poliploides la haploidía puede ser mejor soportada por los individuos (denominados polihaploides), ya que al seguir teniendo varios genomas completos tiene menos desequilibrios fisiológicos.

La haploidía tiene escasa importancia evolutiva, cuando ocurre espontáneamente, por lo indicado antes, sin embargo el hombre ha utilizado los haploides en su beneficio, sobretodo en la mejora de plantas. Si se logra duplicar un haploide tendríamos un individuo totalmente homocigótico para todos los genes. Este hecho tiene una gran importancia en la mejora, ya que para obtener líneas isogénicas u homocigóticas a partir de un híbrido lleva mucho tiempo y trabajo, mientras que por duplicación de un haploide se puede ahorrar tiempo y esfuerzo.

B.2.3. ANEUPLOIDÍA

Se dice que un individuo es aneuploide cuando su constitución cromosómica no comprende un número exacto de genomas completos. Un individuo aneuploide lo puede ser por defecto o por exceso, es decir puede tener cromosomas de más o de menos, esto supone un desequilibrio que generalmente los animales soportan peor que las plantas. La aneuploidía, ocurrida de forma espontánea, es frecuente en la naturaleza, y dependiendo de los cromosomas implicados el organismo es más o menos viable. En la especie humana son bastante frecuentes las aneuploidías en nacidos vivos, y las más compatibles con la vida suelen originar trastornos fisiológicos, (ej. Síndrome de Down), las que afectan a los cromosomas sexuales (Turner, duplo Y, etc), son las que aparentemente menos alteraciones producen.

Los individuos normales son disómicos, y los aneuploides se clasifican siguiendo la siguiente terminología:

Monosómico.- Individuo al que le falta un cromosoma completo. Su dotación cromosómica es $(2n-1)$, y en meiosis forma $(n-1)$ bivalentes y un univalente. Puede haber tipos especiales de

monosómicos, así el monoisósómico es un individuo en el que el cromosoma presente es un isocromosoma, y el monotelosómico o monotelocéntrico es un individuo en el que el cromosoma que está presente en simple dosis es un cromosoma telocéntrico.

Nulisómico.- Individuo al que le falta una pareja cromosómica de su complemento cromosómico. Su dotación cromosómica es $(2n-2)$ y en meiosis forma $(n-1)$ bivalentes.

Trisómico.- Es un individuo que tiene un cromosoma extra. Su dotación cromosómica es $(2n+1)$. Existen varios tipos de trisómicos dependiendo de las características que tenga el cromosoma crítico:

Primario: Tiene adicionalmente un cromosoma del complemento normal. En meiosis forma $(n-1)$ bivalentes y un trivalente que nunca podrá estar en anillo.

Secundario: El cromosoma extra es un isocromosoma. En meiosis forma $(n-1)$ bivalentes y un trivalente que puede aparecer cerrado totalmente (en anillo).

Terciario: Es un trisómico cuyo cromosoma extra se ha originado por translocación y sus dos brazos se corresponden a cromosomas distintos del complemento normal. En meiosis, su configuración crítica, será de $(n-2)$ bivalentes y un pentavalente abierto cuyo cromosoma central será el cromosoma crítico.

Tetrasómico.- Es el individuo que tiene 4 cromosomas iguales. En meiosis formará $(n-1)$ bivalentes y un tetravalente.

Los aneuploides se utilizan en estudios citogenéticos, como marcadores, o para la localización de genes, ya que sus segregaciones difieren de las mendelianas. En los aneuploides por exceso, se puede aplicar los mismos cálculos que en la herencia polisómica vista en los poliploides.

Además de la clasificación vista anteriormente, pueden existir individuos aneuploides por combinación de varios tipos, como doble monosómico, mono-trisómico, etc.

IV EMBRIOGENÉTICA DEL CORAZÓN

Durante los últimos años, se ha producido un avance importante en el conocimiento de la expresión específica de un tejido y de los mecanismos moleculares de su regulación. Se ha puesto de manifiesto reiteradamente que distintos genes y sus productos proteicos experimentan cambios en su distribución espacio-temporal y en el nivel de expresión durante la ontogénesis; estos cambios son especialmente dinámicos durante el desarrollo cardíaco. La formación del corazón en vertebrados requiere la coordinación de varios procesos complejos que abarcan desde la diferenciación de las crestas pericárdicas hasta la formación de un corazón adulto con cuatro cámaras y sus correspondientes válvulas.

A. EMBRIOGENÉTICA DEL CORAZÓN

A.1. FASES EN EL DESARROLLO EMBRIOGENÉTICO DEL CORAZÓN

Como hemos visto en el apartado I de este Marco Teórico, durante el desarrollo embrionario el corazón pasa de ser una estructura tubular sencilla a convertirse en un órgano multicameral con un alto grado de complejidad. Este proceso requiere la diferenciación y el crecimiento de distintas estructuras embrionarias. Durante la cardiogénesis podemos distinguir 6 fases prototípicas: ^{iii, iv, v, vi, vii, viii, ix, x}

Primera Fase.- Las células destinadas a la formación del tubo cardíaco se disponen simétricamente en dos crestas, las crestas pericárdicas donde reciben señales del ectodermo y del endodermo para configurarse en futuros CARDIOMIOCITOS

Segnda Fase.- Posteriormente las crestas se unen en la línea media embrionaria dando lugar al tubo cardíaco inicial; en esta fase el corazón está formado únicamente por dos capas celulares, miocardio y endocardio, separadas por una matriz acelular conocida como gelatina cardíaca.

Tercera Fase.- El tubo cardíaco sufre una torsión hacia la derecha constituyendo así el primer signo morfológico de asimetría corporal durante el desarrollo embrionario.

Cuarta Fase.- La torsión experimentada en el estadio anterior culmina con la formación de un corazón embrionario en el cual se comienzan a distinguir diferentes regiones miocárdicas, Se puede decir que el corazón embrionario está formado por el tracto de entrada, el atrio embrionario, el canal atrioventricular, el ventrículo embrionario y el tracto de salida.

Cada una de estas regiones miocárdicas presenta un patrón de expresión diferencial, así como unas características funcionales distintas. El tracto de entrada, el canal atrioventricular y el tracto de salida presentan en su superficie interior cojines endocárdicos, mientras que las cámaras atriales y ventriculares están trabeculadas y carecen de estructuras mesenquimatosas

Durante el estadio fetal estas cinco estructuras han de ser taicadas para obtener de esa forma un corazón con doble circuito, sistémico y pulmonar.

Quinta Fase.- En esta fase el tabique ventricular primitivo genera los ventrículos derecho e izquierdo mediante crecimiento y desarrollo del mismo. Asimismo el atrio primitivo se divide en derecho e izquierdo mediante la formación del complejo de los septos interatriales primario y secundario.

Es interesante destacar que la separación de los tractos de entrada y de salida, así como del canal atrioventricular, se produce por la fusión de los cojinetes endocárdicos y su posterior reemplazamiento por miocardiocitos mediante un proceso denominado miocardialización.

Sexta Fase.-Básicamente esta es la misma configuración del corazón adulto, y únicamente destaca que la separación de las cuatro cámaras es completa.

A.2 PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN LA CRESTA CARDÍACA

La cresta cardíaca se configura durante la gastrulación como una región mesodérmica derivada de la línea primitiva.^{xi} Esta porción anterior del mesodermo responde a un juego de señales del ectodermo y del endodermo adyacente provocando la expresión de distintos genes específicos de los futuros CARDIOMIOCITOS. Con la posible excepción de los ARNm que codifican para proteínas del metabolismo del calcio (SERCA2 y PLB)^{xii, xiii}, se ha observado solo expresión de factores de transcripción

A.2.1. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

La expresión de SERCA2 (bomba de calcio del retículo endoplásmico) y PLB (fosfolambán) en estadios tan tempranos es interesante pues, aunque la contracción miocárdica aún no se ha iniciado, ya existe una polaridad en la expresión génica. SERCA2 es más abundante en la región anterior de las crestas cardíacas y disminuye hacia las regiones posteriores, mientras que PLB presenta una distribución complementaria^{xii, xiii}.

A.2.2. PATRONES DE TRANSCRIPCIÓN

Existen varias familias de factores de transcripción que presentan expresión de alguno de sus miembros en estadios tan tempranos como en el promiocardio. Las principales familias son genes homeóticos, GATA, bHLH y MEF2, como se detalla a continuación.

Dentro de los genes homeóticos, la expresión de Nkx2.5 es homogénea a lo largo de las crestas precardiáticas^{xiv}. Es interesante resaltar que en *Xenopus*, la expresión de Nkx2.5 parece estar restringida a la banda lateral interna de las crestas precardiáticas (región medial)^{xv}. Esto podría interpretarse como el primer signo de diferenciación dorsoventral, si bien dicha regionalización no se ha descrito en otros modelos. El factor de transcripción Pitx2 evidencia ya en estos estadios una clara regionalización en su patrón de expresión^{xvi, xvii, xviii}. Pitx2 se expresa en la cresta precardiática izquierda, pero no en la derecha, configurándose así como el primer signo de asimetría molecular durante el desarrollo cardíaco. Recientemente se ha descrito un nuevo factor homeótico, Irx4, que tiene una expresión restringida a la región anterior de las crestas^{xix}. Estos autores han postulado que las células que expresan Irx4 constituyen, a esta temprana edad, el primordio del miocardio ventricular.

Varios miembros de la familia GATA de factores de transcripción se expresan ya en las crestas precardiáticas y desempeñan un papel primordial en la especificación miocardiaca^{xx, XXI, xxii}. La expresión de GATA4, GATA5 y GATA6 se produce desde los estadios más tempranos de la formación miocárdica^{xxiii, xxiv, xxv}, y al menos GATA4 es imprescindible en los primeros estadios de gestación, dado que su ausencia revierte en la formación de cardia bífida. La expresión de GATA4, GATA5 y GATA6 es homogénea a lo largo de las crestas precardiáticas. Esta distribución induce a pensar que los factores GATA actúan como cofactores en la especificación miocardiaca pero no en la adquisición de heterogeneidad celular^{xxvi}.

En los primeros estadios del desarrollo cardíaco, uno de los componentes de la familia de factores de transcripción MEF (Myocyte Enhancer Factor), MEF2C, se expresa en la cresta precardiaca de forma homogénea^{xxvii}. Estudios de supresión génica en ratones han demostrado que la carencia de este factor genera cardia bífida, así como la supresión de distintos marcadores moleculares cardíacos. Al igual que GATA4, MEF2 parece ser un cofactor esencial, si bien el mecanismo molecular de actuación sigue sin conocerse^{xxviii}.

La familia de factores de transcripción bHLH (basic helix-loop-helix) incluye, por ejemplo, a numerosos factores de transcripción específicos de musculatura estriada. MyoD, Myf5 y Mrf-4 cumplen un papel importante en la regulación de la expresión en la musculatura esquelética, pero ninguno de ellos se expresa en el miocardio en condiciones normales. En los últimos años, se han descubierto dos nuevos miembros de la familia bHLH (dHAND y eHAND) que se expresan en el corazón embrionario^{xxix, xxx} y desempeñan un papel importante en la morfogénesis cardíaca^{xxxi, xxxii}. En los primeros estadios del desarrollo dHAND y eHAND se expresan de forma homogénea, aunque posteriormente se expresan de forma asimétrica en las cámaras ventriculares.

Recientemente se ha descrito que distintos miembros de la familia de los factores de transcripción relacionados con el gen hairy (hairy-related transcription factors; HRT) presentan una regionalización en el eje anteroposterior incluso en estadios tan tempranos como en las crestas precardiáticas. HRT1 se expresa en la región más posterior, mientras que HRT2 lo hace en la región más anterior. Dado que el sistema Notch-Delta regula la expresión de hairy y desempeña un papel fundamental en el establecimiento de barreras celulares y tisulares en la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*^{xxxiii}), Nakagawa et al^{xxxiv} han postulado que los HRT pueden tener una función semejante en el corazón, por ejemplo, delimitando las regiones atriales y ventriculares, aunque actualmente no existen datos experimentales que refuercen dicha hipótesis.

Otros factores de transcripción que se expresan homogéneamente en las crestas precardiáticas son Tbx-5, SRF (serum response factor), CARP (cardiac ankyrin repeat protein), pCMF1, Midori, c-CLP-1 y Mesp1^{xxxv, xxxvi, xxxvii, xxxviii}. La función precisa de estas proteínas es desconocida, con la excepción de SRF y Tbx5, que parecen actuar como cofactores junto con otros factores de transcripción (GATA4 y Nkx2.5)^{xxxix, xl}.

En resumen, durante la formación de las crestas precardiáticas existe ya una regionalización de la expresión génica que aporta nuevas evidencias sobre la complejidad de la cardiogénesis. Es importante resaltar que hay genes que se expresan diferencialmente en el eje anteroposterior, ya sea bien en gradientes de expresión (SERCA y PLB) o en regiones discretas (Irx4; HRT), y hay genes que se expresan diferencialmente en eje derecha e izquierda (Pitx2). Con estas premisas se han elaborado varios modelos de transcripción génica^{xlii} que explican la obtención de gradientes y su posterior desarrollo, pero se carece de explicaciones para las diferencias derecha/izquierda.

A.2.3. TRANSGÉNESIS

El análisis de los elementos reguladores de distintos genes específicos cardíacos ha sido impresionante durante la última década. El conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la expresión específica de tejido, es decir, los factores reguladores y sus interacciones, por un lado, y de los elementos esenciales que permiten la expresión dirigida a un determinado compartimiento tisular, por otro, constituye la base para futuras aplicaciones clínicas en el marco de la terapia génica.

Los patrones de expresión de transgenes que se han observado actualmente se pueden clasificar en dos tipos en este estadio. Algunos autores señalan que el transgén presenta una expresión restringida a una porción de la cresta cardíaca, que posteriormente se configuraría en una cámara cardíaca^{xlii}. Sin embargo, otros transgénicos presentan un patrón de expresión semejante en ambas crestas cardíacas. La interpretación de estas observaciones es divergente. Por un lado, la regionalización temprana de los transgénicos apunta hacia el hecho de que la especificación de las cámaras cardíacas (auricular/ventricular) acontece en el promiocardio. Esta hipótesis es difícil de conciliar con los datos de marcaje celular que demuestran la contribución de la cresta cardíaca en pollo tan sólo al ventrículo derecho en pollo y al ventrículo izquierdo en ratones^{xliii}. Por otro lado, la interpretación de un promiocardio no especificado contrasta con la observación de genes endógenos regionalizados, si bien estos CARDIOMIOCITOS poseen una amplia plasticidad en su fenotipo. Ambas hipótesis dejan abiertas futuras experimentaciones que demuestren o refuten una de las teorías, aunque desde nuestro punto de vista parece más plausible apoyar la segunda hipótesis.

A.3 PATRONES DE EXPRESIÓN GENÉTICA EN EL TUBO CARDÍACO INICIAL

El tubo cardíaco inicial está compuesto por dos capas celulares, miocardio y endocardio, separadas por una matriz acelular denominada gelatina cardíaca. El miocardio que compone el tubo cardíaco es morfológicamente homogéneo. En este estadio se mantienen básicamente los tres tipos de patrones de expresión que se observan en el estadio anterior, expresión homogénea y regionalización en los ejes anteroposterior y derecha-izquierda. A continuación tan sólo se presentan los genes que poseen una heterogeneidad en su patrón de expresión, ya sea porque cambian su patrón original o bien porque su expresión se inicia a partir de este estadio

A.3.1. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

La contracción cardíaca está mediada por el deslizamiento de los filamentos de miosina sobre los filamentos de actina. La modulación de la contracción se realiza por la unión, y posterior liberación, de iones de calcio en el complejo de la troponina-tropomiosina. Existe una gran variedad de isoformas que codifican para distintos componentes del sarcómero^{xliv}. La mayoría de los genes que codifican para proteínas contráctiles, como la miosina de cadena pesada (MHC), la miosina de cadena ligera (MLC), la actina y el complejo troponina-tropomiosina, presenta un patrón de expresión característico en este estadio del desarrollo. Por ejemplo, α MHC, MLC2a, la actina cardíaca y la troponina I cardíaca tienen una expresión más alta en la región caudal que en la craneal, mientras que β MHC presenta el patrón complementario. Curiosamente, la expresión de las isoformas MHC

homólogas en el pollo poseen una mayor variabilidad en cuanto a la regionalización de la expresión. Así, en el embrión de pollo, Yutzey et al^{xlv} demostraron que la expresión de AMHC1 está restringida al polo venoso en el tubo cardíaco, mientras que VMHC1 está principalmente en el polo arterial y sólo de forma basal en el polo venoso. Las restantes isoformas de MLC, actina y troponina, así como de tropomiosina y tropomodulina, presentan por el contrario una distribución homogénea a lo largo del miocardio en este estadio.

A.3.2. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

La contracción cardíaca está regulada por cambios en la concentración intracelular de iones de calcio. La célula miocárdica tiene, por tanto, un mecanismo exhaustivo de control de la homeostasis de calcio en el cual intervienen distintas proteínas de membrana. La bomba SERCA secuestra Ca^{++} desde el citosol al interior del retículo endoplásmico (RE). SERCA es controlado por fosfolambán (PLB). La salida de Ca^{++} al citosol desde el RE está mediada por el receptor de rianodina (RyR), mientras que el balance iónico entre el medio extracelular y el citosol está regulado por las bombas de sodio-potasio (NaK-ATPasa) y el intercambiador de sodio-calcio (NCX). Existen varias isoformas específicas de tejido para varios de estos componentes. En el corazón embrionario, la isoforma SERCA2a es la más representada y posee un gradiente de expresión en el eje anteroposterior, siendo más abundante en la región caudal que en la craneal. La expresión de PLB, regulador de SERCA2a, es opuesta a la que se observa para SERCA2a, es decir, presenta un gradiente de expresión con mayor expresión en la zona craneal y decrece hacia la zona caudal. Curiosamente, la expresión de la isoforma RyR2, el NCX y las distintas isoformas del NaK-ATPasa cardíacas se distribuyen de forma homogénea en el tubo cardíaco y permanecen así durante el posterior desarrollo embrionario del corazón. Así pues, el mecanismo de control de la homeostasis del calcio viene determinado por el sistema SERCA-PLB, mientras que los otros translocadores parecen no influir de forma decisiva.

A.3.3. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

El factor de transcripción Pitx2 mantiene en este estadio la regionalización en su patrón de expresión. Pitx2 tan sólo evidencia expresión en el margen izquierdo del tubo cardíaco. Por otro lado, el factor homeótico Irx4 presenta un patrón de expresión restringido al futuro miocardio ventricular^{xlvi}. La primera evidencia de regionalización en el eje dorsoventral se origina con la expresión del factor de transcripción eHAND en el tubo cardíaco inicial^{xlvii}. eHAND muestra una mayor expresión en la región ventral del tubo cardíaco que en la dorsal. Christoffels et al postulan que dicha expresión constituye la primera evidencia molecular del miocardio ventricular trabeculado. Esto implica, por tanto, que el ventrículo se especifica a lo largo del eje dorsoventral y no como clásicamente se ha establecido en el eje anteroposterior.

Los genes HRT mantienen la regionalización anteroposterior (craneocaudal) en el tubo cardíaco inicial que ya presentaban en estadios anteriores; HRT1 se expresa en la región caudal mientras que HRT2 lo hace en la región cefálica.

A.3.4. TRANSGÉNESIS

La expresión de los distintos transgénicos en el estadio de tubo cardíaco varía de forma similar al estadio anterior. Determinadas zonas reguladoras, tanto de genes estructurales como de factores de transcripción, presentan una expresión del gen marcador a lo largo de todo el tubo cardíaco^{xlviii, xlix}. Por otra parte, determinados transgénicos tienen una expresión restringida a la región caudal o a la craneal¹. En ningún caso se ha observado actualmente la existencias de expresión del transgén a lo largo del miocardio del tubo cardíaco, de modo semejante a lo que se observa para genes como SERCA, PLB o α MHC. Esto puede deberse a que dicho gradiente se establece por otras secuencias reguladoras que no están contenidas en la región estudiada, o bien a la saturación del gen marcador (p. ej., β -galactosidasa y GFP [green fluorescent protein] son muy estables, por lo que quizá no permite distinguir pequeños cambios de expresión). El uso de genes

marcadores con señales que permiten la rápida degradación de la proteína (p. ej., GFP desestabilizado) permitirá, en el futuro, avanzar en este sentido.

A.4 PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL ASA CARDÍACA

El primer signo de asimetría morfológica que se manifiesta en el embrión es la torsión hacia la derecha del tubo cardíaco inicial. El embrión obtiene así identidad derecha-izquierda, y presenta siempre la misma pauta, condición denominada situs solitus. En determinados casos patológicos se produce una alteración en el control del eje derecho-izquierdo que resulta en una inversión total de dicho eje (situs inversus), o en otros casos se produce una aleatoriedad en la distribución a lo largo del eje derecho-izquierdo (situs ambiguus). Actualmente existen algunas pistas sobre los mecanismos moleculares que controlan la torsión del tubo cardíaco, aunque aún se desconocen sus principales protagonistas^h.

Sin embargo, este proceso es de vital importancia para el futuro desarrollo cardíaco, pues fallos en la correcta torsión del tubo cardíaco subyacen a distintos tipos de cardiopatías congénitas. La mayoría de los genes no sufren cambios significativos en su patrón de expresión con la torsión cardíaca, excepto determinados factores de transcripción cuya expresión es importante destacar

A.4.1. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

El factor de transcripción Pitx2, último eslabón conocido actualmente de la vía de señalización del eje derecho-izquierdo, presenta un patrón de expresión muy interesante durante la torsión cardíaca. El movimiento hacia la derecha del futuro ventrículo embrionario comporta el desplazamiento del patrón de expresión de Pitx2 desde una posición izquierda hasta una posición ventral en esta región cardíaca. Sin embargo, la expresión de Pitx2 se mantiene exclusivamente en las regiones izquierdas de los extremos del tubo cardíaco. De modo semejante, el factor de transcripción eHAND, que en el estadio de tubo cardíaco inicial se localiza principalmente en la región ventral, muestra un desplazamiento de su expresión hacia la zona prospectiva de diferenciación del ventrículo embrionario con la torsión.

Otros factores de transcripción, como GATA5 y GATA6, presentan expresión preferencial en los extremos del tubo cardíaco. GATA5 y GATA6 desaparecen gradualmente de las regiones más mediales y su expresión queda localizada esencialmente en los polos arterial y venoso. Este patrón de expresión permite postular que estos factores cumplen un papel primordial en la especificación miocárdica, pero no son necesarios para el mantenimiento del fenotipo muscular cardíaco.

A.5 PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CORAZÓN EMBRIONARIO

El corazón embrionario está formado por 5 regiones distintas, tres de las cuales (tracto de entrada, canal atrioventricular y tracto de salida) son continuas a lo largo de la curvatura interna (fig. 3). Desde el polo venoso al arterial se distinguen las siguientes regiones: tracto de entrada, atrio común (con regiones derecha e izquierda), canal atrioventricular, ventrículo (con regiones derecha e izquierda) y tracto de salida. El tracto de entrada, el canal atrioventricular y el tracto de salida presentan en su superficie interior cojines endocárdicos, mientras que las cámaras atriales y ventriculares carecen de estructuras mesenquimáticas. La formación de dichas regiones genera una compartimentalización de la expresión para muchos de los genes específicos cardíacos, como se verá a continuación, mostrando evidencias de la heterogeneidad funcional del miocardio en estos estadios del desarrollo.

A.5.1. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

Con la formación del corazón embrionario, las distintas isoformas de MHC y MLC presentan un patrón regionalizado de expresión. α MHC, MLC1a y MLC2a presentan una expresión restringida principalmente al polo venoso, incluyendo aquí el tracto de entrada, el atrio y el canal atrioventricular. β MHC, MLC1v y MLC2v, por el contrario, evidencian una expresión principalmente restringida al polo arterial, es decir, al canal atrioventricular, el ventrículo y el tracto de salida^{lii}. Curiosamente, tanto α MHC como MLC2a muestran una expresión residual en el tracto de salida según se va produciendo su regresión hacia el polo auricular, mientras que β MHC y MLC2v tienen una expresión residual en el tracto de entrada. Esta dinámica en la expresión de MHC y MLC obedece a la existencia de factores inhibidores específicos de expresión auricular y ventricular.

Es importante resaltar que el patrón de expresión de la isoforma MLC3F es similar al de aquellas isoformas netamente atriales. Sin embargo, sólo se ha podido constatar claramente la presencia de ARNm codificante, pero no de proteína MLC3F, en el corazón embrionario de ratón^{liii}. En la actualidad carecemos de explicaciones funcionales para este comportamiento, y tan sólo se plantean conjeturas en términos evolutivos^{liv}.

Las distintas isoformas del complejo de la troponina-tropomiosina que se expresan en el corazón presentan un patrón de expresión homogéneo en el corazón embrionario^{lv}, con la excepción de la isoforma cardíaca de la troponina I (cTnI), que posee un gradiente de expresión anteroposterior. La cTnI muestra mayor expresión en el tracto de entrada y atrio común, disminuye en el canal atrioventricular y es más baja en el ventrículo y el tracto de salida, teniendo este último una expresión basal en su región más craneal.

A.5.2. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

En el corazón embrionario, la isoforma SERCA2a es la más abundante y presenta una regionalización de la expresión reminiscente de su gradiente anteroposterior en el tubo cardíaco inicial. SERCA2a es más abundante en el tracto de entrada y el atrio que en el ventrículo y el tracto de salida. Curiosamente, la expresión de SERCA2a en el canal atrioventricular es más baja que en el miocardio auricular y ventricular. Por el contrario, la expresión de PLB es opuesta a la que se observa para SERCA2a, es decir, presenta una expresión mayor en el canal atrioventricular, el ventrículo y el tracto de salida, y menor en el tracto de entrada y el atrio. Es interesante mencionar que, en ambos casos, la expresión en regiones intermedias, es decir, el tracto de salida, el canal atrioventricular y el tracto de entrada, es siempre más baja que las cámaras cardíacas (atrio y ventrículo).

A.5.3. GENES QUE CODIFICAN PARA COMPONENTES DE LOS DISCOS INTERCALARES

La propagación del impulso cardíaco está determinada principalmente por la capacidad de transmitir rápidamente cambios en el potencial de membrana. Las uniones intercelulares (gap junctions) que median la propagación del impulso cardíaco están formadas por proteínas de membrana denominadas conexinas^{lvi}. En el corazón de los mamíferos, la principal conexina es la Cx43 (Cx43), que se localiza principalmente en el miocardio ventricular y en menor medida en el auricular. La Cx43 se detecta por primera vez en el estadio embrionario^{lvii}. La Cx40 posee un patrón de expresión semejante al de la Cx43 en este estadio, aunque su expresión es más reducida^{lviii, lix}. Recientemente, se ha descrito una tercera conexina en el corazón embrionario (Cx45). La Cx45 posee un patrón de expresión homogéneo en el corazón embrionario, aunque sus valores de expresión son muy bajos, llegando incluso a plantear controversias^{lx, lxi}. Las diferencias de expresión de las conexinas están en consonancia con un modelo embrionario funcional en el cual el miocardio de trabajo (auricular y ventricular) tiene la capacidad de transmitir el impulso cardíaco más rápidamente que el miocardio adyacente, tracto de entrada, canal atrioventricular y tracto de salida. De este modo se garantiza una contracción sincrónica sin la necesidad de un sistema especializado de conducción.

A.5.4. GENES QUE CODIFICAN PARA CANALES IÓNICOS

La regulación del potencial de acción está determinada por una amplia variedad de corrientes iónicas. La despolarización de la célula miocárdica se produce por la entrada masiva de iones de sodio en el citoplasma, mientras que la repolarización de la célula miocárdica está determinada por un fino balance de distintas corrientes iónicas de entrada y de salida, entre las cuales las corrientes de potasio cumplen un papel primordial^{lxii}.

El principal poro que regula el paso de sodio a través de la membrana miocárdica está codificado por el gen SCN5A^{lxiii}. La permeabilidad de este canal está modulada por una subunidad auxiliar, SCN1B. El papel modulador de la subunidad SNC1B está bien establecido en células neuronales, pero existe cierta controversia en su función en el músculo cardíaco. En cambio, existe gran variedad de corrientes iónicas de potasio, entre las cuales sólo se ha estudiado la distribución de los componentes de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} . La corriente I_{Ks} (rectificadora de entrada lenta) está mediada por el poro de membrana KCNQ1 (KvLQT1) y modulada por la subunidad auxiliar, KCNE1 (minK/IsK)^{lxiv}. La corriente I_{Kr} (rectificadora de entrada rápida) está mediada por el poro de membrana KCNH2 (HERG) y modulada por las subunidades KCNE1 y KCNE2 (MiRP1). Recientemente se ha descubierto una nueva isoforma, KCNE3 (MiRP2), cuya función moduladora en el miocardio no está esclarecida^{lxv, lxvi}.

La distribución de los distintos componentes de los canales de sodio en estadios embrionarios no se ha estudiado hasta la actualidad. Los únicos datos existentes corresponden a datos preliminares en nuestro laboratorio que indican que SCN5A se distribuye homogéneamente a lo largo del corazón embrionario. Por otro lado, la expresión de los canales de potasio KCNQ1, KCNH2 y KCNE3 es homogénea en el miocardio embrionario. Es interesante resaltar, sin embargo, que KCNE1 presenta un gradiente anteroposterior, es decir, mayor expresión en la región arterial que en la venosa, mientras que KCNE2 presenta ya en estos estadios una clara regionalización en su expresión, estando confinada al miocardio atrial.

A.4.6. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

El factor de transcripción Pitx2 acentúa en este estadio el patrón de expresión que se intuía de forma inicial en el estadio de asa cardíaca. Pitx2 se expresa en la región ventral del ventrículo, pero no en la dorsal, mientras que su expresión en el tracto de entrada, el atrio, el canal atrioventricular y el tracto de salida está restringida a la porción izquierda. Estas observaciones apuntan a que los primordios ventriculares obtienen una contribución semejante de las crestas cardíacas derecha e izquierda. La peculiaridad de este hallazgo es que las células derivadas de la cresta izquierda se sitúan en la región ventral y las derivadas de la cresta derecha en posición dorsal. Es decir, existe una relocalización de las contribuciones derecha e izquierda respecto al eje embrionario derecha/izquierda que afecta solamente a los ventrículos.

En el estadio embrionario, tres nuevos miembros de la familia Iroquois se expresan en el miocardio, Irx1 e Irx2, cuyo patrón de expresión es netamente similar; se expresan exclusivamente en la cresta del septo interventricular desde el inicio de su formación. Esta distribución relaciona estos factores de transcripción con la formación y/o especificación del sistema de conducción ventricular, aunque no existen evidencias directas. El tercer factor Iroquois, Irx3, posee una expresión restringida al miocardio de trabajo (auricular y ventricular). El factor homeótico, Irx4, mantiene su expresión principalmente restringida al miocardio ventricular; sin embargo, trasciende en forma decreciente hacia el tracto de salida y el canal atrioventricular.

Tbx5 tiene un patrón de expresión restringido al ventrículo izquierdo, el canal atrioventricular, el atrio (derecho e izquierdo) y el tracto de entrada del corazón embrionario. Curiosamente, la expresión de Tbx5 en el septo interventricular está localizada principalmente en la región izquierda, lo que permite aseverar que el septo interventricular tiene componentes derecho e izquierdo distintos. Tbx2, otro miembro de la familia T-box, inicia su expresión de forma clara en el canal atrioventricular y tracto de entrada en este estadio. Tbx2 ejerce una función inhibitoria de la expresión en otros tejidos, y parece ser que su función durante la cardiogénesis está relacionada con la inhibición del programa de expresión génica característica del miocardio de trabajo (auricular y

ventricular) en aquellas zonas donde se expresa (canal atrioventricular y tracto de salida). Esta hipótesis está de acuerdo con las evidencias moleculares y actualmente se está investigando.

Miembros de la familia bHLH adquieren en este estadio una regionalización singular en su patrón de expresión. eHAND muestra una restricción en su expresión al ventrículo izquierdo, tracto de salida y atrio común, mientras que dHAND presenta un patrón de expresión principalmente restringido al ventrículo derecho y tracto de salida^{lxvii}. Es interesante destacar que la expresión asimétrica se observa en roedores pero no en otros modelos experimentales como el pollo.

Los miembros de la familia HRT mantienen en el corazón embrionario la misma regionalización en su expresión que en estadios anteriores: HRT1 se expresa en el tracto de entrada y en el miocardio auricular, mientras que HRT2 lo hace en el miocardio ventricular y en el tracto de salida.

A.4.7. MISCELÁNEA

La expresión de ANF (factor natriurético auricular) está restringida en este estadio al componente trabeculado del ventrículo y al atrio común. Es importante resaltar que no hay expresión de ANF en el tracto de entrada en este estadio, si bien el componente miocárdico de las futuras venas cavas ya está diferenciado. Así pues, la expresión de ANF permite distinguir molecularmente el componente auricular del componente venoso del atrio embrionario, es decir, el miocardio de las venas cavas^{lxviii}.

A.4.8. TRANSGÉNESIS

En el estadio embrionario, la expresión de los distintos transgénicos es muy diversa. Se han documentado hasta la actualidad transgénicos que se expresan en todo el corazón (cTnI), en el tracto de salida y ventrículo derecho (MLC2v; SM22 α), en el ventrículo izquierdo y atrio derecho (MLC3F), en el ventrículo derecho (GATA), en el canal atrioventricular (cTnI, cGATA), en ambos ventrículos (MLC2v) y en ambos ventrículos y atrios, excluyendo el tracto de entrada y tracto de salida (MLC3F). La heterogeneidad en los patrones de transgénicos en el estadio embrionario pone de manifiesto el alto grado de complejidad tanto de la regulación de la expresión génica específica del miocardio como de la diversidad estructural y morfológica del músculo cardíaco.

Es interesante destacar la asociación entre expresión en el ventrículo izquierdo y atrio derecho que se observa en varios modelos de transgénicos (MLC3F y cTnI)^{lxix}. En otros modelos la expresión es complementaria (MLC2v) o englobadora (α MHC y β MHC)^{lxx}. Estas observaciones hacen pensar que el patrón «ventrículo izquierdo-atrio derecho» representa el «corazón unicameral» primitivo de los peces y que, en el curso de la evolución, se han ido añadiendo nuevos compartimientos (atrio izquierdo y ventrículo derecho) con la finalidad de adecuar el corazón a una circulación doble. Esta hipótesis hace pensar que la adquisición de nuevas cámaras cardíacas necesitaría también de la adición de nuevos «elementos reguladores».

Recientemente se han descrito dos modelos transgénicos (ambos resultan de la inserción espontánea en un locus desconocido a priori; gene-trap/enhancer trap) que divergen de esta pauta general. Renstchler et al^{lxxi} han descrito un transgénico cuyo patrón está principalmente localizado en las regiones prospectivas del sistema de conducción. La expresión del transgén En2-lacZ está localizada en el miocardio trabeculado (sistema de Purkinje y ramas derecha e izquierda), el anillo atrioventricular (nódulo atrioventricular), septo interventricular (fascículo de His) y unión sinoatrial de la vena cava derecha (nódulo sinoatrial). Estudios del mapeo de actividad eléctrica demuestran que las células ventriculares que expresan el transgén también transmiten el impulso cardíaco de forma más rápida que las células que no lo expresan. Actualmente no conocemos cuáles son los elementos reguladores que promueven la expresión de este transgén.

Kelly et al^{lxxii} han presentado un modelo transgénico cuyo patrón es dinámico durante el desarrollo cardíaco. La expresión inicial se localiza en células externas al tubo cardíaco que expresan FGF10 y, progresivamente con el desarrollo, la región arterial del tubo cardíaco adquiere expresión del transgén, lo que apunta a que esta región miocárdica no está presente en el tubo cardíaco inicial. Experimentos de marcaje celular han demostrado esta hipótesis.

A.6 PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CORAZÓN FETAL

El corazón fetal presenta una arquitectura morfológica semejante al corazón adulto. Las cámaras cardíacas atriales y ventriculares se encuentran claramente divididas en derecha e izquierda, y la tabicación del tubo cardíaco inicial en dos circuitos es casi completa. De este modo al atrio derecho llega sangre procedente de las venas cavas, mientras que al atrio izquierdo le llega sangre procedente de las venas pulmonares. Ambas estructuras, venas cavas y venas pulmonares, presentan un recubrimiento de musculatura cardíaca, que varía según las distintas especies, y por tanto se consideran parte íntegra del corazón fetal. Cada atrio conecta con su correspondiente ventrículo por una unión atrioventricular^{lxxiii}. Dentro del miocardio ventricular podemos distinguir en este estadio dos componentes claramente delimitados, tanto en el ámbito morfológico como molecular, es decir, la capa compacta y la capa trabeculada. Finalmente cada ventrículo adquiere una salida independiente debido a la tabicación del tracto de salida en el tracto aórtico y tracto pulmonar. Obtenida esta configuración, el miocardio muestra una heterogeneidad en la expresión génica que es reminiscente de los patrones de expresión del estadio embrionario, lo cual ha permitido dilucidar la contribución de determinadas regiones miocárdicas embrionarias en el corazón adulto.

La generación de distintas cámaras atriales y ventriculares con circuitos independientes requiere, a su vez, de la adquisición de un sistema especializado de conducción del impulso cardíaco para asegurar la contracción sincrónica del miocardio fetal y, sobre todo, del establecimiento de una pauta de contracción desde el ápex a la base del corazón. El sistema de conducción cardíaco está formado por el nódulo sinoatrial, el nódulo atrioventricular (AVN), el fascículo de His (o atrioventricular), las ramas derecha e izquierda, y el sistema periférico de células de Purkinje. Cada uno de estos componentes tiene una fisiología distinta y, en consonancia con ello, posee un patrón de expresión diferencial.

A.6.1. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

Las distintas isoformas de MHC y MLC mantienen un patrón regionalizado de expresión en el estadio fetal, presentando una tendencia a la adquisición de dicha regionalización. Las isoformas α MHC, MLC1a y MLC2a progresivamente manifiestan una expresión restringida al miocardio auricular, incluyendo las venas cavas y pulmonares, y las zonas derivadas del canal atrioventricular. De modo peculiar las isoformas «atriales» presentan una expresión diferencial transitoria entre las distintas capas del miocardio ventricular. La capa trabeculada mantiene niveles de expresión más altos que la capa compacta. A su vez, la desaparición de la expresión de estas isoformas del miocardio ventricular provoca que el ventrículo derecho y el izquierdo evidencien diferencias transitorias en su expresión, lo que indica la existencia de distintos programas transcripcionales entre los ventrículos derecho e izquierdo. Por el contrario, las isoformas «ventriculares» β MHC, MLC1v y MLC2v mantienen una expresión principalmente restringida al polo arterial, es decir, al canal atrioventricular, el ventrículo y el tracto de salida, si bien no manifiestan diferencias sustanciales entre las capas trabeculadas y compacta del miocardio ventricular, como tampoco en las cámaras derecha e izquierda. Al igual que ocurría en el estadio anterior (embrionario), curiosamente la isoforma MLC2a presenta una expresión residual en el tracto de salida a medida que se produce su regresión hacia el polo auricular, mientras que MLC2v mantiene su expresión diferencial en el tracto de entrada.

La isoforma cardíaca de la troponina I (cTnI) conserva un gradiente anteroposterior de expresión. La cTnI muestra mayor expresión en el tracto de entrada y atrio común, disminuye en el canal atrioventricular y es más baja en el ventrículo y el tracto de salida, teniendo este último una expresión basal en su región más craneal. La presencia de ARNm que codifica para la cTnI se detecta en todo el corazón embrionario; sin embargo, la proteína de cTnI sólo se detecta en el atrio común y en el tracto de entrada en estadios fetales avanzados. Las consecuencias funcionales de este control postranscripcional no se conocen actualmente.

La expresión de las distintas isoformas de MHC y MLC también varía dentro de las distintas estructuras que componen el sistema de conducción cardíaco. El nódulo sinoatrial, al ser eminentemente una región auricular, muestra expresión de las isoformas «atriales», pero no de las «ventriculares», con la posible excepción de β MHC. Las isoformas del complejo de la troponina-tropomiosina, por su lado, presentan una expresión similar en el nódulo sinoatrial que en el resto de miocardio auricular. El nódulo atrioventricular, por su parte, posee un patrón de expresión ambiguo debido, posiblemente, tanto a su localización morfológica como a su origen embrionario. El AVN muestra coexpresión de las isoformas atriales y ventriculares, siendo de especial importancia el hecho de que la expresión de isoformas ventriculares sea más reducida si se compara con la expresión de dichas isoformas en el miocardio ventricular de trabajo. Respecto a la expresión de las otras isoformas del complejo sarcomérico, es importante destacar que la expresión de la isoforma de musculatura esquelética lenta de la troponina I (ssTnI) es sustancialmente menor en todo el sistema ventricular de conducción (AVN, His y ramas derecha e izquierda) que en el miocardio ventricular de trabajo. El fascículo de His (fascículo atrioventricular) presenta una expresión de transición entre el nódulo atrioventricular y las ramas derecha e izquierda. El fascículo de His evidencia una expresión más tenue de las isoformas ventriculares mientras que, por otro lado, no muestra expresión de las isoformas atriales. Las ramas derecha e izquierda presentan un patrón de expresión semejante al acaecido en el fascículo de His. No se conocen, por el contrario, marcadores génicos específicos que delimiten el sistema periférico de Purkinje en roedores, aunque sí existen en otras especies^{lxxiv}.

A.6.2. GENES QUE CODIFICAN PARA PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

En el corazón fetal, SERCA2a muestra mayor expresión en el miocardio auricular que en el ventricular. La expresión de PLB es por el contrario la complementaria, mayor expresión en el miocardio ventricular que en el auricular. De forma similar al patrón que se observa para las isoformas de MHC y MLC, tanto SERCA2a como PLB presentan una expresión homogénea en los distintos componentes venosos, es decir, en las aurículas y en el miocardio de las venas cavas y pulmonares. A su vez, tanto SERCA2a como PLB presentan una expresión diferencial entre las capas trabeculada y compacta del miocardio ventricular. Por el contrario, la expresión de SERCA2a y PLB es muy tenue en distintos componentes del sistema cardíaco de conducción, nódulo atrioventricular y fascículo de His, en consonancia con el origen morfológico de estas estructuras a partir del miocardio del canal atrioventricular. La expresión de SERCA2a y PLB en las ramas derecha e izquierda del sistema cardíaco de conducción es similar al miocardio ventricular.

La expresión de las principales isoformas cardíacas de los demás componentes del metabolismo del calcio, es decir, la isoforma RyR2, la del NCX y las distintas isoformas del NaK-ATPasa que se expresan en el corazón, se distribuyen de forma homogénea en las distintas regiones del corazón fetal, incluyendo el sistema de conducción.

A.6.3. GENES QUE CODIFICAN PARA COMPONENTES DE LOS DISCOS INTERCALARES

El patrón de expresión de la principal conexina del corazón en los mamíferos, la conexina 43 (Cx43), se restringe al miocardio ventricular y sólo se aprecia de forma basal en el miocardio auricular. Es interesante resaltar que no se ha detectado expresión de Cx43 en determinados componentes del sistema de conducción ventricular, es decir, el nódulo atrioventricular y el fascículo de His, lo que apoya la hipótesis de que dichas estructuras vienen derivadas del canal atrioventricular embrionario. Por otro lado, la expresión de los transcritos de Cx43 es distinta en la capa trabeculada (más baja) que en la capa compacta (más elevada). Sin embargo, la expresión proteica es más elevada en la capa trabeculada que en la compacta, y se aduce que existe un mecanismo de control postranscripcional. Estas observaciones inducen a pensar que la transmisión del impulso cardíaco se produce preferentemente a través de las trabéculas en este estadio.

La expresión de la Cx40 en este estadio presenta un patrón más o menos complementario al de la Cx43. La Cx40 se expresa principalmente en las cámaras atriales y muestra una expresión

diferencial transitoria entre derecha e izquierda en los ventrículos. A su vez, la expresión de la Cx40 es sustancialmente mayor en las ramas derecha e izquierda, si bien su expresión en el nódulo atrioventricular y en el fascículo de His es semejante a la del miocardio ventricular de trabajo en el corazón de los mamíferos (Cx45) presenta un patrón homogéneo de expresión, si bien existen investigadores que aducen la presencia de una expresión diferencial entre el sistema de conducción cardíaco y el miocardio de trabajo.

A.6.4. GENES QUE CODIFICAN PARA CANALES IÓNICOS

SCN5A se expresa principalmente en el tracto de entrada, es decir, en el miocardio de las venas cavas, mientras que la expresión en el ventrículo es más basal (Franco y Bezzina, datos no publicados). Actualmente, no existen datos sobre la distribución de SCN1B en el corazón fetal, y tampoco sobre la distribución de estos canales en el sistema de conducción cardíaco.

La expresión de KCNQ1, KCNH2 y KCNE3 es homogénea en el miocardio fetal. Sin embargo, las subunidades auxiliares presentan un patrón de expresión dinámico. KCNE1 se queda restringido al miocardio ventricular, mientras que KCNE2 y KCNE3 están confinados al miocardio atrial. La expresión de ciertas subunidades en el sistema de conducción cardíaco es interesante. Los transcritos de KCNQ1 presentan niveles de expresión semejantes en el sistema de conducción cardíaco y en el miocardio de trabajo, pero existe un claro incremento en la cantidad de proteína de KCNQ1 en el sistema de conducción (nódulo AV, fascículo de His y ramas derecha e izquierda). Dichas diferencias permiten postular que existe un mecanismo de control postranscripcional específico de tejido en el sistema de conducción. La expresión de KCNH2 es semejante tanto en el ARNm como en la proteína en el miocardio.

A.6.5. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Recientemente se ha documentado que mutaciones puntuales en el factor de transcripción Nkx2.5 están asociadas con malformaciones congénitas del septo interatrial y también con disfunciones del sistema de conducción^{lxv}. El estudio detallado del patrón de expresión de Nkx2.5 en las citadas regiones ha demostrado que no existen diferencias de expresión en el septo interatrial durante su formación. Sin embargo, el nódulo atrioventricular y el fascículo de His presentan una menor expresión de ARNm codificante para el Nkx2.5 en comparación con el miocardio de trabajo. Curiosamente existe un incremento diferencial de expresión de la proteína Nkx2.5 en estas mismas estructuras, y debido a un mecanismo de control postranscripcional específico del sistema de conducción. En conjunto, estas observaciones permiten postular que el factor de transcripción Nkx2.5 cumple un papel importante en la diferenciación funcional del sistema de conducción.

El factor de transcripción Pitx2 presenta una variación gradual de su patrón de expresión en el estadio fetal del desarrollo cardíaco. Pitx2 se expresa principalmente en la región ventral del ventrículo derecho, pero no en la dorsal. Pitx2 también se expresa en la región ventral e izquierda del tracto de entrada, así como en todos los componentes del atrio izquierdo, incluyendo aquí la región atrioventricular de la válvula mitral, el miocardio que compone las venas pulmonares y el complejo del septo interatrial (septos primario y secundario). En estadios fetales avanzados y adultos no se observa expresión de Pitx2 en el tejido de miocardio.

A.6.6. MISCELÁNEA

La expresión de ANF en este estadio es de elevada importancia para el conocimiento de la heterogeneidad molecular en el polo venoso del corazón fetal. ANF presenta una expresión restringida al miocardio auricular y ventricular trabeculado. Es importante destacar que la expresión en las cámaras atriales es peculiarmente interesante, pues delimita la contribución del miocardio del canal atrioventricular (no expresa ANF) a los atrios fetales, mientras que por otro lado demuestra la heterogeneidad en el miocardio que forma las venas cavas y las venas pulmonares, respecto al miocardio auricular trabeculado.

Curiosamente, el gen que codifica para la isoforma muscular de la creatinincinasa mitocondrial (MCK) se detecta por primera vez en el estadio fetal del desarrollo embrionario y su expresión en el

miocardio se restringe al ventrículo izquierdo. Posteriormente durante el desarrollo, la expresión se complementa en el ventrículo derecho y en las cámaras atriales. La existencia de esta expresión diferencial en el miocardio ventricular (derecha/izquierda) refuerza la hipótesis de que existen programas de transcripción independientes entre los ventrículos derecho e izquierdo.

A.6.7. TRANSGÉNESIS

Aparte de los patrones de expresión de los distintos transgénicos que se observan en el miocardio embrionario, todos los cuales se conservan en el estadio fetal, en este período se establecen nuevos patrones de expresión. En especial se han de destacar los transgénicos que contienen elementos reguladores discretos del locus MLC1F/3F (3F-nlacZ); la combinación de distintos elementos genera diferentes patrones.

El análisis conjunto de patrones de expresión en transgénicos y genes endógenos nos ha permitido definir cuatro dominios de expresión en el polo venoso del corazón: canal atrioventricular embrionario, apéndices trabeculados, miocardio de las venas cavas y miocardio de las venas pulmonares (incluyendo este último el septo interatrial). La ausencia de expresión ANF en el canal atrioventricular y el análisis del promotor de la troponina cardíaca y han permitido demostrar la contribución de esta región embrionaria a la base de las aurículas. La expresión diferencial del transgénico 3F-nlacZ-9 y de ANF ha demostrado diferencias entre el miocardio auricular y el componente del tracto de salida (venas cavas y pulmonares). El patrón de expresión de los transgénicos 3F-nlacZ-9E y MLC3F endógeno demuestra que el miocardio de las venas cavas es diferente del de las venas pulmonares.

Por otro lado, es importante resaltar la expresión del transgén En2-lacZ descrito por Renthlsler et al. En el estadio fetal, En2-lacZ está localizado casi exclusivamente en los distintos componentes del sistema de conducción, es decir, nódulo sinoatrial, nódulo atrioventricular, fascículo de His y ramas derecha e izquierda. Además, se observa expresión en regiones discretas del miocardio auricular derecho que enlaza los nódulos sinoatrial y atrioventricular, así como en una amplia extensión del miocardio trabeculado ventricular. Las regiones de miocardio auricular que presentan expresión del transgén pueden ser vías preferenciales de conducción del impulso cardíaco entre los nódulos atrioventricular y sinoatrial, pero actualmente no existen evidencias electrofisiológicas que sostengan esta hipótesis. Por otro lado, la expresión en el miocardio ventricular trabeculado parece corresponder con el sistema periférico de fibras de Purkinje. Este patrón único de expresión parece representar un fiel marcador del sistema de conducción durante el desarrollo cardíaco.

A.7 PATRONES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CORAZÓN ADULTO

En el corazón adulto se mantienen básicamente los patrones de expresión observados en el corazón fetal. Encontramos 5 regiones claras, cuatro de las cuales están comprendidas en el miocardio auricular. Estas 5 poblaciones celulares son el ventrículo adulto (incluye el tracto de salida embrionario), el miocardio derivado del canal atrioventricular, los apéndices atriales trabeculados, el miocardio de las venas cavas y el miocardio de las venas pulmonares, que vienen definidas por su particular patrón de expresión génica (p. ej., ANF) y potencial transcripcional (transgenes MLC3F). Curiosamente, una de las alteraciones más significativas que se producen en la transición de fetal a adulto la experimenta la isoforma α MHC en el ratón, pero no en humanos. α MHC pasa de tener una expresión auricular en el corazón fetal a constituir la isoforma predominante en el corazón adulto, tanto en el atrio como en el ventrículo, desplazando así la expresión de β MHC en ventrículos.

V LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los defectos en el desarrollo del corazón en cualquiera de sus etapas, traen consecuencias que, en muchos casos suelen ser fatales para el embrión, lo que irremediamente lleva a la pérdida del producto de la concepción, se calcula que el 13% de los embriones abortados tiene malformaciones cardíacas y genéticas que imposibilitarían su existencia.

Sin embargo, defectos menos radicales traen como consecuencia una amplia variedad de trastornos conocidos como cardiopatías congénitas.

Si bien el presente apartado trata de describir los aspectos mas importantes de las mismas siguiendo el sistema secuencial de estudio para estos tópicos, es necesario aclarar que dicha disertación no pretende agotar el tema sino brindar las bases teóricas para la detección, categorización, diagnóstico y criterio de tratamiento de cada una de aquellas que son útiles para la realización de este estudio

A. DIAGNÓSTICO SECUENCIAL Y SEGMENTARIO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La nomenclatura utilizada para describir las anomalías congénitas cardíacas ha variado a través del tiempo. En este siglo, en la década de los 70's se describía a las cardiopatías como entidades bien caracterizadas como: Transposición de Grandes Arterias, Estenosis Pulmonar, Tetralogía de Fallot, etc.

Sin embargo el número de combinaciones y diferencias entre las alteraciones producidas en el desarrollo embrionario y su correspondiente resultante son infinitas por lo que no solo no era práctico sino que este tipo de nomenclatura hacía imposible una adecuada clasificación de las mismas; es por esta razón que en 1954 Lev^{lxxvi} propuso que las cavidades cardíacas fueran designadas por sus características morfológicas independientemente de donde estuvieran ubicadas; esto sirvió de base para el abordaje segmentario introducido por Van Praagh,^{lxxvii} que es la base de la nomenclatura moderna y que divide al corazón en tres segmentos: visceroatrial, atrioventricular y ventriculoarterial. Shinebourne y Anderson^{lxxviii} pusieron énfasis en la forma en que las cavidades estaban conectadas o no conectadas entre sí.

Términos como concordante, discordante, ausencia de conexión o doble entrada o salida fueron acuñados para definir estas conexiones y que, en la actualidad, se denomina como el abordaje segmentario y secuencial de las cardiopatías congénitas.

Estos segmentos finalmente dan origen a una clasificación de las cardiopatías congénitas en donde la anomalía principal se encuentra en cada uno de estos segmentos, así tenemos la siguiente tabla:

Tabla 2.11. Clasificación secuencial de las cardiopatías congénitas

PRIMER SEGMENTO: Malformaciones del retorno venoso a los atrios

- Anomalías del retorno venoso sistémico
- Conexión anómala de venas pulmonares

SEGUNDO SEGMENTO: Malformaciones atriales

- Isomerismos atriales
- Comunicación interatrial
- Corazón triatrial

TERCER SEGMENTO: Malformaciones de la conexión atrio-ventricular

- Insuficiencia mitral congénita
- Prolapso de válvula mitral
- Estenosis mitral congénita
- Defectos de la tabicación atrioventricular
- Enfermedad de Ebstein
- Atresia tricuspídea
- Conexión atrioventricular univentricular
- Transposición corregida de las grandes arterias

CUARTO SEGMENTO: Malformaciones ventriculares

- Comunicación interventricular
- Divertículos ventriculares
- Ventrículo derecho hipoplásico
- Ventrículo izquierdo hipoplásico

QUINTO SEGMENTO: Malformaciones de la conexión ventrículo-arterial

- Tetralogía de Fallot
- Atresia Pulmonar
- Doble cámara de salida del ventrículo derecho
- Doble cámara de salida del ventrículo izquierdo
- Transposición completa de las grandes arterias
- Tronco arterioso común persistente

SEXTO SEGMENTO: Malformaciones de los grandes vasos

- Estenosis pulmonar
- Síndrome de ausencia congénita de sigmoideas pulmonares
- Estenosis aórtica
- Coartación aórtica
- Arco aórtico interrumpido
- Anomalías congénitas de la circulación coronaria
- Aneurisma del seno de Valsalva
- Ventana aorto-pulmonar
- Persistencia del conducto arterioso
- Anillos vasculares

B. EMBRIOPATOGENIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

B.1. PRIMER SEGMENTO

Malformaciones del retorno venoso a los atrios

Anomalías del retorno venoso sistémico

Las anomalías del retorno sistémico comprenden un amplio espectro de patologías que corresponden a incorporación defectuosa del seno venoso sistémico a los atrios. Este tipo de alteraciones tiene que ver con las siguientes situaciones:

- a) Alteraciones en la incorporación por expresión genética distinta en cada uno de los atrios, por ejemplo, la vena cava inferior buscará el segmento derecho de los atrios, en los casos de dextroisomerismo, pueden existir dos sistemas que entreguen la sangre a los atrios, asimismo, cuando no existe expresión genética derecha en ningún atrio es posible que el segmento intrahepático de la cava inferior no exista y el drenaje se desarrolle mediante una vena ácigos y hemiacigos que llega directamente a la vena cava superior.
- b) Alteraciones en el tiempo de incorporación de los grandes vasos caavales, como suele suceder con la vena cava superior izquierda que, sin una causa que le otorgue flujo, puede persistir debido a falta de degeneración en su porción distal y aseguramiento de flujo mediante la hipoplasia de la vena innominada, con lo que la sangre venosa llegará al atrio derecho directamente por el seno venoso coronario.

Conexión anómala de venas pulmonares

Las anomalías del retorno venoso pulmonar se encuentran bien determinadas y constituyen un complejo de alteraciones que definen la morfología y características hemodinámicas de la lesión:

- a) Conexión anómala total de venas pulmonares supracardiaca.- En este caso la incorporación de la vena pulmonar común para constituir la parte del seno pulmonar de la aurícula izquierda, se sucede temporalmente antes de la degeneración de la vena cardinal superior izquierda con lo que se asegura el flujo a través de la misma al incorporarse la circulación pulmonar a esta última.
- b) Conexión anómala total de venas pulmonares intracardiaca.- En este caso la incorporación de la vena pulmonar se establece fuera del contexto del eje izquierdo sino que acontece más medial (a seno coronario) o bien a la derecha.
- c) Conexión anómala total de venas pulmonares infracardiaca.- en este caso la incorporación del colector o vena pulmonar común se realiza en un eje más caudal incorporando a la vena umbilical izquierda, umbilicales o cardinales inferiores el colector asegurando flujo por el vaso ectópico infra diafragmático que retornará a través de la vena cava inferior.
- d) Conexión anómala parcial de venas pulmonares con venas pulmonares derechas a la vena cava superior.- En este caso la incorporación de la vena pulmonar común primitiva se establece de forma normal sin embargo la incorporación del seno venoso sistémico al atrio derecho se realiza de forma defectuosa o incompleta frenando más dorsal lo que origina que las venas pulmonares coalezcan en la superior derecha. El síndrome de Cimitarra tiene las mismas características de incorporación.

B.2. SEGUNDO SEGMENTO

Malformaciones atriales

Isomerismos atriales

La causa mas común es la ausencia de diferenciación en la expresión de factores derechos o izquierdos, probablemente por ausencia de la expresión de LEFTY2 en la parte media del embrión, por la ausencia de discriminación del nodo primitivo en la línea media o bien por reincorporación y mezclado no selectivo en esta parte del embrión.

Suele asociarse con alteraciones de heterotaxia visceral

Si bien se ha implicado a LEFTY, PitX2, NODAL, CARONTE, SHH pueden estar implicados

Comunicación interatrial

Son dos los mecanismos por los cuales se produce una comunicación entre los dos atrios:

- a) Defectos en el tabique interatrial.- A causa de mecanismos apoptóticos por exceso o falta en la vacuolización de los tabiques primero y segundo. – Defecto tipo ostium secundum-, asimismo por vacuolización disminuida o bien alteraciones en los cojinetes endocárdicos anterior y posterior – Defecto tipo ostium primum-.
- b) Defectos en la incorporación de estructuras.- incorporación del seno venoso coronario de forma medial –Defecto tipo seno venoso coronario-. Así como incorporación defectuosa y hacia la línea media del seno venoso sistémico o derecho tanto superior como inferior –Tipo seno venoso superior o inferior-.

Corazón triatrial

Falta de apoptosis tras la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo.

B.3. TERCER SEGMENTO

Malformaciones de la conexión atrio-ventricular

Insuficiencia mitral congénita, Prolapso de válvula mitral, Estenosis mitral congénita

Los mecanismos no se conocen a la fecha

Defectos de la tabicación atrioventricular

Alteraciones en el desarrollo y fusión de los cojinetes endocárdicos anterior y posterior probablemente por crecimiento defectuoso.

Enfermedad de Ebstein

Alteraciones por migración endocárdica apical defectuosa del lado derecho.

Atresia tricuspídea

Alteración por defecto de la diferenciación endocárdica en válvula derecha por la persistencia del tabique interatrioventricular derecho debida a falta de señalización de marcaje en su apoptosis.

B.4. CUARTO SEGMENTO

Malformaciones ventriculares

Comunicación interventricular

Si bien su presencia se puede deber a alteraciones mecánicas se puede afirmar lo siguiente:

- a) Defectos del septum interventricular tipo perimembranoso.- Regularmente por alteraciones de la incorporación del complejo bulbar-cojinete, obedece regularmente a alteraciones de flujo, a las cuales es muy sensible la señalización de apoptosis en este lugar
- b) Defectos del septum interventricular tipo intramuscular de entrada.- Apoptosis excesiva del lado izquierdo del septum interventricular.
- c) Defectos del septum interventricular tipo trabecular.- Apoptosis excesiva del lado izquierdo del septum interventricular.
- d) Defectos del septum interventricular tipo trabecular infundibular.- Desalineación del septum tronco-conal por alteraciones mecánicas, de septación no simétrica del tronco-cono o bien por obediencia al flujo

Ventrículo derecho hipoplásico

No determinado hasta la fecha

Ventrículo izquierdo hipoplásico

No determinado hasta la fecha

B.5. QUINTO SEGMENTO

Malformaciones de la conexión ventrículo-arterial

Tetralogía de Fallot

Migración anterior e izquierda del septum troncoconal

Atresia Pulmonar

Septación asimétrica del tronco cono

Doble cámara de salida del ventrículo derecho

Alteraciones en la incorporación del septum tronco conal al complejo crestal ventricular por trastornos de rotación del tronco-cono

Doble cámara de salida del ventrículo izquierdo

Alteraciones en la incorporación del septum tronco conal al complejo crestal ventricular por trastornos de rotación del tronco-cono

Transposición completa de las grandes arterias

Alteraciones en la incorporación del septum tronco conal al complejo crestal ventricular por trastornos de rotación del tronco-cono

Tronco arterioso común persistente

Apoptosis excesiva o bien falta de formación del septum tronco-conal

B.6. SEXTO SEGMENTO

Malformaciones de los grandes vasos

Estenosis pulmonar

Alteraciones por asimetría de la septación tronco conal, o bien disminución de flujo por la parte del tronco-cono que corresponde.

Síndrome de ausencia congénita de sigmoideas pulmonares

Falta del desarrollo de la válvula sigmoidea anterior

Estenosis aórtica

Alteraciones por asimetría de la septación tronco conal, o bien disminución de flujo por la parte del tronco-cono que corresponde.

Coartación aórtica

Preductal.- Alteraciones en el desarrollo del cuarto arco aórtico

Yuxtaductal.- migración del tejido del sexto arco aórtico al arco

Postductal, alteraciones en la incorporación de la subclavia.

Arco aórtico interrumpido

Aunque se postula que tiene un origen común se relaciona la coartación de la aorta, actualmente esto no se ha demostrado

Anomalías congénitas de la circulación coronaria

Alteraciones en la incorporación de la coronaria a las yemas aórticas

Ventana aorto-pulmonar

Apoptosis excesiva o bien falta de formación del septum tronco-conal

Persistencia del conducto arterioso

Alteraciones en el receptor a prostaglandina en el sexto arco aórtico o bien alteraciones en la señalización intra-citoplasmática de la prostaglandina a las cadenas de miosina.

VI GENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

GENES Y PROTEÍNAS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

A. ANK2

SINONIMIA: Ankirina. Anquirina tiroidea, Ankirina tiroidea, Ankirina cerebral Ankirina 2.

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 4q25-q27

A.1. FUNCIÓN

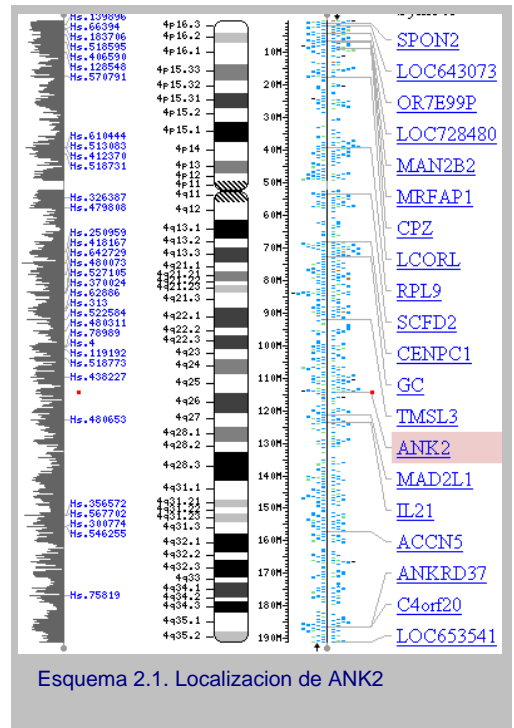
Contribuye a la hemodinámica del calcio y sus alteraciones resultan en una expresión y localización alterada del importador de Na/Ca, de la bomba de Na/K ATPasa y del receptor para el fosfatidil inositol en los cardiomiocitos

A.2. CLONACIÓN

Tse et al en 1991^{lxxxix} estudiaron las isoformas inmunoreactivas de la ankirina del eritrocito y de otros tejidos no tiroideos. Utilizando cDNA clonado de dichos eritrocitos determinaron que dicha proteína provenía de un locus en el cromosoma 4 denominado ANK2; en ese mismo año Otto et al^{lxxx} fueron los primeros en secuenciar el cDNA de las isoformas de la Ankirina en cerebros humanos de este gen así como el splicing del mRNA que experimenta después de la transcripción.

A.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- Síndrome de segmento QT largo asociado a disfunción del nodo sinusal con o sin episodios de fibrilación atrial (Intervalo 4q25 – q27, locus LQT4)^{lxxxii}
- Síndrome del nodo enfermo asociado a bradicardia por malfunción de la Ankyrina.^{lxxxiii}
- Se han detectado mutaciones de este gen asociados a varios grados de disfunción cardiaca, en especial relacionados a arritmias como son la arritmia sinusal con



Esquema 2.1. Localización de ANK2

bradicardia, la fibrilación ventricular idiopática, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

A.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- a) 0001 Síndrome de QT largo tipo 4 [ANK2, GLU1425GLY]
- b) 0003 Síndrome del nodo sinusal enfermo con predominio de la bradicardia [ANK2, LEU1622ILE]
- c) 0004 Síndrome del nodo sinusal enfermo con predominio de la bradicardia [ANK2, ARG1788TRP]
- d) 0005 Síndrome del nodo sinusal enfermo con predominio de la bradicardia [ANK2, GLU1813LYS]

A.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{1xxxiii}

ANK2 se encuentra compuesto de 2 genes, resultado de la expresión de 50 exones en una región de 334819 pares de bases en el cromosoma 4:

Exon 1

NT_016354.18: 38519016-38519114

Fase del intron precedente indeterminado

cagagatattttc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): M M N E D A A Q K S D S G E K F N G S S Q R R K R

38519016 TCCAACACTGTTCAAATGATGAACGAAGATGCAGCTCAGAAAAGCAGACAGTGGAGAGAAGTTCAACGGCAGTAGTCAGAGGAAAAAGA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaatgccggaat

Aminoácidos cifrados 1 (2): P K K

38519106 CCCAAGAAG

Exon 2

NT_016354.18: 38643718-38643819

Fase del intron precedente: 0

ttattttctgcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): S D S N A S F L R A A R A G N L D K V V E Y L K G G I D I N

38643718 TCTGACAGCAATGCAAGTCTCCTCCGTGCTGCCAGAGCAGGCAACCTGGACAAAGTTGGGAATATCTGAAGGGGGCATAGACATCAAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagaatgccag

Aminoácidos cifrados 1 (2): T C N Q

38643808 ACCTGCAATCAG

Exon 3

NT_016354.18: 38665670-38665768

Fase del intron precedente: 0

tgttttctctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G L N A L H L A A K E G H V G L V Q E L L G R G S S V D S

38665670 AATGGACTCAACGCTCTCCATCTGGCTGCCAAGGAAGCCACGTGGGGTGGTGCAGAGGACTCTGGGAAGAGGGTCTCTGTGGATTCT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaacattatgttg

Aminoácidos cifrados 1 (2): A T K

38665760 GCCACTAAG

Exon 4

NT_016354.18: 38668313-38668411

Fase del intron precedente: 0

gttctcacaacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): K G N T A L H I A S L A G Q A E V V K V L V K E G A N I N A

38668313 AAGGAAATACCGCTCTTACATGTGCATCTTTGGCTGGACAAGCAGAAGTTGTCAAAGTCTTGTGTAAGGAAGGACCAATATTAATGCA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtattccattcagat

Aminoácidos cifrados 1 (2): Q S Q

38668403 CAGTCTCAG

Exon 5

NT_016354.18: 38701463-38701561

Fase del intron precedente: 0

attgctgtctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G F T P L Y M A A Q E N H I D V V K Y L L E N G A N Q S T

38701463 AATGGCTTTACTCCTTTATACATGGCTGCCAAGGAATCACATTGATGTTGTAAAATATTGCTGGAAAATGGAGCTAATCAGAGCACT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagactgcagc

Aminoácidos cifrados 1 (2): A T E

38701553 GCTACAGAG

Exon 6

NT_016354.18: 38706289-38706474

Fase del intron precedente: 0

cttccatttaccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): D G F T P L A V A L Q Q G H N Q A V A I L L E N D T K G K V
38706289 GATGGCTTTACTCCTCTAGCTGTGGCACTCCAGCAAGGACACAACCAAGCGGTGGCCATCCTCTTGAGAAATGACACCAAAAGGAAAGTG
Aminoácidos cifrados 1 (2): R L P A L H I A A R K D D T K S A A L L L Q N D H N A D V Q
38706379 AGGTGCCAGCTCTGCATATTGCCGCTAGGAAAGACGACACCAAAATCTGCCGCACTTCTGCTCAGAATGACCAATGCTGACGTACAA
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtacttaagctgaa

Aminoácidos cifrados 1 (2): S K
38706469 TCCAAG

Exon 7

NT_016354.18: 38706901-38706924

Fase del intron precedente: 0

acaacactgctcag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtacagattgtggt

Aminoácidos cifrados 1 (2): M M V N R T T E
38706901 ATGATGGTGAATAGGACAACCTGAG

Exon 8

NT_016354.18: 38709787-38709885

Fase del intron precedente: 0

tccttcttcatag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): S G F T P L H I A A H Y G N V N V A T L L L N R G A A V D F

38709787 AGTGGTTTTACCCCTTTGCACATAGCTGCACATTACGGAATGTCAACGTGGCAACTCTCTCTAAACCCGGGAGCTGCTGTGGACTTC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtatggattgaata

Aminoácidos cifrados 1 (2): T A R
38709877 ACAGCCAGG

Exon 9

NT_016354.18: 38711413-38711511

Fase del intron precedente: 0

ctttctgtgtgtag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G I T P L H V A S K R G N T N M V K L L L D R G G Q I D A

38711413 AATGGAATCACCTCTCTGCATGTGGCTTCCAAAAGAGGAAATACAAACATGGTGAAGCTCTTACTGGATCGAGGCGGTGAGATCGATCGATGCC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgctctgt

Aminoácidos cifrados 1 (2): K T R
38711503 AAAACTAGG

Exon 10

NT_016354.18: 38719066-38719164

Fase del intron precedente: 0

taattctttggcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): D G L T P L H C A A R S G H D Q V V E L L L E R G A P L L A

38719066 GATGGTTGACACCACCTTCACTGTGCTGCACGAAAGTGGGCATGACCAAGTGGTGAACCTGTTGGAACGGGTGCCCCCTGCTGGCA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtcattag

Aminoácidos cifrados 1 (2): R T K
38719156 AGGACTAAG

Exon 11

NT_016354.18: 38725037-38725234

Fase del intron precedente: 0

tccttaagtgcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G L S P L H M A A Q G D H V E C V K H L L Q H K A P V D D

38725037 AATGGCTGTCTCCACTACACATGGCTGCCAGGGAGACCAGTGGAAATGTGGAAGCAGCTTTACAGCACAAAGCACCTGTTGATGAT

Aminoácidos cifrados 1 (2): V T L D Y L T A L H V A A H C G H Y R V T K L L L D K R A N

38725127 GTCACCCTAGACTACCTGACAGCCCTCCACGTTGCTGCGCACTGTGGCCACTACCGTGTAACCAAACTCTTTTAGACAAGAGACCAAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaactggcccag

Aminoácidos cifrados 1 (2): P N A R A L
38725217 CCGAAGCCAGAGCCCTG

Exon 12

NT_016354.18: 38727352-38727450

Fase del intron precedente: 0

ttgtctttgcacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G F T P L H I A C K K N R I K V M E L L V K Y G A S I Q A

38727352 AATGGTTTTACTCCACTGCACATTGCCTGCAAGAAAAACCGCATCAAAGTATGGAAGTCTGCTGGTGAATATGGGGCTTCAATCCAAGCT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtagaaaaattttt

Aminoácidos cifrados 1 (2): I T E
38727442 ATAACAGAG

Exon 13

NT_016354.18: 38727615-38727713

Fase del intron precedente: 0

tgctttgtcgag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): S G L T P I H V A A F M G H L N I V L L L L Q N G A S P D V

38727615 TCTGGCCTCACACCAATACATGTGGCTGCCTTATGGGCCACTGAACATTGTCTCTCTTCTGCTGCAGAACGGAGCCTCTCCAGATGTC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtagtgcctgg

Aminoácidos cifrados 1 (2): T N I
38727705 ACTAACATT

Exon 14

NT_016354.18: 38732859-38734038

Fase del intron precedente indeterminado

ctccaaaactagag<-Secuencia de bases del flanco

38732859 AAAAAATTAACGTGGAACATGTGCCAAATTAAGATTCACCTTAAAGTTTCTAGATTAAAGGGTTTGGTGTACAAGGAATCAGAAGAAAT
38732949 TATTTCTGCGAGTTTGTCAATTAACCAACCAACAAATTAATAACAATTAAGTTTATTTTGGAAATGGTTTACTTTACTGGTTGAAATCATC
38733039 CTTATCTTCTAGAACAGTTGTGGTAATCAATCTGTAATAATTTTATTCCTAATCTTATCTTAACTGTGAAATTAATCTGAGTGAATGA
38733129 AACCCCTGCCTTCTTAGAACATATATGTGGTTTAAAAATGCTGATTTTAAAAACCTCTCTTAGAGACAGTAGAGTAATAACCCGGCT
38733219 ACTTGTAGAGAAAAATCTCTTAATCAAACCCCTGTCTTCTATGCTACACCTAAAGCCACCCCTTCCGTGACAAATGTGTCATATTTTGGGG
38733309 TAGAACAAAGATACCTGAGGCATGATGTCATGGCCCTACCTCAACAGATGACACTGCTGTACACTGCTTATTCATCTTTCAGTGGCTCTC
38733399 CAAATAACTGCTATAAATTAATATGCTTAATGCTTAATGCTTAATGAGGACCTCTGSGCAAAATCAAATTTCTGTCTGATCCATTTTGTG
38733489 TAGTCTCAATAACCAAAAAATCAGATCAAAATAATATTTTTCAGAAAGAAATTTGAATCTTGAATGATTTAATTTAGTATAA
38733579 GTGGTAAATTTTTCACAGCTTTGATCTCAGCATCTAGTTTCTCACTGAAATAGATCAAGTGTGCTGACATAGTAAAGTGAGAC
38733669 AATGACAGATTTTATAGTTTATAGGGTAAAGAAACCTCATCACCAAAATCAATTAAGGGATGCTTAAAGCTGCTGATGGTGAAGTGA
38733759 AACCACTAAGAGTATCTGGATGTCGGATAAATTTACTAGTTTTCAGTAAATTAAGGAAATAAAATAACATCTGTTTATCTTAT
38733849 AAAGATGGAGAAGAAAAATACAAAATCAGCTGGGTGTGGTGGCAGGCACCTGTAGTCCAGCTACTGGGAGGCTGAGGCAAGAGAATC
38733939 GCTTGAACCCCTGGAGGTGGAGTTGTGGTGAGCCGAGATGTTGCCATTGCATCCAGCCTGAGCAACAAGGTGAAACTTTGTCTCAAAA

Exon 15

NT_016354.18: 38734199-38734297

Fase del intron precedente: 0

tttctccctggcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): R G E T A L H M A A R A G Q V E V V R C L L R N G A L V D A

38734199 CGTGGTGAGACGGCACTACACATGCGACCCGAGCCGGGAGGTGGAAGTGGTCCGATGCGCTCTGAGAAATGGTCCCTGTTGATGCC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtagctactgtgtgcc

Aminoácidos cifrados 1 (2): R A R

38734289 AGGCCAGG

Exon 16

NT_016354.18: 38743522-38745032

Fase del intron precedente indeterminado

attcagaagaagc<-Secuencia de bases del flanco

38743522 GATCAAGTTCATGGAAGTATAGCTTTTAAAAATCAAAGGGAGACTTTGTGACCAACAGGGTCACTGCTGTAGCAAAAATATAAAATATG
38743612 CCATGGTTAAAGCAGTAATGATTTTCTTTTGGTGGGGTTCCTAGAGATTCCAAAGAAGCATCATGAATATGTGAGTGAACATATCAC
38743702 CAGTGAAGTTCTGTCTGCCCGCCTAACTTTTACTTGGCTTGGTGTAGTGTAGGAGGAACAGACACCTTTACATATTGCTCCCGCCTGGG
38743792 TAAGACAGAAATGTCCAGCTGCTCTACAAACATATGGCTCATCCAGATGCGGCCACTACAAATGGGTACACACCCTGCACATCTCTGC
38743882 CCGGGAGGGCCAGGTGGATGTGGCATCAGTCCCTATGGAAGCAGGAGCAGCCCACTCCTTACGTACCAAGGTAAGGAGAATGACATCATG
38743972 AGAACATGGACCAAGAGGATTCCTAAGTCAATGGCCTTTCTGCTCACCACATACAGAAATCAAGAGGCTGATCTCCCTCAGCCCTGGACTT
38744062 ACTTCCTTCTACATATTTAAGACTCATTTGTCTAAATGATTTAATAGAAATTTGAGATTCGATATCTTCAATAAAGAGTGTGCTGAAT
38744152 TCATTTCAATTAATGCCAAATGTTCTAGGACAGGTATCTAGTACTCTAAGATGATTTTCACTTTTCTCTTTTATTAATAAAATCCAT
38744242 AATATATCTTAAAGAAAAGATAAATGAAATCCCTAAATATATTAAGACTGTAATACTAATAGGAGGAGGGTACTGCATAGATTGGCA
38744332 GTACTATATTGCTGTAGGTTATAGTACCAGATCGAAGCTCAATTTTACTGTGACATTTTCCGCACTTACTATTAGCCACCCTTATTTG
38744422 ACATCTCATTGCCATATAGTTTCCAACTTACCAACTACACTTTTGGCTGGGTATTTACAGTGTTTAAAGAGAGCTGAAGCTGGGAA
38744512 TCACACTTTTGAATGTTTATGACATCGAGCAAAGAAATTTTACTTATGTCCAAAGTTTCAATGACAGGGGCAAGTAATTTTCCATGCT
38744602 TTATACATGCTGTTGACATTCATATTTTGGAGATGACTTGAATAAACAATGAAATTACTCAGCTAAATAGAGCAAAAATTAATGAGCC
38744692 AGTGCAGTGAATTTGTCAATGGGCAAAAATATCCCAACAATGTAACAAGTATTCAGATTAATGAAGGACAAATTTCAATTTCTCAT
38744782 ATCAGTAGGTATAAGTACTTTCATCCAGGAGAGGAAAGTTGCAAATTTAAACTGAGATAGTATGTGCAACTCTGCTCTGTGAATAG
38744872 GAGCAGCCCTAGCTGTTATGGCTTATCTGGTGGCTGTTATGACTACCTGGTGGCTATGGCTGTAAAAGGATTTTGTATATAAGAA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctaagcaacaagt

38744962 ATTGACAATTATTGAAGTCTGAACTGTGAAAGTTGGAAGGATTTAAAGTCTTAAAAAAAAAAAAAA

Exon 17

NT_016354.18: 38747139-38747237

Fase del intron precedente: 0

ttctcacatttcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): K G F T P L H V A A K Y G S L D V A K L L L Q R R A A D S

38747139 AAGGGTTTTACTCCCTCATGTAGCAGCCAAGTATGGAAGCCTGGATGTGGCAAACTCTCTTGCACCGCCGTGCTGCCGAGACTT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaagatttctat

Aminoácidos cifrados 1 (2): A G K

38747229 GCAGGGAGG

Exon 18

NT_016354.18: 38747762-38747860

Fase del intron precedente: 0

acacaccctttacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G L T P L H V A A H Y D N Q K V A L L L L E K G A S P H A

38747762 AACGGCTTACCACCCTCCATGTTGCTGTCTATTGACAAACAGAAAGTGGCCGCTGCTGTTACTGGAGAAAGGGTCTCCCTCATGCC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgaggaccacagaa

Aminoácidos cifrados 1 (2): T A K

38747852 ACTGCCAAG

Exon 19

NT_016354.18: 38751977-38752174

Fase del intron precedente: 0

ttttgtcttttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N G Y T P L H I A A K N Q M Q I A S T L L N Y G A E T N I

38751977 AATGGCTACTCCCTTACATATTTGCTGCCAAGAACTAAATGCAAGATGATTCAGATTAATGAAGGACAAATTTCAATTTCTCAT
38752067 GTGACAAAGCAGGAGTAACCTCACTCCACTGCTGCGCTCGCAGGAGGGGCACACAGATGTTACCTTGTCTTGTGATAAGGGAGCAAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtattctgtcttctt

Aminoácidos cifrados 1 (2): I H M S T K

38752157 ATCCACATGTCAACTAAG

Exon 20

NT_016354.18: 38756907-38757005

Fase del intron precedente: 0
ccattctttctag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): S G L T S L H L A Q E D K V N V A D I L T K H G A D Q D A
38756907 AGTGGACTCACATCCTTACACCTTGACGCCAGGAAGATAAAGTGAATGTTGCTGATATTCTCACCAAGCATGGAGCTGATCAGGATGCT
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtaaagcaatcact
Aminoácidos cifrados 1 (2): H T K
38756997 CATACAAAG

Exon 21

NT_016354.18: 38757690-38757788
Fase del intron precedente: 0
tattattattacag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): L G Y T P L I V A C H Y G N V K M V N F L L K Q G A N V N A
38757690 CTTGTTACACACCTTTAATTGGCCCTGCTACTATGAAATGTGAAAATGGTCAACTTTCTCTGAAGCAGGGAGCAAAATGTTAACGCA
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtaaagtactgttg
Aminoácidos cifrados 1 (2): K T K
38757780 AAAACCAAG

Exon 22

NT_016354.18: 38761718-38761816
Fase del intron precedente: 0
cactgtctctccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): N G Y T P L H Q A A Q Q G H T H I I N V L L Q H G A K P N A
38761718 AACGGCTACACGCCTTTGCCAGCCGCTCAGCAGGGTCAACGCACATCATCAAGCTCTGCTCAGCATGGGCCAAGCCCAACGCC
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtaagcgagcgcca
Aminoácidos cifrados 1 (2): T T A
38761808 ACCACTGCG

Exon 23

NT_016354.18: 38762742-38762840
Fase del intron precedente: 0
tcactctctcag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): N G N T A L A I A K R L G Y I S V V D T L K V V T E E V T T
38762742 AATGGCAACACTGCCCTGGCGATTGCTAAGCGTCTGGGTACATCTCCGTGTGACACCCCTGAAGGTTGTGACTGAGGAGGTCACCAAC
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtgagtatgagtgac
Aminoácidos cifrados 1 (2): T T T
38762832 ACCACACA

Exon 24

NT_016354.18: 38772069-38772141
Fase del intron precedente: 0
ttttgttttccag<-Secuencia de bases del flanco
tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtaagactctattc
Aminoácidos cifrados 1 (2): T I T E K H K L N V P E T M T E V L D V S D E E
38772069 ACTATTACAGAAAACACAAACTAAATGTACTGAGACGATGACTGAGGTTCTTGATGTTTCTGATGAAGAGG

Exon 25

NT_016354.18: 38780557-38780701
Fase del intron precedente: 1
tcgtattgttcaag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (2): G D D T M T G D G G E Y L R P E D L K E L G D D S L P S S Q
38780557 GTGATGACACAATGACTGGTGTAGGGGAGAAATACCTTAGGCCTGAGGACCTAAAAGAACTGGGTGATGACTCACTACCCAGCAGTCAGT
tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->gtatctcataaaact
Aminoácidos cifrados 2 (2): F L D G M N Y L R Y S L E G R S D S
38780647 TCCTGGATGATGAATTACCTGCGATACAGCTTGAGGGGAGGACGATCTGACAG

Exon 26

NT_016354.18: 38787009-38787111
Fase del intron precedente: 2
ctgccaacctaccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 3 (2): L R S F S S D R S H T L S H A S Y L R D S A V M D D S V V I
38787009 CCTTCGATCCTTCAGTTCGACAGGTTCTCACACTCTGAGCCATGCCTCTACCTGAGGGCAGACTGCCGTGATGGATGACTCAGTTGTGAT
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtatgtacattttg
Aminoácidos cifrados 3 (2): P S H Q
38787099 TCCAGTACCAG

Exon 27

NT_016354.18: 38787819-38787922
Fase del intron precedente: 0
gtttttgttttag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): V S T L A K E A E R N S Y R L S W G T E N L D N V A L S S S
38787819 GTGTCAACTAGCCAAGGAGGCAGAAAGGAATCTTATCGCCTAAGCTGGGGCAGTGAAGACTTAGACAACGTGGCTCTTTCTCTAGT
tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->gtgagtaaatcaata
Aminoácidos cifrados 1 (2): P I H S G
38787909 CCTATTCAATCAGG

Exon 28

NT_016354.18: 38799548-38799772
Fase del intron precedente: 2
tatttaatttttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): F L V S F M V D A R G G A M R G C R H N G L R I I P P R K
38799548 TTTCCTGGTTAGTTTTATGGTGGATGCCCGAGGTGGTCTATGCGAGGATGCGAGACAATGGGCTCCGAATCATTATCCACCTCGAA
Aminoácidos cifrados 3 (2): C T A P T R V T C R L V K R H R L A T M P P M V E G E G L A
38799638 ATGTACTGCTCCAACGGGAGTCACTGCGGACTGGTCAAGCGCCACAGACTGGCAACAATGCCTCCAATGGTGAAGAGGAAGCGCTGGC
tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaagggtttctgat
Aminoácidos cifrados 3 (2): S R L I E V G P S G A Q F L G
38799728 CAGTCGCCTGATCGAAGTTGGACCTTCTGGTGCTCAGTTCCTTGG

Exon 29

NT_016354.18: 38801274-38801372

Fase del intron precedente: 2

tttgatgactcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): K L H L P T A P P L N E G E S L V S R I L Q L G P P G T K

38801274 TAAACTTCACCTGCCAACGGCTCCTCCCCACTAATGAGGGAGAAAGTTTGTGACGGCCGATCTTTCAGCTGGGGCCTCTGGAAACCA

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaggagactacta

Aminoácidos cifrados 3 (2): F L G

38801364 ATTCCTTGG

Exon 30

NT_016354.18: 38802356-38802510

Fase del intron precedente: 2

gcatgtatgtcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): P V I V E I P H F A A L R G K E R E L V L V L R S E N G D S W

38802356 GCCTGTGATCGTGAGATCCCTCACTTGGGGCCTCGAGAAAGAAAGAACTGGTGTCTCGCAGTGAGAATGGGGACAGCTG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtacttcagatga

Aminoácidos cifrados 3 (2): K E H F C D Y T E D E L N E I L N G M D E

38802446 GAAAGAGCATTTCTGTGACTCACTGAAGATGAATTGAATGAAATCTTAAACGGCATGGATGAAG

Exon 31

NT_016354.18: 38805148-38805359

Fase del intron precedente: 1

cattctgtcttag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): V L D S P E D L E K K R I C R I I T R D F P Q Y F A V V S R

38805148 TACTGGATAGCCGAGAAGACCTAGAAAAGAAACGAATCTGCCGATCATCACCCGAGACTTCCCACAGTACTTTGCAGTGGTGTCTCGTA

Aminoácidos cifrados 2 (2): I K Q D S N L I G P E G G V L S S T V V P Q V Q A V F P E G

38805238 TCAAACAGGACAGCAATCTGATTGGCCAGAAAGGAGGTACTGAGCAGCAGTGGTGGCCCCAGGTGAGCGCCTTCCCAGAGGGGG

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtatgoccatgttag

Aminoácidos cifrados 2 (2): A L T K R I R V G L Q

38805328 CACTACCAAGCGGATCCGCGTAGGCCCTGCAG

Exon 32

NT_016354.18: 38805879-38806083

Fase del intron precedente: 0

ttttacttgaaaag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): A Q P M H S E L V K K I L G N K A T F S P I V T L E P R R R

38805879 GCTCAACCTATGCACAGTGAAGTGGTTAAGAAGCTCCTAGGCCAACAAAGTCACTTCCAGCCCTATAGTCACTTTGAACTAGAAGAAGA

Aminoácidos cifrados 1 (2): K F H K P I T M T I P V P K A S S D V M L N G F G G D A P T

38805969 AAATCCACAACCAATTACCATGACCATCTCTGCCAAAGCTTCAAGTGATGTCAATGATGATGTTTGGGGGAGATGCCAACCA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtcacataga

Aminoácidos cifrados 1 (2): L R L L C S I T

38806059 TTAAGTACTATGCAGCATAACAG

Exon 33

NT_016354.18: 38808528-38808624

Fase del intron precedente: 1

atcatatttcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): G G T T P A Q W E D I T G T T P L T F V N E C V S F T T N V

38808528 GTGGAACCACCCCTGCCAGTGGGAAAGATATTACAGGAAGTACGCCATTAACAATTTGTCATGAATGTTTCTTTACACAACAACTGT

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtatcgttatatagc

Aminoácidos cifrados 2 (2): S A R

38808618 CTGCCAG

Exon 34

NT_016354.18: 38810990-38811218

Fase del intron precedente: 2

tatttatttaag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): F W L I D C R Q I Q E S V T F A S Q V Y R E I I C V P Y M A

38810990 GTTCTGGCTGATAGATTGTCGACAGATCCAGGAATCCGTACTTTTGCATCACAAGTATACAGAGAAATTTCTCGGTACCTTATATGGC

Aminoácidos cifrados 3 (2): K F V V F A K S H D P I E A R L R C F C M T D D K V D K T L

38811080 CAAATTTGATGTTTGCACAAATCACATGACCCCAATGAGCCAGGTTGAGGTTTCTCGCATGACTGATGATAAAGTGGATAAGACCTT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtactctaccacaaa

Aminoácidos cifrados 3 (2): E Q Q E N F A E V A R S R D V E

38811170 TGAACAACAAGAAAATTTGCTGAGGTGCCAGAACGAGGATGTGGAG

Exon 35

NT_016354.18: 38812319-38812444

Fase del intron precedente: 0

tcgttttctactag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): V L E G K P I Y V D C F G N L V P L T K S G Q H H I F S F F

38812319 GTGTAGAAAGAAAACCATCTACGTTGATTTTCGGCAACTGTGACCATAACTAAAAGTGGCCAGCATCATATTCAGTTTTTTT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaatatatactgg

Aminoácidos cifrados 2 (1): P K D T S P K R Q D D C T G S C S V A L A K E T P T G L T E
38824867 CCAAAGACACAAGCCCTAAAGACAAGATGATTGCACAGGCAGCTGTAGTGTAGCATTAGCTAAAGAGACACCTACAGGACTGACTGAGG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E A A C D E G Q R T F G S S A H K T Q T D S E V Q E S T A T
38824957 AGGCAGCCTGTGATGAAGGTCAACGTACCTTTGGTAGTTCAGCCCAAGACACAACTGATAGTGAGGTTCAAGAATCCACAGCCACCT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S D E T K A L P L P E A S V K T D T G T E S K P Q G V I R S
38825047 CAGACGAGCAAAGCCCTGGCCGCTTGCAGGCTCTGTAAAGACAGATACAGGAACCTGAATCAAACCTCAGGGAGTCATTAGAAGTC
Aminoácidos cifrados 2 (1): P Q G L E L A L P R S D S E V L S A V A D S L A V S H K D
38825137 CCAAAGGGTGTAGAGTTCGACTCCCTAGCCGAGATAGGAAGTCTCAGCGCTGGCTGTAGTACTATTAGCAGTGAGCCCAAAGACT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S L E A S P V L E D N S H K T P D S L E P S P L K E S P C
38825227 CTCTGGAAGCCGCTGTGCTAGAAAGATACTTACACAAAACCCCTGATCTTGGAGCCAACTCTCTGAAAGAAATCCCTTGGC
Aminoácidos cifrados 2 (1): R D S L E S S P V E P K M K A G I F P S H F P L A P A V A K
38825317 GTGACTCTGTGAAGAGCCCTTGAACCAAAGATGAAGGCTGGAATTTTCCAAGTCACTTCTCTCTCGACGCTTGGCCAAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): T E L L E V A S V R S R L L R D P D G S A E D D S L E Q E
38825407 CAGAICTTGTACGGAAGTGGCCCTGTGGCGTCCGGCTACTCCGAGACCTGTAGCGAGTCTGAGGATGACAGCTTGTGACGACAT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S L M E S S G K S P L S P D T P S S E E V S Y E V T P K T T
38825497 CGCTCATGGAGACTCAGGGAAGGCCCTTCTCTGACACCCCAAGCTCTGAAGAAGTCACTGATGAGTTACACCCAAAACACAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): D V S T P K P A V I H E C A E E D D S E N G E K K R F T P E
38825587 ATGTAAGTACCAAAAACAGCTGTGATTCAATGATGTCAGAGGAGGATGATTCAGAAAAGGGGAAAGAAAGAGTTCACACTGAAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E E M F K M V T K I K M F D E L E Q E A K Q K R D Y K K E P
38825677 AGGAGATGTTAAATGGTAACCAAAATCAAATGTTGTGAACTGAAACAAGAAACCAAGAGAAAGGGACTACAAAAAAGAACCA
Aminoácidos cifrados 2 (1): K Q E E S S D P D A D C S V D V D E P K H T G S G E D
38825767 AACAAGAAGAAATCTTCTATCTTACACCCAGATGCTGACTGTTCACTAGTGTGATGAAACAAAACATACAGGCACTGGGGAGGATG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E S G V P L V T S E R K V S S S E S E P E L A O L K K
38825857 AAAGTGTGTCCTGTGTAGTAATCTGGAGAGCAGGAAGTGTCTTCTCCTCAGAAAGTGAACCTGAGTTGGCACAGCTTAAAAAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): G A D S G L L P E P V I R V Q P P S P L P S S S S P
38825947 GTGCTGACTCAGCCCTTACCGAAGCAGTGTTCGAGTACAACCTCTTCCACTTCCATCAAGCATGGACTCCAATTCAGCTCCAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E E V Q P V V S K Q Y T F K M N E D T Q E E P G K S E E
38826037 AAGAAGTACAATTCAGCCCTGTGTTTCAAACAATACTTCAAGATGAATGAAGTACTCAGGAAGAGCCAGGCAAAATCAGAAAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E D S E S H L A E D R H A V S T E A E D R S Y D L E Q E
38826127 AAAAAAGTCTGAATCCCATAGCTGAAGACCGTCACTGTTTCCACTGAGGCTGAAAGCAGGCTTATGATAAGCTAAACAGAGACA
Aminoácidos cifrados 2 (1): T D Q P K I C D G H G C E A M S P S S S A A P V S Y K L P E
38826217 CTGATCAGCCAAAATCTGTGATGGCCATGGATGTGAGGCCATGATCTCAGCAGCTCACTGCTCCTGCTCTCAGGTTACAGAGTC
Aminoácidos cifrados 2 (1): P T G D V D E Q P V I Y K E S L A L Q G T H E K D T E G E
38826307 CGACTGGTATGATTTGATGACAGCCAGTCACTATAAAGAAATCATTAGCTTCCAGCAAGCCTCAAAAAAGACACAGAGGGAGAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): E L D V R A E S P Q A D P S E S F S S S L P H C L V
38826397 AGCTTGATGTTCTAGAGCAGATCTCCACAGGAGATGCCCAGTGAAGCTTTTCACTTCCATCTCTTGCCCTATTGTTGGTAT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S E G K E L D E I S A T S I Q K T E V T K T D E T F G E
38826487 CTCGAAGAAAAGATTAGTAGAACATATCTGCCACATCTCTATTCAAAAA-CAGAGTCCAAAACCTGATGAACCATTTAGAAC
Aminoácidos cifrados 2 (1): L P K D C P S Q D S S I T T Q T D R F S M D V P V S D L E
38826576 TTACCAAAGGACTGCCCTTCAAGACTCATCCATTACTCAACAGATAGTTTCCATGGATGTTCCCGTGTGACCTGACTGAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): N D E I Y D P O I T S P Y E N V P S Q S F S S E S E K T Q
38826666 AATGATGAATCTATGATCCACAATCACTAGGCCCTTGAATAATGTCCTTCCAATCTTTTTCTCTAGTGAAGAAAGCAAAACCCAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): T D A N H T T S F S S E V Y S V T I T S P V D V V A S
38826756 ACAGATGCAAAATCACACCACAAAGTTTCACTCTTCAAGAGTATCTGTGTACCATCAACTCCCTGTTGAGAGCGTTGATGGCAAGC
Aminoácidos cifrados 2 (1): S S S G T V L S K E S N F E G Q D I K M E S Q E S T L W E
38826846 TCCTCTAGTGGAACTGTTTAAAGCAAAGTCAATTTTGGAGGCCAGGACATAAAAGTGAATCCCAACAGGAAAGTACCTTGTGGAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): M Q S D S V S S S F T P M S A T T T V V G E Q I S K V I I
38826936 ATGCAACTCAGACAGTCTCTCACTTTTCGAGCCTACTATGTCGCGCTACAAACAGTGTGTTGGTGAACAAAATAGCAAAGTCAATCATC
Aminoácidos cifrados 2 (1): T K T D V D S D S W S E I R E D D E A F E A R V K E E Q K
38827026 ACAAAGTGTGAGTGTGATTTCTGAGTGAATTCGGGAGAGCAGTGAAGCCCTTGGAGGCTGTGAAAGAGGAAGAAACAAAAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): I F G L M V D R Q S Q G T T P D T T P A R T P T E E G T P
38827116 ATATTTGGTTGATGGTAGACAGACATACAGGGGTACCCACCCCTGACACCACTCTGACTAGGCCCAAACCTGAGAGGGGACCCCAACA
Aminoácidos cifrados 2 (1): S E Q N P P L F Q E G K L F E M T R S G A I D M T K R S Y A
38827206 AGTGAGCAAAAACCTTCTGTTTTCAGGAAGAAATTTGTTGAAATGACCCGGAAGTGGCCATTGATGACCAAAAAGTCCCTATGCA
Aminoácidos cifrados 2 (1): D E S F H F F I Q G E S R E E T L S E D V K E G A T D
38827296 GATGAAAGTTTTCATTTTCCAATTTGGTCAAGAATCCAGGGAAGAGACTCTCTGTAAGATGTGAAAGAAGGGCTACTGGGGCTGAT
Aminoácidos cifrados 2 (1): P L P L E T S A G E S S E S K E T V D D E A D L L P D
38827386 CCCTTCCGCTGAGACATAGCTGAATCACTAGCCTTTTCAAGATCAAAAGAAAGTGGATGATGAGGCGAGACTTACTCCAGATGAC
Aminoácidos cifrados 2 (1): V S E V E I P A D A Q L N S Q M G I S A S T E P T P K
38827476 TGAGTGAAGAGTGAAGAAATACCTGCTGGATGCTCACTTAACCTCAAAATGGGATTCAGCCTCCACTGAAACACCTACAAAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): E A V S V G T K D L P V T G D I P L S G V K Q I S C P
38827566 GAAGCTGTAGTGAAGGACCAAGCCTCCCAAGCTGCAAAACGGGTGATATCTCTCTCTGTTGTAAGCAGATATCTCGCCCC
Aminoácidos cifrados 2 (1): D S S E A P Q V Q L D F S T L T R S V S Y D R G D S P D
38827656 GACTCTTCAACCAAGCTGACAAGTCAAGTATGATTTTTCCACACTCACCAGGCTGTGTTATTCAGATAGGGGTGATGATTCTCCCGAT
Aminoácidos cifrados 2 (1): L E S E E G A T T R I P T A P M E N V P F T E S K S I R G
38827746 TCTTCCCAAGAACAGAAATCAAGTTCAGATTCCTACTGCACCCATGGAGAATGGCTTTTACTGAAGCAAAATCCAAAATCCT
Aminoácidos cifrados 2 (1): V R T M P T S T P A P P S A E Y E S S V S E D F L S S V E
38827836 GTAAGGACTATGCCACTTCCACCCAGCAGCTTCCATGTCAGAGTATGAGATTCAGTTTCAAGATTTTCTATCCAGTGTAGATGAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E N K A D E A K P K S L P V K V P L Q R V E Q L S D L D
38827926 GAAAATAGGCGGATGAAGCAAACCAAGTCAAACCTCCTGTAAGAACTCCCTCAAAGATGTAACAGCAGCTTCTCAGATCTAGAC
Aminoácidos cifrados 2 (1): T S V Q K T V A P Q G Q D M A S I A P D N R S K S E S D A S
38828016 ACCTCTGTCCAGAAGCAGTGGCTCCTCAGGACAGGACATGGCAAGCATCGCCAGATATAAGAAGCAAACTGTAATCTGATGCTAGT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S L D S K T K P V K T R S Y T E T E S R E R A E E L E
38828106 TCTTTGGAATCAAAGACCAATGCCAGTAAAACCCGAAGTTACACTGAGACAGAAACAGAGCAGAGAGAGGGCCGAGGAAGTCTGAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): L E S E E G A T T R I L T S R L P V K S R S T T S S C R G
38828196 TTGAATCAGAAGAAAGGGCCCAACAGCAAAAGTACTTACATCCCGATTGCCAGTTAAGAGCAGAAGCCTACTCTCTCCGAGGGG
Aminoácidos cifrados 2 (1): S P T P K S E H F D L R N S I E F F E I S D E A
38828286 GGCACGACCCCAAAAAGTGAAGGACATCTTTGACCTTACAGAAATTCATAGAAATTTTGGAGGAGATTGATGATGAGGCT
Aminoácidos cifrados 2 (1): S K L V D R L T Q S E R E Q E I V S D D E S S A L E V A T
38828376 TCCAATTTAGTGGATGAGCTGACACAGTACAGAGGGAGCAGGAAATGTTTCAGACGATGAAGTAGTAGTCCCTGGAAGTATCATGA
Aminoácidos cifrados 2 (1): I E N L P P V E T H S V P E D I F D T R I P W I D S I E T
38828466 ATGAAAATCTGCCACTGTGGAGCCGAGCAGTCTCTGAGGACATCTTGCACAAAGGCCCATTTGGGATGAGTCTATTGAGACT

Exon 40

NT_016354.18: 38830125-38830199
Fase del intron precedente: 1
ttgacccttccag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtaaaaagaatgta

Aminoácidos cifrados 2 (2): N P Q D E Q E R I E R L A Y I A D H L G F S W T
38830125 ATCCACAGGATGACAGTGAACAGGATCGAGGAAAGGCTGGCTTATATGCTGATCACCTTGGCTTACAGTGACGAGCA

Exon 41

NT_016354.18: 38832640-38832771

Fase del intron precedente: 1
tatttatctcttag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (2): E L A R E L D F T E E Q I H Q I R I E N P N S L Q D Q S H A
38832640 AATTAGCAAGAGAAGCTGGATTTCACTGAGGAGCAAAATTCATCAAATTCGAATTTGAAATCCCAACTCTCTTCAAGACCAGAGTCATGCAC
tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtaagtggggaacta
Aminoácidos cifrados 2 (2): L L K Y W L E R D G K H A T
38832730 TGTGGAAGTACTGGCTAGAGAGGGATGGGAAACATGCTACAG

Exon 42

NT_016354.18: 38834341-38834484
Fase del intron precedente: 1
tccttaagtgtcag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (2): D T N L V E C L T K I N R M D I V H L M E T N T E P L Q E R
38834341 ATACCAACCTCGTTGAATGTCTCCAAGATCAACCGAATGGATATTGTTTCATCTCATGGAGACCAACACAGAACCTCTCCAGAGGCGCA
tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtcaaacgtgtgtg
Aminoácidos cifrados 2 (2): I S H S Y A E I E Q T I T L D H S E
38834431 TCAGTCATAGTTATGCAGAAATGAACAGACCATTAACACTGGATCATAGTGAAG

Exon 43

NT_016354.18: 38836868-38837153
Fase del intron precedente: 1
tcattctgcttag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (2): G F S V L Q E E L C T A Q H K Q K E E Q A V S K E S E T C D
38836868 GGTTCCTCGTACTCTCAAGAGGAGTTATGCACCTGCACAGCACAAGCAGAAAGAGGAGCAAGCTGTTTCTAAGAAAGTGAGACTGCGGATC
Aminoácidos cifrados 2 (2): H P P I V S E E D I S V G Y S T F Q D G V P K T E G D S S A
38836958 ACCCTCTATCGTCTCAGAGGAACATTTCTGTTGGTTATTCACCTTTTCAGGATGGCTCCCAAAACTGAGGGGACAGCTCAGCAA
Aminoácidos cifrados 2 (2): T A L F P Q T H K E Q V Q Q D F S G K M Q D L P E E S S L E
38837048 CAGCACTCTTCCCAAACCTCAAGGAGCAAGTTCAACAGGATTTCTCAGGGAATGCAAGACCTGCCTGAAGAGTCATCTCGGAAT
tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->gtgagttccaaga
Aminoácidos cifrados 2 (2): Y Q Q E Y F
38837138 ATCAGCAGGAATATT

Exon 44

NT_016354.18: 38838816-38840059
Fase del intron precedente: 2
gcttttgatccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 3 (2): V T T P G T E T S E T Q K A M I V P S S P S K T P E E V S T
38838816 TGTGACAACTCCAGGAACAGAAACATCAGAGACTCAGAAAGGCTATGATAGTACCCAGCTCTCCCGACAGACACCTGAGGAAGTTAGCAC
Aminoácidos cifrados 3 (2): P A E E K L Y L Q T P T S S E R G G S P I I Q E P E E P S
38838906 CCTGTCAGAGGAGGAGAAAGCTGTACCTCCAGACCCCAACATCCAGCGAGCGGGAGGCTGCCATCATAACAAGAACCCGAGAGCCCTC
Aminoácidos cifrados 3 (2): E H R E E S S P R K T S L V I V E S A D N Q P E T C E R L D
38838986 AGAGCACAGAGGAGGACTTCCCGGAAACACAGCTCTGATATAGTGAAGTTCGGCATACACGCCTGAGACCTGTGAAGACTCGA
Aminoácidos cifrados 3 (2): E D A F E K G D D M P E I P P E T V T E E E Y I D E H G H
38839086 TGAAGATGAGCTTTTGAAGAGTAAGACATTCCTCCACTTTCTCGCCCACTGTGAACAAAGCTCAAAATCTTCCAGTTTCCATTTCT
38839176 ATAGTGGTTTTTTTTTTCACCTCAAAAACAAAAGTTAACCAAAATTAATTAACCTGGCACATGGAAACCTCAATCCCTTTTTAAATCT
38839266 GAGAGCCGATGAATCTTGAAGAAATGGCGCACAGTTCACAGTGTGTTGATTGACCATGAGCCCTGATCTTATCATTTGAAAGTCTTTTGG
38839356 CTAAGAAAATGAATACGGTGTGAAACAATATATCTGGAGGAGCTTTTCAAAATAGTAACTGGGCATGAAACCTGGTGGCAGAGAT
38839446 TGACAGCACAGGTAAGTACGCCATGGGATGTCTGGGACCAGCAGGCTTGTAGATCTCTGGCCTGCCAGGTGATGAGCACACAGACT
38839536 TGATATTTGGGTGGGTTTTAGCTGCCAAAATAAATTTTTCTCATTAGAGGCAAGATGATTTCAAGTTAGATTTTTTTTTTAAGATTA
38839626 TTTTAGAATGACTGAGAAAAGAACATTGTACCTAAATTAATGTCAAATGGCTGACGGTGGCATAGATGTCATCATAGCCGCTTCTC
38839716 TGTGCATTAAGTGAGTTTTTAAATTTGAAAAGGGGTGGGACCATGTTAAGAAATTAACATTTGCCAGCGCGGGTGGCTCACACCTGT
38839806 AATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGTGGATCATGAGGTGAGGAGTGCAGAACCATCTGGCTAACATGTTGAAACCTGCTCTCTA
38839896 CTCAAATACAAAAAATAGCCAGGATGTTGGCGAGTGCCTGTAGTCCAGCACTCCGGAGGCTGAGGCAGGAGATGGCATGAACC
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->aaaaaagaaaaaaa
38839986 CGGGAAGCGGAGCTGCAGTGAGCCAAGATCATACCATGCACCTCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTGTCTC

Exon 45

NT_016354.18: 38841835-38841927
Fase del intron precedente indeterminado
ccatgctccaccag<-Secuencia de bases del flanco
38841835 GAGCTAACAGAGGAATAGGGGAGCTGGAGGCCAGCTCAGATGAGGAGCGCATGGTAACTACCAGGTTGTCGCCCGCGGAGTATTATT
E L T E E L G E L E A S D E E A M V T T R V V R R V I I
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->gtlaccactgttaaa
38841925 CAG
Q

Exon 46

NT_016354.18: 38842392-38842475
Fase del intron precedente: 0
ctctcaactgttag<-Secuencia de bases del flanco
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtattgtctagtata
Aminoácidos cifrados 1 (2): G D D M P E I P P E T V T E E E Y I D E H G T V V K K
38842392 GGAGCGATATGCCTGAAAATACCCAGAACAGTCAGAGAAGAAGATACATTTGATGAGCATGGACACACCCGTGGTAAAGAA

Exon 47

NT_016354.18: 38842587-38842751
Fase del intron precedente: 0
tgaatacatcttag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (2): V T R K I I R R Y V S S E G T E K E E I M V Q G M P Q E P V
38842587 GTTACTAGGAAAATCATTAGCGGTATGATCCTCTGAAGGCACAGAGAAGAAGAGATTTGTTGGTCAGGGAATGCCACAGCAACCTGTG
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtgagacaactgat
Aminoácidos cifrados 1 (2): N I E E G D G Y S K V I K R V V L K S D T E Q S E
38842677 AACATCGAGGAAGGGATGGCTATTTCAAAGTTATAAGCGTGTGTTGATTAAGAGTGACACCGAGCAGTCAGAG

Exon 48

NT_016354.18: 38844066-38844248

Fase del intron precedente indeterminado

tccttgcattcag--Secuencia de bases del flanco

38844066 GTCACCTTTGTGAGGCCAGCTTTTGTCCAGTACCTCACAATTCAGCGCTGAGCCAGTGAAGGCCGTAGAGTCAGCAAAGTTGTTAAA

V T L C E P S I L S T S Q F O A E P V E G R R V S K V Y K

38844156 ACAACTGTGTACTGGAGAGAGGTGGAGAACATCTGGGGATTCTAGTTTAGCCACTGATCTTCTCAGCCAAAGATGACTTTGAA

T T V V L G E R M E K H L G D S S L A T D L P S A K D D F E

tipo de fase del intron indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtagatgaacatcat

38844246 GAG

E

Exon 49

NT_016354.18: 38846971-38848902

Fase del intron precedente indeterminado

taaaagcaaacct--Secuencia de bases del flanco

38846971 TAAAAACTITTCAGTTTTCACATTTTGACAACCTGGCAACTCTGAAATGGTCAAAAATGAATTTATCTGTGTATACCATTGGGCCCTGTTT

GCTTGTGTTTTGGCCTGTGGTCTTACATTTATCATTAAAACTCCACTGTAGAAAAGCAGTGGGGTGAAGCAAGGAGAAATGAAAGTCAA

TCCATATGGATGTTGCTTAGCAGCTTTTGTAAAGTACAATAACAATCTCCCTCACAAATGAGAGAACTAAAAGGACTTTGTTAAATAAA

ACTCCAAAATTAAGTCTGCTCTTAGGAATTTGATTTTATCGTTCAAGTATCTTTTCATACTGACTTAGTAAAGCAAAAGCAAT

38847241 AGATTGTTTGAAGTCTATAGTTATGATGATGACGCTTGTCTTTTCTTTCTACTCAGGCTTGAATACACAGSTAGCCCAATGAA

38847421 AGTCCAATACCAGTTTGTAGTAGAATAAATCTCGAAGAGGATGGATCAATAATAAAAGGTTGGGTTAGCATGGGTTGCTTT

38847511 GCCAACAACCCATAAAAATTTTTCAATTTTAAAGAAAAGAGGGAGAAATCCCTACACTACCCTAAAGAGGATAGAAAAGTGGCTCAT

38847601 TCTCCTGTATATAAATCTTTGGTCAAGTATGGATCTATGAAAGTATCATCCCTGAGTATCCTCTTGATACTTCAAACATAATACTAA

38847691 GCTATAGCAAGATGAGACTCAGCTTACACAGTCTGACTCCCTGGGTTTTAGCAAGCCATCAACTAGTTGAAAGCCAGCCTGATGGTAT

38847781 ACATTTGTGCTGATAGATCAGAGGACATAGGAAGAAGATCTAATCGATGGATCAGACGATTAATTTGTGACCAGCTATATTCAGCTCA

38847871 TCTTAGTAATCAATCTTGAATGGTATGTGCTTTCTTTAACAGCTGCTTTATGATTTGTCATGTGAGTGGCCAAATAACATAAAGCT

38847961 GAGTTTTGATCCATGAACAAATATACCTAGCGATGCTGAAACCTGGGGCTTTAATGAGTTAAGCAAGTGTGATGAAAGCAGTAAGCAG

38848051 CAGTTTTTACGCTTATACAGAGGGGGCTGACTGTGAGGCACACTGGTCTGCCAGGTCCTGTTATGGATTTGTATATAAACTTTGGGCA

38848141 CTGTCCACAGATCTACTCTGGCTTCTCACTGGTCTTACAGCAGCTGTAAGTATTGAGATTAATAAAATGTGCTCAGCTTCTCGGTTGA

38848231 AAGACACAATGAAATCCAAGTTACAATTGTGCTTCTCACTTATTGAAAAGGGAGAAAGATTGTCATTGAGATGATGCTACAGAACTA

38848321 TTTTAAAGCCTTTAGAACAATAAATAGAACAGCAAATAAAGGTTCTGTCAAAATCCACCACAAATCAAATGGGAAAAGAGGACCA

38848411 CTAGGAAATTTAAAGAGTGTGAATTCAGTCTTCCAGAACTAAAAAATGCTACTAATTAAGGAATTAAGGCTTTTATCTTCACTCAAT

38848501 TTAAGTCTTTTATCAATTTAGATGAAACACATAATCCACGCATGCATCAACTCAATCAATGGGCTCTTCAAACAGGAATAGATTTAGAG

38848591 ATCAATTAATCCAAAGTCTCAATTCAGTCTGTTGAATTTGAAGCCAGAAATTAAGACAACTCCCATAGATTTCCACAGACTAGTTAGTTA

38848681 TGGAAGCTAGTTAGTACAGAACTCTATTTATGATGTACAACATTTATTTATACATTTGTTAAAGATATCATATGATGCTCAATTCAG

38848771 AAACACATTTGGCCTACATTTGCCTACACAGAATATCACGAAATGCTCTATAATGGAGGCTTAAACCCCTGGCATCAATGCTATAAAGGCTT

tipo de fase del intron indeterminado

Secuencia de bases del flanco->aagaaaaaaatg

38848861 CTACTAGCTTTTAGCAGAAATAGTCCAGAAAAGTGCCTTTTTT

Exon 50

NT_016354.18: 38850759-38853042

Fase del intron precedente: 0

tcgtcttttccag--Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): D N N E *

38850759 GACAACAATGAGTAAAGCCATCACACAGAAAGGGGCTGTGGTGAAGGACCAGCATGAAAACCGATTGACTTGGAGCACCTGGAGGATGT

38850849 ACCAGAAAGCACTAGACCAGGAGCAGCTCCACGGCGATCTCCAGCAGCTCCTCGGCATTTTGCACAGGAGGACTGGAAGCAAGAGGCCAA

38850939 GTGAGGGGCTGCCAGTCTCACACAGAAAACACACATTCACCTCAATATGCGAGCTTCTGTGTTCAAGTGGGGAGTGAACCTAACTGGCCT

38851029 AATTAAATGGGATACCAGCATTTCCACTGTTAGCAAATATACGGCATTTTGGCTTAGTTTCCCCCATCCTCTTTAACTATAAAGCTAA

38851119 TTTGTGACCAAAGATGGCATCTTCTCATACTGGATGCTGTATCCAATACTTTTGTGGTGTGCTGCTAACCTGGGAACCTGGCCACTCCATT

38851209 GTTCTTTGCTTCTGCACAAGATCCATGAAAATCCATGATCAGAAGAACTTCACTCGACAGCCTTCTTCAAGTGACACTATGTAGGAATCC

38851299 TTGCCAAGAAATATCTAGTACAATGTATAGCTGAAATGCTCAGATGAACAACATATAAATAAATAAACCCTGGCTATTGTAACATA

38851389 CTGGGCATCAGAATAAAGGCCCTCTAGAATTTGCTGAACAATGTTAATTAAGATATTGCTAACCAATCGAGTGATATAACAGTTTAC

38851479 TGCAAAAGAACACTCAAACCTAATTTGCTCCTTGAACCTCCAGAGTAGCCACTGCTCCAGTAAAGGTGGGTGAGTCAAGCTTCCAGAG

38851569 ACTGTCTCGAGAAGTATTGCTGGTGTGGCCAGCCATGGCTTAGGACTCCAACAGCCACTGTGAGGGAGGGGAGAGGAGGAGCAGAGCC

38851659 ACCCAGAATGAACCGATGGGGTATTGAGTGTGGCAGCTACATTTGTGGGATTCTAGCATCTTCAGGCTTTAGATCTTGGACAAGTT

38851749 GGCAGGGTATTTAAAAGCTATAACTACTGATGTTTTCCAGTTTTTTCATTTGCTGCTTTAGCAAAACCAGCTGCTTACAGTGGTACTTTCT

38851839 TCTGGCCACTGCACTGTAGATAATTCTTGGAAAAGAAATTTACCCACTACATAAAAAGGTTAAACCTCTTCAAGATATTGGAGTGGTTTC

38851929 TTTTTT---TTTTTCTTTCTTTTTT-TCCTCAGGTTTATATCTTCTAATACCTGCAATGGGCTTTAAAATCAAGGACCAGG

38852015 TCAAACCCCTCTCTAATCAGATTAATTTGTTCCATTCTTTTACCCTGAGTGAGCAGCTTTCACCTTCCAGCTAGGCTGTGTTTTTCAGC

38852105 TTGAGTGCATTTTGGCACTTCTGTTGTTGTTCTCAAAAGAGGGACTGTAAACAATCTGAGTAAATTTCCATGCTCTTCTTTATTCCTCT

38852285 AGTGGTGAAGCTGTGTAGCATTTTAAATATATATATTTCAAAATATATTCATATAAAGCAGTATACATTTTGAATCAGTCAATTTGTTAA

38852375 AGAAAAGTATTTCAATGACATGAAATTTTAAATAAAAAGGACAGACTATCTCCAGGAGTTGAACTTTTCCAAATATCTGGCTTT

38852465 TCTCTGTGTGCAAAATGACTCATTTGCTCCGAAATGTCAAAACAAATGGCAGCAAACTAGGCACTTCAATTTAAAGTAATGTGGCA

38852555 AGAAAAAATTTCTGGGGAGGAGTTTCCACAAGCAAATCTCTAAGCCTCAAGTGTAGCAGCTTTTGGCAGTTGGATAGGAAAT

38852645 GAGACATTTTGGCAGCAAAAATAGAGAGGGCCATGTTGAAACTTTTATAGACACCTAGCCCTTTCTGCAAAAACCTCACTGGAG

38852735 CTCAGAAAAGCAATTTCTGTGTGTTATTTGCAAGTGCAGATGATGTCTGTGAACAACATAAGGTTATCACCTTTTTGATTTGAT

38852825 TTTTGGTGTGTTTCAAAAACCTGAACTACTGTGAGAAAGAGTGAATTTTCAAGTGAAGCACTGACTTGTCCCATGGTATAAAGT

38852915 AATTGAATATATCTATGAGGGCATGTTAGTTAATGG-AAAAAATAACAACACTAACATACATAGCTGCAATGTGTAACATGGCTG

tipo de fase del intron indeterminado

Secuencia de bases del flanco->cggtgattgctt

38853004 ATTTAAATTAATAAATGTACAAGTGTAAATGTGGCAA

B. BMP4

SINONIMIA: PROTEINA MORFOGÉNICA DE HUESO 2B. BMP2B.

BMP2B1

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 14q22-q23

B.1. FUNCIÓN

BMP4 es una molécula vital para la regulación del desarrollo del mesodermo siendo inductor del desarrollo de los dientes, formación de las extremidades así como de hueso; esta proteína se encuentra supraexpresada en pacientes con fibrod displasia ossificante progresiva

Constituye el primer signo de asimetría detectado en el nodo de Hensen, en parte debido a la expresión asimétrica del patrón de Sonic Hedgehog (SHH); después de algunas horas de inducción SHH induce la polarización de genes que activan el mesodermo paraxial izquierdo, sin embargo BMP4 es necesario para mantener esa asimetría siendo su complementario a cada uno de los lados del nodo de Hensen; BMP4 controla la actividad en la señal de activina mediante retroalimentación con lo que en conclusión, del lado derecho del lado de Hensen se inhibe Shh mientras que se activa BMP4; mientras que del contralateral (izquierdo) el circuito de retroalimentación se rompe; la activina degenera y, finalmente SHH se manifiesta.^{lxxxiv}

B.2. CLONACIÓN

En 1996 se determina que BMP4 se encuentra encodado en 5 exones que ocupan un espacio aproximado de 7 kilobases^{lxxxv},

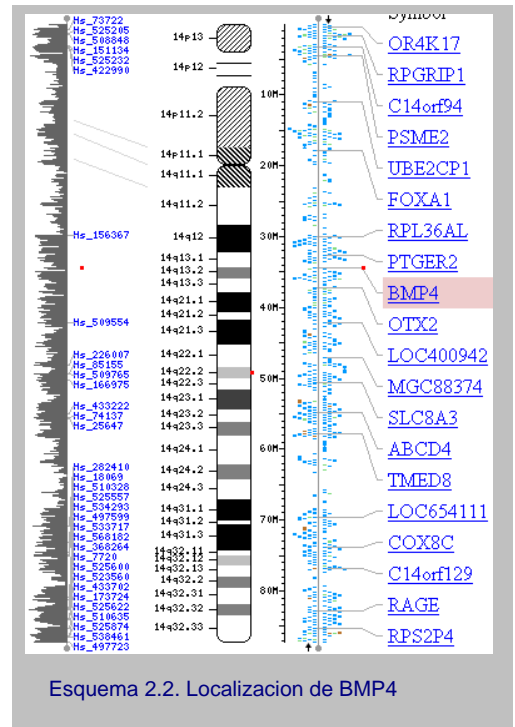
B.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

a) Fibrod displasia ossificante progresiva^{lxxxvi}

B.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponibles

B.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{lxxxvii}



Esquema 2.2. Localización de BMP4

BMP4 lo constituye un solo gen formado por la expresión de 5 exones en una región de 7956 pares de bases

Exon 1

NW_925561.1: 1227540-1227884 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gaggagagggaag<-Secuencia de bases del flanco

1227884 GAGGGAGGGGCCCGGGGGAAGAGGAGGAGGAAGAAAGAAAGCGAGGGAGGGAAAGAGGAAAGAAATGCGGAGAAGGCAGAG
1227794 GAGGAGGGAGGGAGGGAAGGAGCGCGGAGCCCGCGGAAAGCTAGGTGAGTGGGATCCGAGCTGAGGGACGCGAGCCTGAGACGCCG
1227704 CTGCTGCTCCGGCTGAGTATCTAGCTGTCTCCCGATGGGATCCCGTCCAAGCTATCTCGAGCTGACAGCCACAGTCCCGCGCCCT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtgagcaaggctacc

1227614 CGCCAGGTTCACTGCAACCGTTACAGAGTCCCAGGAGCTGCTGCTGGCGAGCCCGTACTGACGGGACTATG

Exon 2

NW_925561.1: 1225419-1225542 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

aggaagggggtggg<-Secuencia de bases del flanco

1225542 GAAGAAAGTGGCGGGGGAAGGAGTGGTGGTGGTTAAAAAATAAGGGAAGCCGAGGCGAGAGACGACGACGAGGTCGAGCGCA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ggaacatggtgggat

1225452 GGCCGAAAGCTGTACACCGTTTTCTCGACTCCGG

Exon 3

NW_925561.1: 1224266-1224445 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tcgaggggctgaa<-Secuencia de bases del flanco

1224445 GAAAAACAGAGCCTGTCTGCGGTGGAGTCTATTATTTCAAATATTCCTTTTAGGAGCCATCCGTAGTGCATCCCGAGCAACGCACT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtgagtagacacct

1224355 GCTGCAGCTCCCTGAGCCTTCCAGCAAGTTTGTCAAGATTGGCTGTCAAGATCATGGACTGTATTATGCTTGTGTTTTCTGTCA

Exon 4

NW_925561.1: 1222843-1223219 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ctccctcccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (3): M I P G N R M L M V L L C Q V L L G G A S H A S L I P

1223219 AGACACATGATTCTGGTAACCGAATGCTGATGGTCGTTTTATTATGCCAAGTCTGCTAGGAGGCGGAGCCATGCTAGTTTGATACC

Aminoácidos cifrados 3 (3): E T G K K K V A E I Q G H A G G R R S G Q S H E L L R D F E

1223129 TGAGACGGGAGAAAAAAGTCCGCGAGATCAGGGCCACGCGGGAGGACGCCGCTCAGGGCAGAGCCATGAGCTCCTCGGGGACTTCGCA

Aminoácidos cifrados 3 (3): A T L L Q M F G L R R R P Q P S K S A V I P D Y M R D L Y R

1223039 GGCACACTTCTGCAGATGTTTGGGCTGCGCCCGCCCGCAGCCTAGCAAGAGTGGCCTATCCGGACTACATCGGGATCTTTACCG

Aminoácidos cifrados 3 (3): L Q S G E E E E Q I H S T G L E Y P E R P A S R A N T V R

1222949 GCTTCAGTCTGGGAGGAGGAGGAGAGCAGATCCACAGCAGCTGGTCTTGAATCTCAGCGCCCGCCAGCCGGGCCAACACCGTGAG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtcagctctcccc

Aminoácidos cifrados 3 (3): S F H H E

1222859 GAGTTCACACCAGAA

Exon 5

NW_925561.1: 1220729-1221878 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ctaactgtcctag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (3): E H L E N I P G T S E N S A F R F L F L N L S S I P E N E V I

1221878 AACATCTGGAGAAACATCCGAGGACCACTGAAACCTGCTTTTCGTTTCTCTTAACTCAGCAGCATCCCTGAGAACGAGGTGATCT

Aminoácidos cifrados 1 (3): S S A E L L R F R E Q V D Q G P D W E R G F H R I N I Y E V

1221788 CCTCTGCAGACTTCGGCTCTTCCGGGAGCAGGTGGACCGCCCTGATTGGGAAGGGGCTCCACCGTATAAACATTTATGAGTTA

Aminoácidos cifrados 1 (3): M K P P A E V V P G H L I R L L D T R L V H H N V T R W E

1221698 TGAAGCCCCAGCAGAAAGTGGTGCCTGGGCACCTCATCACAGACTACTGGACAGCAGACTGTTCCACCACAATGACACCGTGGGAAA

Aminoácidos cifrados 1 (3): T F D V S P A V L R W T R E K Q P N Y G L A I E V T H L H Q

1221608 CTTTTGATGTAGCCCTCGGCTCCTTCGCTGGACCCGGGAGAAGCAGCAGCAAACTATGGGCTAGCCATTGAGGTGACTCACCTCCATCAGA

Aminoácidos cifrados 1 (3): T R T H Q G Q H V R I S R S L P Q G S G N W A Q L R P L L V

1221518 CTGGGACCCACAGGGCCAGCATGTCAGGATTAGCCGATCGTTACCTCAAGGGAGTGGAAATTGGGCCAGCTCCGGCCCTCCTGGTCA

Aminoácidos cifrados 1 (3): T F G H D G R G H A L T R R R R A K R S P K H H S Q R A R K

1221428 CTTTTGGCCATGATGGCCGGGGCCATGCCCTTGACCCGCGGAGGGCCAAAGCGTAGCCCTAAGCATCACTCACAGCGGCCAGGAAGA

Aminoácidos cifrados 1 (3): K N K N C R R H S L Y V D F S D V G W N D W I V A P P G Y Q

1221338 AGAATAAGAACTGCCGGCCCACTCGCTCATGTGGACTTCAGCGATGGGGCTGGAATGACTGGATGTTGGCCCCACAGGCTACCAGG

Aminoácidos cifrados 1 (3): A F Y C H G D C P F P L A D H L N S T N H A I V Q T L V N S

1221248 CCTTCTACTGGCCATGGGACTGCCCTTCCACTGGCTGACCACCTCAACTCAACCAACCATGTCATGTCAGACCCCTGGTCAATTCTG

Aminoácidos cifrados 1 (3): V N S S I P K A C C V P T E L S A I S M L Y L D E Y D K V V

1221158 TCAATTCAGATATCCCAAGCCTGTTGTGCCACTGAACTGAGTGCCATCTCCATGCTACCTGGATGAGTATGATAAGGTGGTAC

Aminoácidos cifrados 1 (3): L K N Y Q E M V V E G C G C R

1221068 TGAATAATTATCAGGAGATGGTAGTAGAGGATGTGGTGCCCGCTGAGATCAGGCAGTCTCTGAGGATAGACAGATATACACACCACACA

1220978 CACACACCACATACACACACACACACGTTCCATCCTCACCACACACTACACACTGCTCTCCATATAGCTGGACTTTATTTAAA

1220888 AAAAAAAAAAAAAA--GGAAAAATCCCTAAACATTCACCTTGACCTTTATTTAGCTATAGCTGCAAAATGTTTGACCATATTGATCA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->aaatcatgattttt

1220800 TATATTTTGACAAAATATATTTATACTACTGATTAAGAAAAAATAAAATGAGTCATATTTTAAAGGT

C. CER1

SINONIMIA: PROTEÍNA HOMÓLOGA DE CERBERUS 1 DE LA SUPERFAMILIA DE PROTEINAS CON REGIONES DE CISTEINA. HOMÓLOGO TIPO 1 DE CERBERUS DE XENOPUS LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 9p22

C.1. FUNCIÓN

Este gen produce una citocina expresada en el mesodermo anterior en el estadio embriológico de gástrula, comparte muchas características con la familia de los genes BMP (Proteínas Formadoras de hueso).

Es homólogo del gen Caronte (Car) expresado en los pollos, y como éste, tiene funciones importantísimas en regular la expresión de la asimetría izquierda-derecha en el mesodermo al lado del nodo de Hensen^{lxxxviii}.

Como la figura mitológica, Caronte media el paso de células que contienen factor Shh mediante la expresión de una señal celular que se postula es una secuencia N-terminal de cisteína de aproximadamente 167 residuos de alfa-aminoácidos.

En humanos la proteína que codifica tiene 267 alfa-aminoácidos y tiene una secuencia idéntica en un 70% al identificado en el ratón (Cer-1 mouse).^{lxxxix} Y modula directamente la expresión de Shh y BMP de forma asimétrica en el embrión humano.

C.2. CLONACIÓN

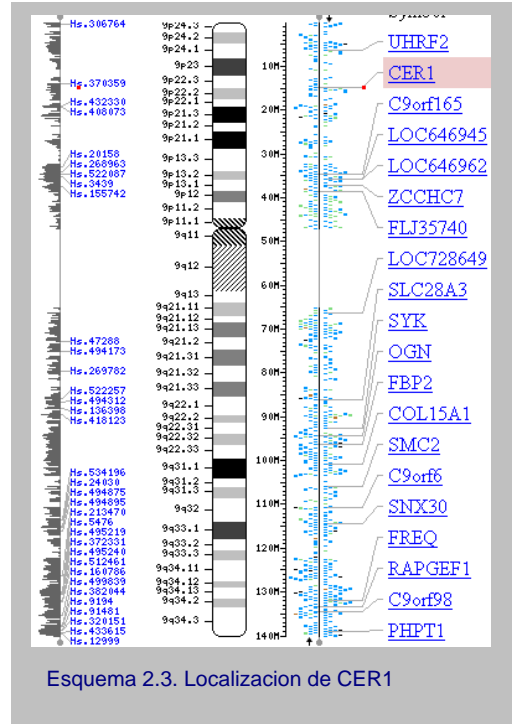
En 1998 Shawl localiza y mapea (Cer1-mouse) y lo localiza en el cromosoma 4 del ratón,^{xc} posteriormente Lah en 1999 confirma que en el ser humano se encuentra en el cromosoma 9, en la región 9p22^{xc1}

C.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- d) Se ha determinado que es imprescindible para la asimetría izquierda-derecha, sin embargo, es importante aclarar que no se ha demostrado su efecto en el ser humano ya que las alteraciones de este gen traen como consecuencia abortos.

C.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponibles



Esquema 2.3. Localización de CER1

C.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{xcii}

Cer-1 se encuentra encodado en un Gen con 2 exones en una región de 3785 pares de bases

Exon 1

NT_008413.17: 14712164-14712715 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gagaatgagcctc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1):

M H L L L F Q L L V L L P L G

14712715 CTTTGGGCCTCATCATTACAAAAGAGCTTTGGGCCCTGACAGCATGCATCTCCTTATTTTCAGCTGCTGGTACTCTGCCTCTAGGA

Aminoácidos cifrados 1 (1): K T T R H Q D G R Q N Q S L S P V L L P R N Q R E L P T G

14712625 AAGACCACAGCGGCACAGGATGGCCGCAAGATCAGAGTTCTTTCCCCGCTACTCCTGCCAAGGAATCAAGAGAGCTCCACAGGC

Aminoácidos cifrados 1 (1): N H E E A E E K P D L F V A V P H L V A T S P A G E G Q R Q

14712535 AACCATGAGGAAGCTGAGGAGAAAGCCAGATCTGTTGTGCGCAGTGCCACACCTTGTAGCCACCCAGCCCTGCAGGGGAAGGCCAGAGGCAG

Aminoácidos cifrados 1 (1): R E K M L S R F G R F W K K P E R E M H P S R D S D S E P F

14712445 AGAGAGAAGATGCTGCCAGATTTGGCAGGTTCTGGGAAGCCTGAGAGAGAAATGCATCCACAGGACTCAGATAGTGAGCCCTTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): P P G T Q S L I Q P I D G M K M E K S P L R E E A K K F W H

14712355 CCACCTGGGACCCAGTCCCTCATCCAGCCGATAGATGGAATGAAAATGGAGAAATCTCCTCTCGGGAAGAACCAAAAATCTGGCAC

Aminoácidos cifrados 1 (1): H F M F R K T P A S Q G V I L P I K S H E V H W E T C R T V

14712265 CACTTCATGTTGAGAAAACCTCCGGCTTCTCAGGGGTCATCTTGCCCATCAAAGCCATGAAGTACATTGGGAGACCTGCAGGACAGTG

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtatgtgtctgggg

Aminoácidos cifrados 1 (1): P F S Q

14712175 CCCTTCAGCCAG

Exon 2

NT_008413.17: 14709731-14710384 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

gtgttgcttttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): T I T H E G C E K V V V Q N N L C F G K C G S V H F P G A

14710384 ACTATAACCCACGAAGGCTGTGAAAAAGTAGTTGTTTCAGAACCAACCTTTGCTTTGGGAAATCGGGTCTGTTCATTTTCTGGAGCCGGC

Aminoácidos cifrados 1 (1): Q H S H T S C S H C L P A K F T T M H L P L N C T E L S S V

14710294 CAGCACTCCATACCTCTGCTCTCACTGTTTGCTGCCAAAGTTCACCACGATGCACCTGAACTGCACTGAACCTTCTCCGCTG

Aminoácidos cifrados 1 (1): I K V V M L V E E C Q C K V K T E H E D G H I L H A G S Q D

14710204 ATCAAGTGGTGATGCTGGTGGAGGAGTGCCAGTGCAAGGTGAAGACGGAGCATGAAGATGGACACATCCTACATGCTGGCTCCAGGAT

Aminoácidos cifrados 1 (1): S F I P G V S A *

14710114 TCCTTTATCCCAGGATTTTCAGCTTGAAGAGCTATCCCACTATTACCTTTGAAAAGCAAACCAACAGCAAAGATGCTGATTATTCAG

14710024 TCTGAAAATGTTAAGTGGGTACATAACATTTTCAGGAAAGGTGACTTGAAAACGTAGTTTTAAATTAGAACGATAGAGGAAATGATATTA

14709934 GTCTAGTTATTGGTACACGTTTGAGACCTTGTCTCAGCTCTGCCACTAAGTCCAGCTAGAAATGTTAAGTTGAAAACCTTTCTCCATCTA

1003

14709844 AAGATTTTCACTATAAATGACGGACCCGACCTAGATGATTGCTAAAAATCCTTTCCACTACTAATATTCGCTGATGCATTTTCTCCAAGT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gaaggaaaagaata

14709754 TTGGGTAAGCCCTCCATCTAAA

D. CFC1

SINONIMIA: PROTEINA CRIPTICA-1. FACTOR CRÍPTICO HOMOLOGO DEL FACTOR CRIPTICO DEL RATÓN HTX2: LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 2q21.1

D.1. FUNCIÓN

El factor críptico es necesario para la determinación de la asimetría derecha-izquierda en el eje embrionario.

El resultado de la expresión de este gen es una proteína de 224 residuos de aminoácidos, (22 residuos mas que en el ratón)

Interactúa con los demás factores de asimetría para generar el patrón final.^{xciii}

Este factor es requerido para la correcta posición de las estructuras anteriores y posteriores

D.2. CLONACIÓN

La International Radiation Hybrid Mapping Consortium realizó el mapeo de CFC1 en el cromosoma 2 y le atribuyó el locus 2q21.1

D.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

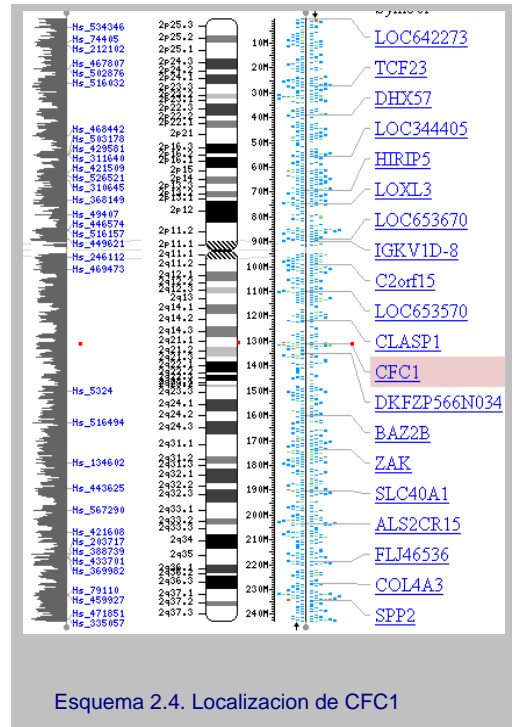
- Síndromes de heterotaxia randomizada
- Mal posición de las grandes arterias^{xciv}
- Doble vía de salida del ventrículo derecho
- Puede cursar sin malformaciones demostrables macroscópicamente

D.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Síndrome de heterotaxia visceral autosómica [CFC1, ARG112CYS]
- 0002 Síndrome de heterotaxia visceral autosómica [CFC1, 1-BP DEL, 522C]
- 0003 Doble vía de salida del ventrículo derecho [CFC1, 1-BP DEL, 174G]
- 0004 Transposición de las grandes arterias [CFC1, IVS4DS DUP]

D.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{xcv}

CFC1 está constituido por un gen codificado por 6 exones en un segmento de 7548 pares de bases



Esquema 2.4. Localización de CFC1

Exon 1

NT_022135.15: 20064760-20065004 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gagggcctgctgt<-Secuencia de bases del flanco

20065004 CACTGCGCCCGGACCCTAGCTCAGGGACTGCAGAACTCAAGATACCATCCCGTTTCTCTGGCTGAGGAAGGGAAGGGAACATCCACAT
20064914 CTCTGTACTCTGCTCATCTGTGTCCCGGGGCTGGAGTAAAGACACCTTCAAATGCAGAGACTCTTCAGATTACAGCTTTCTCGGAAAC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaaggacagagctg

Aminoácidos cifrados 2 (1):

M T W R H H V R

20064824 TGATCTTCAATGCCTAAGAGAAGGAGACTCTCAAACAAAATGACCTGGAGGCACCATGTGAC

Exon 2

NT_022135.15: 20064405-20064454 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

ctttaaattctagc<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagaacatttta

Aminoácidos cifrados 1 (1): L L F T V S L A L Q I N L G N

20064454 GCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCAATTTGGGAAACA

Exon 3

NT_022135.15: 20064137-20064310 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

caatatttttaagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): S Y Q R E K H N G R E E V T K V A T Q K H R O S P L N W T

20064310 GCTATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGTTGCCACTCAGAAGCACCCAGCAGTACCAGCTCAACTGGACCT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagttcagcgtc

Aminoácidos cifrados 3 (1): S S H F G E V T G S A E G W G P E E L P Y S R A F G E

20064220 CCAGTCAATTCGGAGAGGTGACTGGGAGCCCGAGGGCTGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCTACTCCGGGCTTTCGGAGAGG

Exon 4

NT_022135.15: 20063363-20063477 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

cggtgaccccgagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): G A S A R P R C C R N G G T C V L G S F C V C P A H F T G R

20063477 GTGCGTCCGGCCGCCCGCTGTGTCAGGAACGGCGTACTGCTGCTGGCAGCTTCTCGGTGTGCCGGCCACTTACCGGCCGCT

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtggccacaggggtg

Aminoácidos cifrados 3 (1): Y C E H D Q R R S

20063387 ACTGCGAGCATGACCAGAGCGCAG

Exon 5

NT_022135.15: 20062989-20063098 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tcccgtctctcagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): E C G A L E H G A W T L R A C H L C R C I F G A L H C L P L

20063098 TGAATGCGGCCCTGGAGCACGGAGCCTGGACCTCCGGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCATCTTCCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCCCT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagagccctgtg

Aminoácidos cifrados 1 (1): Q T P D R C

20063008 CCAGACGCTGACCCGCTGTG

Exon 6

NT_022135.15: 20058257-20058571 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tctctgtttccagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): D P K D F L A S H A H G P S A G G A P S L L L L L P C A L L

20058571 ACCCGAAAGACTTCTGGCCTCCACGCTCACGGCCAGCGCCGGGGCGCGCCAGCCTGCTACTTGTGCGCTGCGCACTCTCTGC

Aminoácidos cifrados 3 (1): H R L L R P D A P A H P R S L V P S V L Q R E R R P C G R P

20058481 ACCGCTCTGCGCCGGATGCGCCCGCACCTCGGTCCCTGGTCCCTCCGCTCCAGCGGGAGCGCGCCCTGCGGAAGGCCCG

Aminoácidos cifrados 3 (1): G L G H R L *

20058391 GACTTGGGCATCGCCTTAATTTTCTATGTTGTAATAATAGATGTGTTTATGTTTACCSTAAGCTGAAGCACTGGGTGAATATTTTTATT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gggaggggacagct

20058301 GGGTAATAAATATTTTCATGAAAGCGCCTTTGGCTCCAGATCCTT

E. ENG

SINONIMIA: ENDOGLINA. ENG. CD105

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 9q34.1

E.1. FUNCIÓN

También llamada CD 105 es una glicoproteína homodimérica de membrana asociada al endotelio vascular, también se encuentra en los proeritroblastos de la médula ósea, de monocitos activados y de linfoblastos en niños con leucemia.

La endoglina es un componente del complejo de receptor para el factor de transformación del crecimiento tipo 1 (TGFB1) con muy alta afinidad por este.^{xvii}

La endoglina se asocia a un aumento de la activación postmitótica en los estadios de duplicación avanzada en tejidos neovasculares.^{xviii}

E.2. CLONACIÓN

Gougos en 1990 Aisló el cDNA que codifica para la endoglina.

E.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

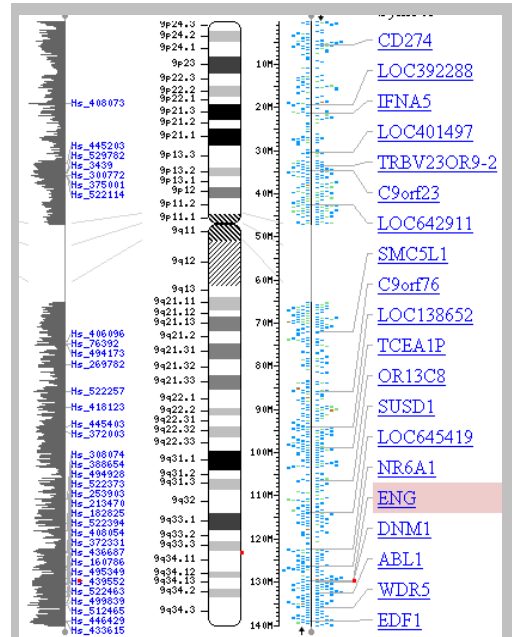
- Teleangiectasia hemorrágica hereditaria

E.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, TYR277TER]
- 0002 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, 39-BP DEL]
- 0003 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, 2-BP DEL, FS, TER]
- 0004 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, IVS3DS, A-G, +4]
- 0005 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, IVS3DS, G-A, +1, EX3DEL]
- 0006 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, 2T-C, MET1THR]
- 0007 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, GLY413VAL]
- 0008 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, IVS1DS, G-A, +1]
- 0009 Teleangiectasia hemorrágica hereditaria [ENG, TYR120TER]

E.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{xviii}

ENG se encuentra codificado en un gen con 17 exones en una región de 40491 pares de bases:



Esquema 2.5. Localización de ENG

Exon 1

NT_008470.18: 37937773-37938189 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: indeterminado

cgcatctctgctc-<Secuencia de bases del flanco

37938189 CCTGGGCGCGCGGGCTGGATGAGCCAGGAGCTCCCTGCTGCCGGTCATACCACAGCCTTCATCGCCCTGGGGCCAGGACTGCTGCT

37938099 GTCACTGCCATCCATTGGAGCCAGCACCCCTCCCGCCATCCTGGACAGCAACTCAGGCCAGCCCGCTCCCTGTCCACTT

37938009 CTCTGACCCTCGCCGCCACCCAGAGGCTGGAGCAGGGAGCCGCTCGCTCCGGCCGCTGCTCCCTCGGGTCCCGCTGCGAGCC

Aminoácidos cifrados 3 (1): M D R

37937919 ACGCCGGCCCGGTGCCGCCAGCCCTGCCACTGGACACAGGATAAGGCCAGGCGACAGGCCCCACGTTGGACAGCATGGACCCGG

tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtgagttgctcagga

Aminoácidos cifrados 3 (1): G T L P L A V A L L L A S C S L S P T

37937829 GCACGCTCCCTTGCGTGTGGCCCTGCTGGCCAGCTGCAGCCTCAGCCCAACA

Exon 2

NT_008470.18: 37926578-37926729 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

atgtttctcaacag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): S L A E T V H C D L Q P V G P E R G E V T Y T T S Q V S K G

37926729 GTCTTGACAAACAGTCCATTGTGACCTCAGCCTGTGGGCCCGAGAGGGGCGAGGTGACATATACCAGTCCAGGTTCTCGAAGGGCT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagttgctcagga

Aminoácidos cifrados 1 (1): C V A Q A P N A I L E V H V L F L E F P T

37926639 GCGTGGCTCAGGCCCAATGCCATCCTTGAAGTCCATGTCTCTCTGGAGTCCCAACG

Exon 3

NT_008470.18: 37913171-37913311 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ctctgtctcccccag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): G P S Q L E L T L Q A S K Q N G T W P R E V L L V L S V N S

37913311 GGCCCGTACAGCTGGAGCTGACTCTCCAGGCATCCAAGCAAAATGGCACCTGGCCCGAGAGGTGCTTCTGGTCCCTCAGTGTAAACAGC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagttgctcagga

Aminoácidos cifrados 3 (1): S V F L H L Q A L G I P L H L A Y

37913221 AGTGTCTTCTGCATCTCCAGGCCCTGGGAATCCCACTGCACTTGGCCATC

Exon 4

NT_008470.18: 37909994-37910156 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cacatgtctcccccag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): N S S L V T F Q E P P G V N T T E L P S F P K T Q I L E W A

37910156 AATTCCAGCCTGGTCACTTCCAAGAGCCCGGGGGTCAACACCACAGAGCTGCCATCCTCCCAAGACCCAGATCCTTGGTGGGCA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtcagttctcccccag

Aminoácidos cifrados 3 (1): A E R G P I T S A A E L N D P Q S I L L R L G Q

37910066 GCTGAGAGGGGCCCATCACCTCTGCTGCTGAGCTGAATGACCCCGAGGATCCTCCTCCGACTGGGCCAAG

Exon 5

NT_008470.18: 37909179-37909344 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

cgcggtctctcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): A Q G S L S F C M L E A S Q D M G R T L E W R P R T P A L V

37909344 CCCAGGGTCACTGTCTCTCTGCAATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGGCCGCGCTCAGTGGCGCCGCGTACTCCAGCCTTGGTCC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtatgctctcagga

Aminoácidos cifrados 1 (1): R G C H L E G V A G H K E A H I L R V L P G H S A G

37909254 GGGCTGCCACTTGGAAAGCGTGGCCGCCACAAAGAGGCGCACATCCTGAGGGTCTGCCGGCCACTCGGCCGG

Exon 6

NT_008470.18: 37908715-37908841 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tcctgtctcccccag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): P R T V T V K V E L S C A P G D L D A V L I L Q G P P Y V S

37908841 GCCCGGACGGTGACGGTGAAGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCGATGCCGTCTCTATCTCGAGGGTCCCGCTTACGTGTC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagttgctcagga

Aminoácidos cifrados 2 (1): W L I D A N H N M Q I W

37908751 CTGGCTCATCGAGCCAACCAACATGCAGATCTGG

Exon 7

NT_008470.18: 37908284-37908458 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ttccccaccattag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): T T G E Y S F K I F P E K N I R G F K L P D T P Q G L L G E

37908458 ACCACTGGAGAATACTCCTTCAAGATCTTCCAGAGAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCAGACACACCTCAAGCCCTCCTGGGGGG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagaccctccc

Aminoácidos cifrados 3 (1): A R M L N A S I V A S F V E L P L A S I V S L H A S S C

37908368 GCCCGATGCTCAATGCCAGCATTGTGGATCCTCTGTTGAGCTACCGCTGGCCAGCATGTTCTCACTTCTGCTCCAGTCTGG

Exon 8

NT_008470.18: 37907788-37907930 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ttgtctaccocacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): G G R L Q T S P A P I Q T T P P K D T C S P E L L M S L I Q

37907930 GTGGTAGGCTGCAGACCTCACCCGACCAGTCCAGACCACTCCCTCCCAAGGACACTTTAGCCCGGAGCTGCTCATGTCTTGTATCCAGA
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagggaaactctg

Aminoácidos cifrados 1 (1): T K C A D A M T L V L K K E L V A

37907840 CAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCCTGGTACTAAAGAAAGAGCTTTGTGGC

Exon 9

Fase del intron precedente indeterminado

atatgcaaaaaatgt<-Secuencia de bases del flanco

37906004 CATTGTGCATGAAACATTTCTTTATATAGGATTATTTCTCAGGATAGATTTCCACATTAGTGAATTACTGGGTCAAATGAATGAAGT

37905914 TTCAATACATGTTGCCAACCCACTTTCCCAAAGATGATTTGAATTTTCCACCACTGATTTACGAGAACCCCTCAACCTCTTCTGCTGTCTCC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctataattcaaaaaa

37905824 AGA

Exon 10

NT_008470.18: 37904679-37904982 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

aggctcatctgctac<-Secuencia de bases del flanco

37904982 CTACGCTCCCAAAGTGCGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGCAACTGGCCTCTTTTTCTTTTATAGAGACGAGGTCTCGCTCTGTCA

37904892 CCAAGGCTGGAGTGAATGATGTATCTCGGCTCACTGCAGCCTCCTCTCTCAGGTTCAAGGATTCTTGTGCTCAGCCTCCCAAGTA

37904802 GCTGGGACTATGGGTGCTGCCACCACCACTGGCTAATTTTATAATTTAGTAGAGTCGGGTTTCACTACTGTTGGCTAGGCAGGTCTCC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctaccaagtgtcgg

37904712 AACTTCTGGCCTCTGTGATCTGCCTGCCTCTGC

Exon 11

NT_008470.18: 37903384-37903521 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tccttccgaccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): H L K C T I T G L T F W D P S C E A E D R G D K F V L R S A

37903521 CATTTGAAGTGCACCTACCGGGCCTGACCTTCTGGGACCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGTGACAAGTTGTCTTGCAGCTGCT
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagagctggggcc

Aminoácidos cifrados 3 (1): Y S S C G M Q V S A S M I S N E

37903431 TACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTGCAGCAAGTATGATCAGCAATGAG

Exon 12

NT_008470.18: 37903106-37903144 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

gccttatcccgcag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagatggacagt

Aminoácidos cifrados 3 (1): A V V N I L S S S S P Q R

37903144 GCGGTGGTCAATATCTGTGCGAGCTATCACCACAGCGG

Exon 13

NT_008470.18: 37902200-37902317 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tcocctctccccc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): K K V H C L N M D S L S F Q L G L Y L S P H F L Q A S N T I

37902317 GAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTTTCCAGTGGCCCTCTACCTCAGCCACACTTCTCCAGGCTCCAAACCAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtacctgcatgct

Aminoácidos cifrados 3 (1): E P G Q Q S F V Q

37902227 CGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTGCA

Exon 14

NT_008470.18: 37902084-37902195 menos secuencias no codificantes

AK057719.1: 1457-1568 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gccttgtgcagttac<-Secuencia de bases del flanco

37902195 CTGGCATGCCTGTACCCCTCGGGCCTCCAGCTCCTGGAATCTCTCCGCCCTTTCTCCACCATGACTCCAGAGGAGATGAGACTC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctgggtgcaaggag

37902105 CCAGAGTCAGAGGGAGACAGC

Exon 15

NT_008470.18: 37901604-37901873 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gccggtggcctac<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): V R V S P S V S E F L L Q L D S C H L D L G P E G G

37901873 CTACCCATGCAGTCAAGTGTCCCATCCGTCTCCGAGTTCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACTGGACTTGGGCTGAGGAGGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): T V E L I Q G R A A K G N C V S L L S P S P E G D P R F S F

37901783 ACGTGGAACTATCCAGGGCCGGGGCCCAAGGGCAACTGTGTAGCCTGCTGCCAACAGCCCGAGGGTGAACCCGCGCTTCAAGCTTC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgggcctg

Aminoácidos cifrados 3 (1): L L H F Y T V P I P K T G T L S C T V A L R P K T G S Q D Q

37901693 CTCTCCACTTCTACAGTACCCATACCCAAAACCCGGCACCCCTCAGCTGCACGGTAGCCCTGCGTCCCAAGACCCGGTCTCAAGACCAG

Exon 16

NT_008470.18: 37901243-37901341 menos secuencias no codificantes

AK057719.1: 1279-1377 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

catcttcactaac<-Secuencia de bases del flanco

37901341 CCGTCCGTCATCCATCCACCTCCCACCAGGAATCTAACACCCCGCACATCCATGTAGTATGGTCCACCAGTGAATCTCAAAGA
1377G.....

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctgagggagagagag

37901251 ACAGGAGAC

Exon 17

NT_008470.18: 37898496-37900827 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ttctcaggactaac<-Secuencia de bases del flanco

37900827 CCAGAGGCATCCAGCTACGAAGCGGTGGAGATGGGATTCAAAGCCAAGGCTCTAGGTTGGCTGGGGTCCAGGAGCCAGGGAGTAAACCT
.TG....AGAAGAGAGACA..TATGT.GC.CCTTTGGG.GGGCGCTTC.AGGTTTACTCC....CTC.GT.ACC....CCCACCCTAGA

Aminoácidos cifrados 3 (1): E V H R T V F M R L N I I

37900737 GGAAGCCGCTCCCAAAGGTGCCACATCTACTGCTCTCTTCTCCTCCAGGAAGTCCATAGGACTGCTTCATGCGCTTGAACATCATCA
.CCTTGGCTT.GAATCCCA.CT.CAC.G..T.GTAGCTGGATG....TG.C.GACAGG.CA.GGCTGA.GATGTTCAAGCGCATGA.GAC

Aminoácidos cifrados 3 (1): S P D L S G C T S K G L V L P A V L G I T F G A F L I G A L

37900647 CCCTGACCTGTCTGTGTAGCTCCTCCAGGTTCTCTGGGTTTGTCTAGTGGCTGAGGTCACAGTAGGGCACAGCGGGCAGCCCTGAGA
AGT.CT.TGGACT.CA..T.C.AGS.GTT...AG.C.GGGCG..GTGC..ACT..S..CTC..CCACT..AGAA.G.G....

37900557 AACGGCTGGGCACATGACACATGGCAAGGGGGACCCAGAGAAAGCGGCCAGAAAGGGGAGGAGGGGCTTCCCAGAGCCATAGCAC
CCT..AGG.A.T..CGA.G.CATCAGCACT.CCA.T.T.CCCCT..CC.ATCCCCTACC.T.TT.TGCT.GCC.GTGTG.S.T.T.GT.

LEGAHQ T G Q G *

37900467 CCTAGAGCAGGGGCCAGAGCTGCACCTTTGCAGATGGAGAGCCCTTGCCCGGGACGCCCTGTGGGTGGAGCTAGGCCCTGTGCCCA
...AGCTTGCTCAG.CAT.GAC.CTCGACTTCTCT..ACCT.AG.CT..TCTT.GA.AA..C.CATCACAGCCAGGC..G.ATT

37900377 CTACAGGCTCCACTCCACACAGTATTGGCTGACCTTGTGGGAGGATGGAGTCTCTGGGTGAGACAGAGGCCCTTGGAGGTGG
AG.CAT.G.TGCTAGG.CTGT.CACC.AGAG...CC.G.CA.GCCTTTT.GGTC.TG.CT...CCCTC.AG.CT.ATGGAGAT..CGTT

37900287 GTCTGGCCTTGCTTCTCTGAGGCTTCCCTGCAAGACGCCCTCTAGCCTTCCATCAGTCCCCAGGCCACAGGCCACACCAG
T.C.AG..AGGATGGA.GGGGT.ACGTGAGGAACTGA.G.T.GGGAGTACAGAG.CTGGC.CACCTG.TG..T.A.TT.GGTC.A..CT

37900197 GCAGAAAGTCCCGCACTGGTGGCAGAGGAGGGGTGAGGGATGGGGGCACTACCTCTTTGCCACCCCATCCAGGCCAGGATGGAGCC
...CCCTCTC.GAG.C.TT.A.CA.GTAGA.A.T..CC..A.CA.CTCCG.GTCC...GCAGCT.TG.T.T.GG.TTG.TCC.A.CCT.A

37900107 TCCACTCCAGGCCAGGACCAAGAAGGCAGGGCTGATAACCCCATGACACAGAACTCGGATGTACAGAGGCTCAAGAAAGACTGCTTGGCC
.T.C....ACATT.CT...TCCTGT.TGGCTATG.GCC.AG.AG.CTTT.CTTGAGCCTCTGACATCCGATTCT.TGCT.TG.GG.TAT.

M G L S

37900017 CATAGCCACAGGAGTCAAGGATGTGGAGGGAATGAGGCTTGGAGCAATCAAGAGCAGAGCTGCCTGTGGCC
AGCCCTGC.TTCTTG...T.C.G.CT.CA.GCTG....T.G.G.T.G.G.T.G.GCAAG...TAGG.GCCCC.AT.C.A..

A L P S W S W A G S G G S I L A W M G W Q R G R C P H P S P

37899927 CATTCTACCTGTCAAAGGCTCAGAGAGGGGAGGGTTGACCAAGGTCATGCAGCAGGTTGGGCGAGGCTGTACTCCCAGGCCTCA
.C.G.CTCTG.CA.C.GT.T.GGG.CTCTTCT..CT...GTGGG.CT.G..C.G.G.GGAAC.T.ATGA.AGGCTAGAGGGG.C.T.CTG

L P L P P V S G L F C L V W A W A W G E L M E R L E G A S C

37899837 GTTTCCTCAGCTTACCCTATCCATCCCTCCCTGAAAGGCCATCTCCATCAGCCTTGAGGGGCAGAGGCATGACCCAAAGGCCCTGGCTGG
CAGGGAGAGGGC.CAAGG.AGGCAAGG..AGC.DCCAC..TCAAAAGGG.CT.TG.OTCAC...GA.AC.CCAT.CTCCCAG.AA.G.CA

R E R P Q G R Q G Q H P P S K G L C L T O E T P S S Q O G Q

37899747 GCCCTAGGTGGCAGTCTGACACCACTGGCTCAATGCCGCTGCTGTGATGAGCCGTTTGTGCAAGAGGAGACTGAGTTCA
...ATA.CTGT.GGG.A.GGATGG.G.CGT.AGTGGG.S...AGCCCTAGACTCC.C..ACAG.GC.GTCCC..GC.AG.GCTC..C

P I T V G M E W S R E W G O R P R L P P H R A V P G K G S P

37899657 GAGAAGTCGAGGTCATGCTGCTGAGCAGAGCTGGCACCAGGCCACATGGGCGCAGCACACAGGATAGGGATGGGCGAGGGCAGAGT
ATCTGCAAGT.CAG.TCT.GCCCTGCTCTA..TG.T.T.G.TCTGG.AAG.CCTC.TC.T.CCCCTTTCTGG.CC..TTTCT.T.G.G

S A K C S S G P C S R L L W L W E A L L L P L L G R F L W G

Aminoácidos cifrados 1 (1): G C T S K G L V L P A V L G I T F G A F

37899567 GGCAGTGTGATGGCTGGCCCTCTCTAGGTTGCACAAGCAAGGCCCTGCTCTGCCCCCGTGTGGGCATCACCTTTGGTGCCTCC
TC.CCCTGGCAT.T.CT.....

P C H V L

Aminoácidos cifrados 1 (1): L I G A L L T A A L W Y I Y S H T R E Y P R P P Q *

37899477 TCATCGGGCCCTGCTCACTGCTGCATCTGGTACATCTACTCGCACACCGGTGAGTACCCAGGCCCCACAGTGAAGTCCGGGCC
CTCCATCCACCCGGGGAGGCCAGTGAAGCCTCTGAGGGATTGAGGGGCCCTGGCCAGGACCTGACCTCCGCCCTGCCCCGCTCCG

37899387 AGCACCAGAGCACCCCTGCTCCACAGCAGCATGGCATAGCCCGGCCCGCCGCTGCCAGCAGGAGACTGAGCAGCCGCCAG
CTCCAGGTTCCCCCAAGAGGGGAGGCCCTGGTGGCGGTGGCTGCCCGCCCTCCTCGGAGAGCAGCAGCACCAACACAGCATCGGG

37899297 AGCACCAGAGCACCCCTGCTCCACAGCAGCATGGCATAGCCCGGCCCGCCGCTGCCAGCAGGAGACTGAGCAGCCGCCAG
CTGGGAGCAGCTGTTGTAACCTCACCCTGGGAGCCAGTCTCCACTCGACCAGAAATGGACCCCTGCTCCCGCCCTACCTTCCGCGCTC

37899127 CCTCTCAGAGGCTGCTGCCAGTGCAGCCACTGGCTTGGAAACCTTGGGGTCCCTCCAGCCCAAGAACTTCAACCCAGTGGGTCTGG
CCTCTCAGAGGCTGCTGCCAGTGCAGCCACTGGCTTGGAAACCTTGGGGTCCCTCCAGCCCAAGAACTTCAACCCAGTGGGTCTGG

37899077 GATATGGCTGCCAGGAGACAGACCATTGCCACGCTTGTGTAACCAAGTCCCTGTGATTGAACCTGGATCCAGCAGCTGGTGAAC
TAGACTGGGCAGGAAAGGAGAACTTGAACAGATTACAGCCAGCCAGCCAGGCCAAGCAGCAGCTCCCGCTGGGAAGAAAGAGGGGCC

37898847 AGCCAGAGCCACTGGATCTATCCCTGCGGCCCTCCACACCTGAACTTGGCTAACTAAGTGCAGGGGAGACAGGAGCTAGCGGAGGCC
AGCCTGGGAGCCAGAGGGTGGCAAGAACAGTGGCGTGGGAGCTAGCTCTGCCACTGGAGCCCTCTGCCGTGGGCAGCCAG

37898667 tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tggttgctggga

37898577 CAGAGGGGAGTAGCAAGCTGCTTCTCGGGCTGCCCTGTGTATTACCACCAATAATCAGACCATGAAACCAAGTGA

F GATA 4

SINONIMIA: PROTEINA GATA-LIGANDO TIPO 4.

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 8p23.1 – P22

F.1. FUNCIÓN

Las proteínas resultantes de los genes GATA son un grupo de factores de control de la transcripción y de expresión genética en una gran variedad de tipos celulares, los miembros de esta familia reconocen secuencias consensos conocidas como GATA que finalmente anclan un dimero conocido como Dedos de Cinc.

Existen 6 tipos de factores GATA específicos para diferentes linajes y momentos celulares sin embargo los cuatro mas estudiados son:

GATA 1.- Se expresa en células del linaje eritroide, megacariocíticas y otras hematopoyéticas y su acción mas importante es la de controlar entre otros la expresión del gen que codifica para la globina.^{xcix}

GATA 2.- También regula la hematopoyesis y se encuentra presente no solo en órganos del linaje hematopoyetico sino en un grupo numeroso de extirpes celulares.

GATA 3.- Se encuentra expresado preferentemente en el cerebro y en las células T, se encuentra implicado en el control de los receptores involucrados en este último tipo de células.

GATA 4.- Es un factor expresado en la época embrionaria en el endodermo y se encuentra involucrado en el desarrollo cardiaco regula genes críticos para la diferenciación y función miocárdica, incluida la troponina C, la miosina alfa de cadena pesada^c y los genes para la formación del factor natriurético sin embargo su espectro cardiovascular es extremadamente amplio.^{ci}

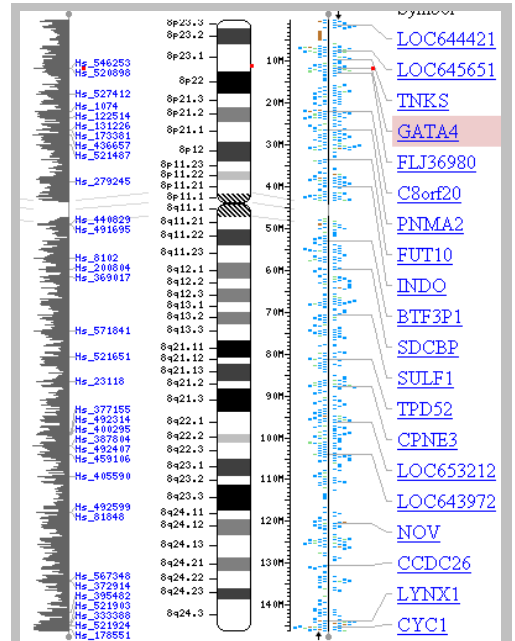
Posteriormente GATA-5 y GATA-6 se ingresan a dicha familia, GATA-6 como veremos mas adelante en la presente Tesis se asocia estrechamente a este factor

F.2. CLONACIÓN

Huang en 1996 establece la localización del gen en el cromosoma 8 y realiza la secuenciación del cDNA^{cii}

F.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- Se ha implicado en el defecto del septum interatrial
- Múltiples neoplasias



Esquema 2.6. Localización de GATA4

F.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- a) 0001 Defecto septal interatrial [GATA4, GLY296SER]
- b) 0002 Defecto septal interatrial [GATA4, 1-BP DEL, 1075G]
- c) 0003 Defecto septal interatrial [GATA4, SER52PHE]

F.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{chii}

Gata 4 se encuentra codificado por un Gen que cifra para 7 exones en una región de 56557 pares de bases

Exon 1

Fase del intron precedente indeterminado
cttggaggcggccgg<-Secuencia de bases del flanco

4037081 CGCAGGGGCCGAGAGGCTTCGTGCCGCTGACGCTCCGGGGGCTCCAGGGGAGCGTGCGCCGAACCTCAGGCCACGACG
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->gtaggcgttttct

Exon 2

Fase del intron precedente indeterminado
ctttctttccaaag<-Secuencia de bases del flanco

4038773 TTATGAAAGAAAAAATACATATCTTGAAGAACTGCAGGAGTTGAGTATCCAGAAAATGCAATGAAATAGGTCAGCTACTTGATT
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->gtaaacccataattc
4038863 TAAAAGTCAAATACTGGATCTTTTATTAAG

Exon 3

NT_077531.3: 4040715-4043400

Fase del intron precedente indeterminado

tgcttctcttttag<-Secuencia de bases del flanco

4040715 GACCCCGGCTGCGCGGAGGAGGAAAGGACCGCCTAGCAGCTTCTGCGCTGTGGCCGCGGGTCTCGTGAGGCCTCTCGGTGTGACGAG
4040805 TGGGGGACCCGAAGGCTCGTGCGCCACTCCAGGCCTGGACGCTGCCCTCGCTTCTGCCCCAAATAGGTGCGCGGACCTTCAGGCC
4040895 TGGGGTGAATTCAGCTCTCCTACATCAGCTTCCGGAACCAAAAAATCAAATGGGATTTCCGGAGTAAACAAGAGCCTAGAGCC
4040985 TTTGCTCAATGCTGGATTAATACGATATATTTTTAAGCAGATGGTTTTTCCCTTTGATTTTTGATCTTCGCGACAGTTCCCTCCA
4041075 CGCATATTATCGTTGTTCGCGCTTTTTCTCCCGCGTGGCTCCTTGACCTGCGAGGGAGAGAGGACACCCGAAGCGGGAGCTCGC
Aminoácidos cifrados 2 (1): M Y Q S L A M A A N H G P P P G A Y E A G G P G A F M H
4041165 AGGGACCATGTATCAGAGCTTGGCCATGGCCGCAACACCGGGCCGCCCCCGTGCCTCAGAGCGGGCCGCCCCGGCCTTCATGCA
M Y Q S L A M A A N H G P P P G A Y E A G G P G A F M H

Aminoácidos cifrados 2 (1): G A G A A S S P V Y V P T P R V P S S V L G L S Y L Q G G G

4041255 CGCGCGGGCCCGCGCTCTCGCCAGTCTACGTGCCACACCGCGGGTGCCTCTCGGTGCTGGCGCTGCTCACTCCAGGGCGGGAGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): A G S A S G G A S G G S S G G A S G A G P G T Q Q G S P G

4041345 CGCGGCTCTGCGTCCGGAGGCGCCTCGGGCGCAGCTCCGGTGGGGCCCGCTGTGTTGGCGGGCCGGGACCCAGCAGGGAGCAGCCCGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): W S Q A G A D G A A V T P P P V S P R F S F P G T T G S L A

4041435 ATGGAGCCAGGCGGGAGCCAGGCGCTTACACCCCGCCCGGTGTGCGCGCTTCTCTTCCGGGGACCCCGGTCCCTGGC

Aminoácidos cifrados 2 (1): A A A A A A A R E A A A Y S S G G G A A G A G L A G R E Q

4041525 GGCCGCCCGCCGCTGCCCGGCCGGGAAGTGCAGCTACAGCAGTGGCCGGAGCGGGGTGCGGGCTGGCGGGCCGCGAGCA

Aminoácidos cifrados 2 (1): Y G R A G F A G S Y S P Y P A Y M A D V G A S W A A A A

4041615 GTACGGGCGGCCGGTCTCGCGGCTCTACTCAGCCCTACCCGGTCTACATGGCCAGCTGGCGCGTCTGGGCCGACGCGCCG

Aminoácidos cifrados 2 (1): A S A G P F D S P V L H S L P G R A N P A A R H P N L D M F

4041705 CGCTTCCGCGGCCCTTGCAGCAGCCGGTCTGCACAGCCTGCCCGGCCGGGCAACCCGGCCGACACCCCAATCTCGGTGAGTA

4041795 GGAGCCGAGGGCTGGCGCGTGAAGGCGGCGTGGCGAGGGCGGCTTGGAGCCCTGTGAGGGCTCTTTTTTCCACCAACGCCCTTCGT

4041885 TGGGCTGGGATGGTCTCCTACCTCAGTCTTAGGGAAGGAGGAGGAGGAGTGGGGGCTGGCGACATCACAGCCCAAGAACCGG

4041975 CTCTGTGGAAGGGCCGGCCTGCCCGCGGGGCTTCTGAGATGGTGTAGGCTGCGAGTGGCGGCTCCCGCCATCCAGACATC

4042065 GACCGTGCCCGCCTGCTGCTGTGGTGACCGGGGAGGACAGCGGCTCCCTGGAGAGCCGGGGCAGCGGCTGGGATTTCTCGTGGAA

4042155 GGTGCTGGAGATTGCTGAGTTTCTGCGCCCTTCTCCCGCCCGCCTCGGGCTCCGAGGGAAGTATTACAATGGTTTGGAGCCG

4042245 AGACCTTCTGGGCAATTTGGCGCCAGCTGGAGGATCCCTCGGGGTAGCTGATGATTTCCCGTGGGGGTCTCAACCCGAGAACAAAG

4042335 GAGGATGGACAAGGAGACCGCGGGAGATGCGCGGAACGAGGAGCGGCACTGTGCGGGTCCACCCGGCCGAGCGCTGGCGCATCA

4042425 TGCGGGCAGC-GGGGGGGGGGCGCACACGCCGGTCACTGTCGGGAACATAGGAGACCTCAAACCGGCTTGTTCATGACCCGAGTGA

4042514 AATGGAGACTTTGACGTGCTTGCACGCGTGGAGCTCCTTTCTCGGCTGGGCAAGGTTGAAATAACCGTTGGTAGGTTCCATGC

4042604 AGTGTTCCTCGGATGTGACAGCGGGAGGGGAGGCAACCTGTCTCAACTGATTCACAAATAAACCGAGCGGATTCGAGAAAG

4042694 GGGCTGAGTACAGCGGGCGGGGAGAAAGGGAAGTGGCAACCCCTAGTTCAAAATGCAAAAGCACTCTGGAAATTCGGGAAAGAGACGGA

4042784 GGGATGAGTTGGATGAGCCCACTGTGGGGAGGGGAGGCCAGGCTTGAAGAAAGCAAGCTCGGCTTTATGACCACCTACTAAGT

4042874 CTAATCTTCTGCTATTTGTTCTCACTTTGAAGAATAAGGCTACCCCTGCCAGTTCAGCTCTGGCTGGCTCCGAGAAGGGCTAG

4042964 CTTTGAAGCGCTTTAAATTTGCTCTGCCCTGGGTGGCCAGGGAAGTTCCCGGGGTTGCAAGCAATACACATCGCCGGCAAACTG

4043054 ATTAACCGCTGAGCGCGAGCGGCTGTGGCTCTTGGTGTTCCTCCCTCACCCCTCTGGGGAGCCAGACGGCCACCC

4043144 CCAGGGGAGGAGGGCCCGCCGAGCCTCGCCGACTTTTTCGAGATAGCGGGGACATGGCCACAATGAGCCCGAGCGGGAG

4043234 TCGGGGCGGGGCGGGCCCTTGGCTTGGCGCTTACGGGGTCTTCCAGGCCCTCTGGGCTGCTGACTTAAATAGGGAGGACT

4043324 GGGCCAGGAGATCGAGACCTCTGGCCAACTGTGAAACCCCGCCTTACTAAAATACAAAAAATAAAAA
Secuencia de bases del flanco->ttagcgtctgtg

Exon 4

NT_077531.3: 4081778-4081944

Fase del intron precedente: 1

cccccaactcagtag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): D M F D D F S E G R E C V N C G A M S T P L W R R D G T G H

4081778 ATATGTTTGACGACTTCTCAGAAGGACAGAGTGTGTCAACTGTGGGCTATGTCCACCGCTCTGGAGGCGAGATGGGACGGTCACT

tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtaagcagctgctc

Aminoácidos cifrados 3 (1): Y L C N A C G L Y H K M N G I N R P L I K P Q R R L

4081868 ATCTGTGAACCGCTCGGCCTTACCACAAGATGAACGGCATCAACCGCCGCTCATCAAGCCTCAGCGCGGCTG

Exon 5

NT_077531.3: 4082970-4083095

Fase del intron precedente: 0

ttctctgtcagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): S A S R R V G L S C A N C Q T T T T L W R R N A E G E P V

4082970 TCCGCCTCCGCCGAGTGGGCTCTCTGTGCCAACTGCCAGACCACCACCGTGTGGCCGCCAATGCGGAGGGCGAGCCTGTG

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtactgtggctctg

Aminoácidos cifrados 2 (1): C N A C G L Y M K L H G

4083060 TGCAATGCCTGCGGCCTCTACATGAAGCTCCACGGG

Exon 6

NT_077531.3: 4087905-4087992

Fase del intron precedente: 0

cttggaccctcagc<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgaggaaaagatct

Aminoácidos cifrados 2 (1): V P R P L A M R K E G I Q T R K R K P K N L N K S K T P A

4087905 GTCCCCAGGCCTCTTGAATGCGGAAAGAGGGATCCAAACCAGAAAACGGAAGCCCAAGAACCTGAATAAATCTAAGACACCAGCAG

Exon 7

NT_077531.3: 4089794-4089942

Fase del intron precedente: 1

ctgctctcattcagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): A P S G S E S L P P A S G A S S N S S N A T T S S E E M R

4089794 CTCCTTCAGGCAGTGAGGCCTCTCCGCCGACGGGTGCTCCAGCAACTCCAGCAACGCCACCACCAGCAGCAGCGAGGAGATGCGCTC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtacgcccagctgct

Aminoácidos cifrados 3 (1): P I K T E P G L S S H Y G H S S V S Q

4089884 CCATCAAGACGGAGCCTGGCCTGTCATCTCACTACGGGCACAGCAGCTCCGTGTCCCG

Exon 8

NT_077531.3: 4091152-4092859

Fase del intron precedente: 0

cttctgtcttcagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): T F S V S A M S G H G P S I H P V L S A L K L S P Q G Y A S

4091152 ACGTTCTCAGTCAGTGCAGTGTCTGGCCATGGGCCCTCCATCCACCCCTGCTCCTCGGGCCCTGAAGCTCTCCCCACAAGGCTATGCGTCT

Aminoácidos cifrados 2 (1): P V S Q S P Q T S S K Q D S W N S L V L A D S H G D I I T A

4091242 CCGCTCAGCCAGTCTCCACAGACCAGCTCCAAGCAGGACTCTTGAACAGCCTGGTCTTGGCCGACAGTCAACGGGACATAATCACTGCG

4091332 TAATCTTCCTCTTCCCTCCTCAAATCTGCAACGGACCTGGGACTTGGAGATAGCAAAGAAGGAGGCCCTGGCTCCAGGGGCCCGG

4091422 CTCCTCTGCTGGTAATGACTCCAGAAACAACAACCTGGGAAGAACTTGAAGTCGACAATCTGGTTAGGGGAAGCGGGTGTGGATTTTCT

4091512 CAGATGCTTTACACGCTGAGGGACTGGAGGGAGCCACCCTTCAGCAGCAGCAGCATGATCTCCTGTGAGTTGGAGACTTCTTTTC

4091602 CCAAGATGCTCTTGTCCCTGCTTCCCACTGTGGCTAGACCGTGGTTTTGCAATTTGCTTTCTAGCACCG-AGGATCTGAGAACAAG

4091691 CCGAGGGCCGGGCCCTGGGACCCCTGCTCCAGCCCAATGACCGCATCTGTTTGGCATGTACTCTGGATGCGACGGGCCCTGGGACAGG

4091781 CCCTTGCCTCATCCGCTTGAAGCATGGCACCCGCTGCATCCCTAATACCAAATCTGACTCCAAAATTTGGGGTGTGACATACAA

4091871 GTGACTGAACACTTCTCGGGGAGCTACAGGGGCACTTAAACCACACAGCAGCAGCTCATCAAATGACAGTGGCAACTTCTCCCCAGG

4091961 TGCTTCCCCCTGCTGCCGGCCTTGTCC-TTCACTTCCAACATCTCTCAAAAATAAAATCCCTTCCCGCTCTGAGCAGATTCAAGCTC

4092050 TGCCCCAGCTGTACATGCTCTCCCTGGCAAAAAGAGCTGGGTAGTTTGGCAAAACGGCACCCCTCGAGTTCACTGACAGCCCT

4092140 TCGTTACCGTGTACACATAGAGGGGTTTGAAGTAAGAACAAAACGTTCTGCTGCTCAAGCCAGTCTGGCAAGCACTCAGCCAGCCTC

4092230 GAGGTCCTCTGGGGAGAGTGAAGTGGACAGAGTCTGGTCAAGGGGCGAGGAGTGTCCCAAGGGCTGGCCACCTGCTGTCTGTCTGTCT

4092320 CCTCTAGCCCTTGGTCAGATGGCAGCCAGAGTCCCTCAGGAGCTGCAGCCTCGCCCCGGCAGAAAGTCTTTTGTCCAGGAGGCCAAAAGC

4092410 CAGAGATTCTGCAACACGAATTCGAAGCAAAACAACAACAACAAGCAATTCCTGGAAGAAGACGACTGCTAAGACACGGCAGGGGGG

4092500 CTTGGAGGGAGCTCCGACTCTGAGCTGCTCCGGGATCTGCCGCTTCTCCTGTCACATTGCTGTTTCTGCCCTGATGCTGGAGCTCA

4092590 AGGAGACTCTCTCTTCTCAGCAGAGCTGTAGCTGACTGTGGCATTACTACGCTCTCCACACGCCAGCCCTCACTCCAAAATC

4092680 CTACTGGCTGTAGCAGAGAATAACCTTTGAACCAAGATTCTGTTTAATCATGATTACATGTTTCTTCCAAAGGCCCTCGTATACC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tcctctgtccttag

4092770 CTCCTCAACCACAACTGTTAACATTGTCTTAAAGTGAATGGCTGGAATAACAGTATTTAACTAATAAATTTATCTGTATTCTCTT

G. GATA 6

SINONIMIA: PROTEINA GATA-LIGANDO TIPO 6. LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 18q11.1 –q11.2

G.1. FUNCIÓN

Si bien en el periodo postnatal GATA-6 junto con GATA 4 son factores de transcripción (Ver GATA-4 en la presente Tesis) que codifican para proteínas de anclaje para secuencias consenso denominadas GATA denominadas “dedos de Cinc” en el ovario, testículos y ciertos tejidos altamente especializados,^{civ} en el periodo prenatal, dichos factores trabajan juntos para controlar la expresión del miocardio en su etapa de formación.^{cv}

G.2. CLONACIÓN

Por hibridación en 1996 Suzuki et al secuenciaron, clonaron y asentaron a GATA-6 como expresado en 18q11.1 – q11.2^{cvi}

G.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

No disponible

G.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponible

G.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cvi}

GATA-6 se encuentra codificado en un solo Gen el cual expresa 7 exones en una región correspondiente a 33612 pares de bases

Exon 1

NT_010966.13: 1238506-1238745

fase del intron precedente: indeterminado

gctgagcaggttcc<-secuencia del flanco

1238506 GACCCACAGCCTGGCACCCCTTCGGCGAGCGCTGTTTGTAGGGCTCGGTGAGTCCAATCAGGAGCCAGGCTGCAGTITTCGGCAGAG

1238596 CAGTAAGAGGCGCCTCCTCTCTCTTTTATTACCAGCAGCGCGGCAGACCCCGAATCGCGCTGCCCGCTGCCCGCTCGGCTT

intron fase indeterminado

secuencia del flanco->gttcggtcttct

1238686 TCTCCGCGCCTGGGAGCACCCCTCCGCGCGGCCGTTCTCCATGCGCAGCGCCGCCCGAG

Exon 2

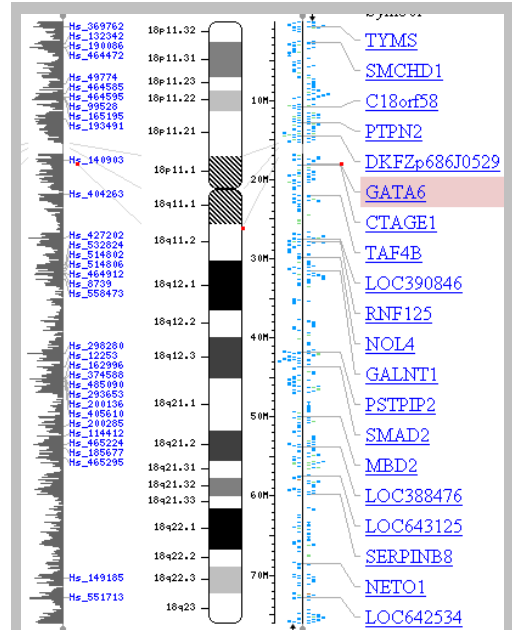
NT_010966.13: 1239996-1241342

fase del intron precedente: indeterminado

ccctccctccctt<-secuencia del flanco

1239996 ATTGATCTCCAGCCCGGGCGAGAAATAGGATCTTTGAGAAGTCTCAATGGGATCTTTGAGAAGTCAGATCCCATTTGAAGTAAAAA

1240086 GGAGTGGAGCGAGGTAGCGTGACGCTACGCTCTGTTAACCCTGATCTCTACCATCCGCTCTCCCCACCCACCTCAGGAGCT



Esquema 2.7. Localización de GATA6

Aa rsultantes 2 (1): M A L T D G G W C L P K R F G A A G A
 1240176 AGACGTGACGTTGGAGCGGGCCGAGCCGTTGGATGGCCTTGACTGACGGCGGCTGTGCTTCCGGAAGCGCTTCCGGGCGCCGGGTGCGG
 Aa rsultantes 2 (1): D A S D S R A F P A R E P S T P P S I S S S S S S C S R G
 1240286 ACGCCAGCGACTCCAGAGCCTTCCAGCGGGGAGCCCTCCAGCGCGCTTCCCCATCTTCTCTCGTCTCCTCTGCTCCCGGGGCG
 Aa rsultantes 2 (1): G E R G P P G G A S N C G T P Q L D T E A A A G P P A R S L L
 1240356 GAGAGCGGGCCCGCGCCGAGCACTGCGGGACGCCCTAGCTGCAGCAGGGAGCGGCGGCGGACCCCGCCGCTCGCTGCTCG
 Aa rsultantes 2 (1): L S S Y A S H P F G A P H G P S A P G V A G P G G N L S S W
 1240446 TCAGTTCTCAGCCTTGCATCCCTTCGGGGTCCCCAGGACTTTCGGCCTGGGGTCCGGGGCCCGGGGCAACCTGTCGAGCTGGG
 Aa rsultantes 2 (1): E D L L F T D L D Q A A T A S K L L W S R G A K L S P F
 1240536 AGSACTTGCCTGTTCTACTGACCTGACCAAGCCGCGCCGACGAGCTGCTGTGTTCAGCGCGGCGCAAGCTGAGCCCTTCCG
 Aa rsultantes 2 (1): A P E Q P E E M Y Q T L A L S S Q G P A Y D G A P G G F
 1240626 CACCCGACGAGCCGGAGGAGATGTACCAAGCCCTGCCGCTCTCTCCAGCCAGGTCGGCGCCCTACGACGGCGGCGCCGGCGCTTCG
 Aa rsultantes 2 (1): V H S A A A A A A A A A A S S P V Y V P T T R V G S M L P
 1240716 TGCACTTCGCGCGGGCGGCGAGCAGCCGCGGGCGGCGGCGAGCTCCCGGCTTACGTGCCACCACCCCGCTGGTTCATGCTGCCG
 Aa rsultantes 2 (1): G L P Y H L Q G S G S G P A N H A G G A G A H P G W P A S
 1240806 GCCTACCGTACCACCTGACAGGGTTCGGGCGAGTGGGCGACCAACACCGGGCGGCGGGCGGCGCACCCCGGCTGCGCTCAGGCGCTCGG
 Aa rsultantes 2 (1): A D S P P Y G S G G A A G G G A A G P G G A G S A A A H V
 1240896 CCGACAGCCCTCCATACGGCAGCGGAGCGGCGCGGCTGGCGCGGGGCCCGGGGCTGGCGGGCTGCTCAGCCGCGGCGCACGCTCT
 Aa rsultantes 2 (1): S A R F P Y S P S P P M A N G A A R E P G G Y A A A G S G G
 1240986 CGCGCGCTTCCCTACTCTCCAGCCGCCATGGCCAAAGCGCGCGGGAGCCGGAGGCTACGCGGCGGCGGCGAGTGGGGGCGG
 Aa rsultantes 2 (1): A G G V S G G S L A M G G R E P Q Y S S L S A A R P L
 1241076 CGGAGGCGTGAAGCGGCGGCGGAGTACGCTGGCGGCTGGGCGGCGGCGGCGGCAAGCCCAAGTACAGCTCGCTGTCGGCGCGGCGGCGCTGA
 Aa rsultantes 2 (1): N G T Y H H H H H H H H H H P S P Y S P Y V G A P L T P A W
 1241166 ACGGGACGTACCACCACCACCACCACCACCACCACCACCACCCATCCGAGCCCTACTCGCCCTACGTGGGGGCGCCACTGACGCTGCCTGGC
 intron phase: 1
 secuencia del flanco->gtaaggtgogcct
 Aa rsultantes 2 (1): P A G P F E T P V L H S L Q S R A G A P L P V P R G P S A
 1241256 CCGCCGAGCCCTTCCGAGACCCCGGTGCTGCACAGCCTGCAGAGCCGCGCGGAGCCCGCTCCCGGTGCCCGGGTCCCAGTGCAG

Exon 3

NT_010966.13: 1246018-1246184
 fase del intron precedente: 1
 ccgctgtgccag<-secuencia del flanco
 Aa rsultantes 3 (1): D L L E D L S E S R E C V N C G S I Q T P L W R R D G T G H
 1246018 ACCTGCTGGAGACCTGTCGAGAGCCGAGTGCCTGAACTGCGGCTCCATCCAGCAGCGGCTGTGGCGGGGAGCGGACCGGCCACT
 intron phase: 0
 secuencia del flanco->gtgagtgaccgccc
 Aa rsultantes 3 (1): Y L C N A C G L Y S K M N G L S R P L I K P Q K R V
 1246108 ACCTGTGCAACGCCCTCGGGCTCTACAGCAAGATGAACGCCCTCAGCGGCCCTCATCAAGCCGAGAAGCGCGT

Exon 4

NT_010966.13: 1250516-1250641
 fase del intron precedente: 0
 ttgtactgtctag<-secuencia del flanco
 Aa rsultantes 2 (1): P S S R R L G L S C A N C H T T T T T L W R R N A E G E P V
 1250516 CCTTCATCAGCGGCTGGATTGTCTGTGCCAACTGTACACCACTTACACCTTATGGCGCAGAAACCGGAGGGTGAACCCGTG
 intron phase: 0
 secuencia del flanco->gatgccatgattc
 Aa rsultantes 2 (1): C N A C G L Y M K L H G
 1250606 TGCAATGCTTGTGACTCTACATGAACTCCATGGG

Exon 5

NT_010966.13: 1251820-1251907
 fase del intron precedente: 0
 gtgaaaatttttag<-secuencia del flanco
 intron phase: 1
 secuencia del flanco->gtaaatatactaaa
 Aa rsultantes 2 (1): V P R P L A M K K E G I Q T R K R K P K N I K S K T C S
 1251820 GTGCCAGACCACTTGCTAGAAAAGAGGGAAATCAAACAGGAAACGAAAAGCTAAGAACATAAATAAACAAGACTTGCTCTG

Exon 6

NT_010966.13: 1252003-1252106
 fase del intron precedente: 1
 ttttactgttgcag<-secuencia del flanco
 Aa rsultantes 3 (1): G N S N N S I P M T P T S T S S N S D D C S K N T S P T T Q
 1252003 GTAATAGCAATAATCCATCCCATGACTCCAACCTCCACCTCTTCTAACTCAGATGATTGCAGCAAAAATACTCCCCACAACACAAC
 intron phase: 0
 secuencia del flanco->gtaagtattaaaaca
 Aa rsultantes 3 (1): P T A S G
 1252093 CTACAGCCTCAGGG

Exon 7

NT_010966.13: 1269721-1271593
 fase del intron precedente: 0
 ccccttctgccag<-secuencia del flanco
 Aa rsultantes 2 (1): A G A P V M T G A G E S T N P E N S E L K Y S G D G L Y I
 1269721 GCGGGTGCCCGGTGATGACTGGTGGGGAGAGACCAATCCCGAGAACAGCGAGCTCAAGTATCCGGTCAAGATGGGCTCATACATA
 Aa rsultantes 2 (1): G V S L A S P A E V T S S V R P D S W C A L A L A *
 1269811 GGGTCAGTCTCGCCTCGCCGCGGCAAGTACGTCCTCCGTGCGACCCGGATTCCTGGTGGCCCTGCCCCTGGCCTGAGCCACGCGCCG
 1269901 AGGAGGCGAGGAGGCTCCGCGCGGGCCCTCACTCCACTCGTGTCTGCTTTTGTGCAGCGGCTCAGACAGTGGCGACTCGGCTGACAGAA
 1269991 CGTGATTCGTGCTTTATTTTGAAGAGATGTTTTCCCAAGAGGCTTGTCTGAAAGAGTGAAGAGAGATGGAAGGGAGAGCGGCGAGTGC
 1270081 AACTGGCGCTGGCCACTCCAGCCAGCCGCGCCCTCCGGCGGAGACCTGCTCCACTCCAGAGCAGAGACTAGACTGCGGCTTGGC
 1270171 TGCTATGGAATATTGAGAGATTTTTAAAAAAGATTTTGCATTTTGTCCAAATCATGCTTCTGATCAATTTGTGTGCTCA
 1270261 GAATTTCTACACTTTCCACATCCAGATTTTCATGTGCGTTTCAAGAGATCACTGAGCCATTTGATACACACTCTGGAGGCT
 1270351 GAGTCGGTTCATGAGGCTCTCTATCAAAAATATTACTCAGTTTGAACAGCTGATTTGAACACTTAAACATCACTGACTGACGTTTCTC
 1270441 AACTGATATTGTGGCTGATCTGAAAGTCAGTCCGAAATTTGAAACAGGTCAGCAACAAGATTTTTTCTCATGATACAATAAT
 1270531 TTTTTTAAAAGTGCATTTTCGTTGAGCAATCAGTGTAAATCATTTGCATAGATTTAAACAGATTTTTATAAGATGTAACAT
 1270621 TTTAACTTAAAGTACTTAAATTTTTAAAGAAAATGTTAACTAGACATTTCTATGCTCTTTTACAACATCCATCCATTTTTATAT
 1270711 TTCCAATTTGTAAGAAAATAATTTCAAGAAAATCTCTCTCAGGAAAATGTCCTTCTCTATTGTTAAGAAATTTTATAACAAGAAC
 1270801 ACCAATATACCCCTTTATTTTACTGTGGAATATGTGCTGAAAAATTTGCAACAACACTTTACTACCAACGGATAGCTTTGAAATAC
 1270891 TCTAGGTATCTGTAACACTCTGATGAAGTCTGTATAGTGTGACTAACCCACGAGGTTGGTTTACATTAATTTTTTTTTTGAATGG
 1270981 GATGCTCATGGAACCTATTTACCAGAGTTTTAAAAATAAAAAGGATTTGTTTTGCTTCTGTACAGTGAGTCTCTCCCTTTTCAA

1271071 AGCTTCTTTTTATGCTGTATGTGACTATAGATATTCATATAAAACAAGTGCACGTGAAGTTTGCAAAATGCTTTAAGGCCTTCCTTCA
1271161 AAGCATAGTCCTTTTGGAGCCGTTTTGTACCTTTTATACCTTGGCTTATTTGAAGTTGACACATGGGGTTAGTTACTACTCTCCATGTGC
1271251 ATTGGGGACAGTTTTATAAGTGGGAAGGACTCAGTATTATTATTTGAGATGATAAGCATTGTGTTGGGAACAATGCTTAAAAATAT
1271341 TCCAGAAAAGTTCAGATTTTTTTTTCTTTGTGAATGAAATATATTCTGGCCACGAAACAGGGCGATTCCTTTTCAGTTTTTTCCTTTTGCAA
1271431 CGTGCCTTGAAGTCTCAAAGCTCACCTGAGGTTGCAGACGTTACCCCAACAGAGATAGGTAGAAATGATTCCAGTGGCCTCTTTGTAT
intron phase indeterminado
secuencia del flanco->gctccctgagtgac
1271521 TTTCTCATTGTTGAGTAGATTTCAAGAAATCAGGAGGTGTTTCACAATACAGAATGATGGCCTTTAACTGTG

H.1.9.HAND1

SINONIMIA: HEART AND NEURAL CREST DERIVATIVES EXPRESSED 1. GENE DERIVADOS DE LA EXPRESIÓN DE LA CRESTA CARDIONEURAL TIPO I. EHAND. FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN HLH TIPO 1

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 5q32

H.1. FUNCIÓN

Encoda un factor de transcripción del tipo hélice-enlace-hélice (HLH) en el corazón fetal y adulto, y por tanto facilita o inhibe la transcripción genética, en especial de varias secuencias palindrómicas conocidas como E-boxes (Cajas E)^{cviii}

H.2. CLONACIÓN

Russell en 1997 realiza la clonación de HAND1 por primera vez en tejido cardiaco de ratón así como la determinación del lugar que ocupaba en el ser humano (región 5q32).^{cix}

H.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

No disponible

H.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

e) No disponible

H.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cx}

HAND1 se encoda en un solo gen que expresa 2 exones en una región de 4093 pares de bases

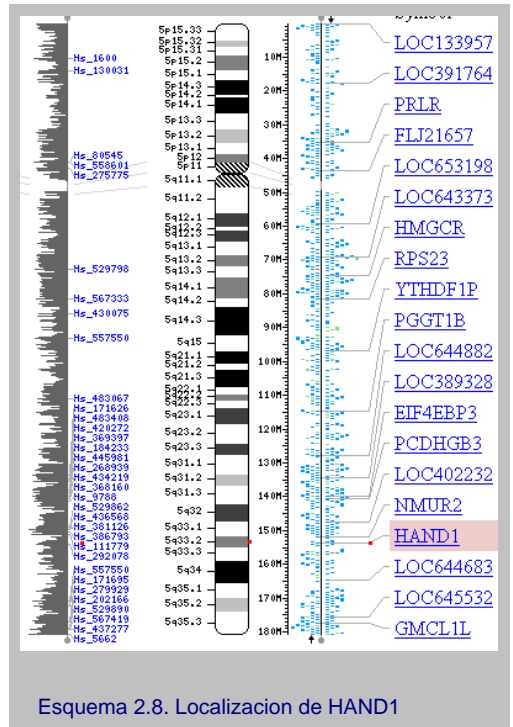
Exon 1

NT_029289.10: 15019962-15020760 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gtgacatcaaac<<Secuencia de bases del flanco

15020760 CCGGTCTTATATAAGCCAGATCCGCAGGGGAGTCCGCAGAAGGTTAAACAGGTCTTTGGGCTTCGGCGACCTCGCCCGGGCAGAAACC
 15020670 GGTAGAAGACAGTGGGCTCGCGTCTCATTTTCAGCCTTGCCGGACTCTCCAAAGCCGGCGCCAGTAGTGGCTCCAGAGCCACAG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): M N L V G
 15020580 GTGGCCCGGGCAGTCTCTGGGGCGATGGAGCGCGCTTAATAGGGCTGGGGCGAGCCAGTCCAGCCGCTCCAAATGAACCTGCTGGG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): S Y A H H H H H H H P H P A H P M L H E P F L F G P A S R C
 15020490 CAGCTACGCACACATCACCACCATCACCACCCGACCTGGCGACCCCATGCTCCACGAAACCTTCCTCTTCGGTCCGGCTCGCGCTG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): H Q E R P Y F Q S W L L S P A D A A P D F P A G G P P P A A
 15020400 TCATCAGGAAAGCCCTACTTCCAGAGCTGGTCTGAGCCCGGCTGACGGTCCCGGGACTTCCTCGTCCGCGCCGCGCCGCGCGC
 Aminoácidos cifrados 1 (1): A A A A T A Y G P D A R P G Q S P G R L E A L G G R L G R R
 15020310 CGCTGAGCCGCCACCCGCTATGGTCTGACGCCAGGCTGGCCAGAGCCCGGGCGGCTGGAGCGCTTGGCGCGCTTTGGCGGGG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): K G S G P K K E R R R T E S I N S A F A E L R E C I P N V P
 15020220 GAAAGGCTCAGGACCAAGAAGGAGCGGAGACGCACTGAGAGCATTAAACAGCCATTCGGGAGTAGTGGCGAGTGCATCCCAACGTGCC
 Aminoácidos cifrados 1 (1): A D T K L S K I K T L R L A T S Y I A Y L M D V L A K D A Q
 15020130 GGCCGACCAAGCTCTCCAAGTCAAGACTCTGCGCCTAGCCACCAAGCTACATCGCTACTGATGGACGTGCTGGCCAAGGATGCACA



Esquema 2.8. Localización de HAND1

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagctctggggct

Aminoácidos cifrados 1 (1): S G D P E A F K A E L K K A D G G R E S K R K R E L

15020040 GTCTGCGGATCCCGAGGCCTTCAAGGCTGAACCAAGAAGCGGATGGCGCCGTGAGAGCAAGCGAAAGGGAGCTG

Exon 2

NT_029289.10: 15017468-15018410 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tctgtgtctcttg-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): Q Q H E G F P P A L G P V E K R I K G R T G W P Q Q V W A

15018410 GCAGCAGCAGCACGAAGGTTTTCCCTGCCCTGGGCCAGTCGAGAAGAGGATTAAGGACGCACCCGGCTGGCCGCAAGTCTGGGC

Aminoácidos cifrados 1 (1): L E L N Q *

15018320 GCTGGAGTTAAACCAGTGAGCCGAGGCCCGCCGCGGAGGACCTGGCCAGGCCAGCCACTCCTGAAGCCCCGGGAGGAGAGGAAGGCAGCGG

15018230 CGAACGCCAGGCTCTGGGCTCCGGCGACTGGTGTACGCATCCCGCGGAGCTTCTGCTGAGCGCCGGCAGTCTCGGCTGCAACCCACAC

15018140 ACTTGGATCGCACGTGCAATGTCTTTGATTTTTTAAATACATTAAGAGAAAGAGAAATATATATATCCACCCCAAGCCCAACCGAG

15018050 GCGCGCCCTTGGCGCAACATGCAAGAAGGAGGGACTGTCGAACCAAGGGCTCAAAGACGCACTTTCACCCCTTTTGGAGCGAATTTA

15017960 GAACCTCAGCCCTATCTCCATTTCCATCTGGCTTTTCTCTCTTGTCCCTCCATATGATCCGCCCGGACCGCGTCTTCTCTAATTTAAA

15017870 ATGCAATAAGGAATCAATCTTTTC-TGCCTGAGAAAAGAGAACCAGACGCAGGAAGATGAAAGGCTGCCCTTTGTTCTTGAATCGTGGT

15017781 GGTTTTATTTTATTTTCTTTTGTGCGCTGCACCTCCTGTTTAGTTCCAAGGGAACACTTCTCTCTTCTGTCTCTCTCTTTTCTT

15017691 CCTTCTTTCCCTTCTTTTGTCTATCTAAATAAAAGCTTCCCTGTGTTGAAAGTTTTATGATTTTAAACTACCTACCATGCCTG

15017601 TTGTGCTCAGGTGTTGTTCATCTGCCATCCCCAACCCCTTTTCTACCTCAAGTCTGTGTGACCACTCACAGCCCCCTCCCTTCGCCAA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tctgaagcctgtgc

15017511 AGCAGTGTCTATGCTCTTGATTAATAAAACATTTTCTGAAATCA

I. HAND 2

SINONIMIA: HEART AND NEURAL CREST DERIVATIVES EXPRESSED 2. GENE DERIVADOS DE LA EXPRESIÓN DE LA CRESTA CARDIONEURAL TIPO 2. EHAND. FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN HLH TIPO 2

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 4q33

I.1. FUNCIÓN

Encoda un factor de transcripción del tipo hélice-enlace-hélice (HLH) en el corazón fetal y adulto, Y SE HA DEMOSTRADO QUE SE HA DEMOSTRADO QUE SE REQUIERE PARA LA FORMACION DEL VENTRICULO DERECHO^{cx1}

I.2. CLONACIÓN

Rusell en 1998, un año después de la secuenciación de HAND1, secuencia y describe las características de HAND2 así como su localización cromosómica en 4q33^{cxii}

I.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

No disponible

I.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponibles

I.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxiii}

HAND 2 Se expresa en un Gen sin embargo se expresan cuatro exones, la región corresponde a 5275 pares de bases

Exon 1

NT_022792.17: 6861407-6862115 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gggccgggctgcag<-Secuencia de bases del flanco

6862115 CAGCCCCCT-----CTGCGGCTGCCGGCGGGCCCGGGCCCGGGGGCTGGGGGGTGGGGGGTGGGGGAGGACGCCGAG

Aminoácidos cifrados 2 (1): M S L V

6862040 CGCTGAGGCAGGGGCCCGGGCCGAGGGCGCGCGGGGCTGCGCGCACGCTGGGGCGCGTGGAGGGGCGCGGAGGGCGAAATGAGTCTGTT

Aminoácidos cifrados 2 (1): G G F P H H P V V H H E G Y P F A A A A A A A A A A A S R

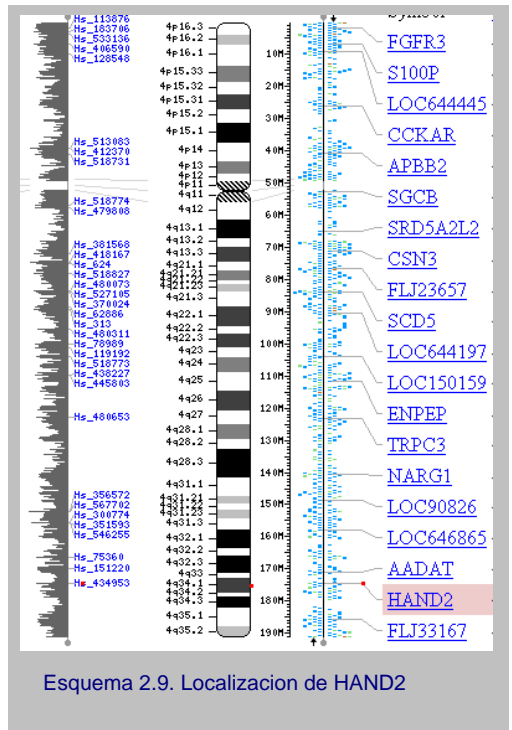
6861950 AGGTGGTTTCCCCACCCCGGTGGTGCACACGAGGCGTACCCGTTGCGCGCGCGCCGCGCCGAGCTGCCGCCCGCCGCCAGCCG

Aminoácidos cifrados 2 (1): C S H E N P Y F H G W L I G H P E M S P P D Y S M A L S Y

6861860 CTGACGCATGAGSAGAACCCTACTTCCATGCGTGGCTCATCGCCACCCCGAGATGTCGCCCCCGACTACAGCATGGCCCTGTCTTA

Aminoácidos cifrados 2 (1): S P E Y A S

6861770 CAGCCCCGAGTATGCCAGC-----



Esquema 2.9. Localización de HAND2

CAGCCGCTGCAGCCATGAGGAGAACCCCTACTTCCATGGCTGGCTCATCGGCCACCCCGAGATGTGCCCC

Aminoácidos cifrados 2 (1): G A A G L D H S H Y G G V P P
6861750 -----GCGCCGCGCGCCTGGACCACTCCCATACGGGGGGTGCCGCCG
G A A G L D H S H Y G G V P P

238 CCGGACTACAGCATGGCCCTGTCTACAGCCCGAGTATGCCAGCG-----

Aminoácidos cifrados 2 (1): G A G P P G L G G P R P V K R R G T A N R K E R R R T Q S I
6861706 GCGCCGCGGCCCGCGGCTGGGGGGCGCGCCCGGTGAAGCGCCGAGGCACCGCAACCGCAAGGAGCGGCGCAGGACTCAGAGCATC

Aminoácidos cifrados 2 (1): N S A F A E L R E C I P N V P A D T K L S K I K T L R L A T

6861616 AACAGCGCCTTCGCGCAACTGCGGAGTGCATCCCAACGTACCCGCGACACCAAACTCCAAAATCAAGACCTCGCCCTGGCCACC

Aminoácidos cifrados 2 (1): S Y I A Y L M D L L A K D D Q N G E A E F K A E I K K T D

6861526 AGCTACATCGCCTACCTCATGGACCTGCTGGCCAAGGACGACAGAAATGGCGAGCGGAGGCGCTTCAAGCGAGAGATCAAGAAGACCGAC
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtcagtaccagggg

Aminoácidos cifrados 2 (1): V K E E K R K K E L

6861436 GTGAAAGAGGAAAGAGGAAAGAGAGCTG-

Sequences of gapped regions:

BC101974.1: 292-542

GCACCGCAACCGCAAGGAGCGCGCAGGACTCAGAGCATCAAGCGCCTTCGCCGAAGTGGCGAGTGCATCCCAACGTACCCGCGACACCAAACTCTC
CAAAATCAAGACCTCGCGCTGGCCACCAAGCTACATCGCTACCTCATGGACCTGCTGCCCAAGGACGACCAAGTGGCGAGGCGGCTTCAAGGACAGAG
ATCAAGAAGACCGAGTGAAGAGGAGGAAAGGAAAGGAGCTG

Exon 2

NT_022792.17: 6859685-6860047 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ctttcctgtccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): N E I L K S T V S S N D K K T K G R T G W P Q H V W A L E L

6860047 AACGAAATCTTGAAAGCACAGTGAAGGACGACGACAAAGAAACCAAGGGCCGAGCGGCTGGCCGAGCAGCTGTGGCCCTGGAGCTC

Aminoácidos cifrados 2 (1): K Q

6859957 AAGCAGTGAGGAGGAGGAGAAAGGAGGAGGAGAGCGCCGAGTGAAGGAGGCGCAAGGCGCCAGATGACAGCCAGGACTCCGAAAGC

6859867 CGTCCGCGCTCCGCTCTGAGGACTCCTTGCAATTTGGAATCATCCGTTTATTTATGTGCAATTTCTTCCCTCTCTTTGACCCCTTTG

6859777 AGGCATCTGCTCCCGTCTCCCGCTCAAAAAAAGTGGATATTTGAAGAAAGCATTCATATTTAATACGAAAGGACACTCCCGT

Exon 3

NT_022792.17: 6857945-6858049 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

cccctgtcctcag<-Secuencia de bases del flanco

6858049 CAGGCCGAATCAGACCCGCGTGGCGAATTCAGAAGTGCCAGGAGAGACAAGCTAGAGGCTCTGCGGACTTCTGCGGGCGGCTGACA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gttagaacaactcgg

6857959 A-CGCGAGGCGGAGGG

Exon 4

NT_022792.17: 6857641-6857700 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tttaatctcctcag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->agtggaggaggt

6857700 GAGAAAGCCATCAGTCTAGACGTGGAAGAAAGGAGCCTACCAAGTGTGGAGTAAAC

J. HEY2

SINONIMIA: HAIRY/ENHACER OF SPLIT RELATED WITH YRPW MOTIF 2. FACTOR DE REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL DESARROLLO CARDIOVASCULAR MEDIANTE REPRESIÓN DEL TIPO “BASIC-LOOP-HELIX” TIPO I. CFH1
LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 6q21

J.1. FUNCIÓN

Hey 2 encoda un homólogo del gen “gridlock” del pez-zebra en la placa del mesodermo lateral antes de la formación de los vasos y se encuentra relacionado con la formación de los mismos siendo de crucial importancia en la diferenciación arterio-vena.^{cxiv} Se postula que ayuda a la formación de los cordones angiogénicos primarios y evidentemente del tubo cardiaco y de la aorta, sin embargo no se expresa en los sistemas venosos.

J.2. CLONACIÓN

Leimeister en 1999 determino la secuencia del cDNA.^{cxv}

Mientras que por FISH y análisis de hibridación por radiación Steidi en el 2000 localiza el cromosoma en la región 6q21.^{cxvi}

J.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

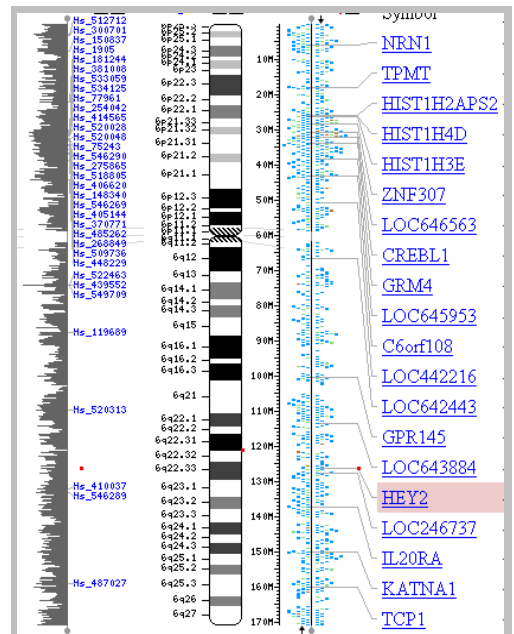
- b) Defectos septales atrioventriculares
- c) Defectos septales ventriculares

J.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponibles (defectos múltiples en Tbx5, Nkx-2.5 y GATA4)

J.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxvii}

HEY2 codifica en un gen que cifra para 5 exones en una región de 12345 pares de bases



Esquema 2.10. Localización de HEY2

Exon 1

NT_025741.14: 30175198-30175434

Fase del intron precedente indeterminado

cgccgagcagagtt<-Secuencia de bases del flanco

30175198 GCGCGCT-----GGAAAGAGCCGCTAGGAGCAGACCGCGCCGCCGGAGCCG-----CGCCTGCCAGGCCCGGGGAGGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): M K R

30175271 AGGAGCGGGGCTCAGGGTCTCGGCCCGCGCTCGGCGTCCAGCTTCGGCCCGGGCTGTGCCCGCGCGTTCGCGGGGATGAAGCC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgagcggggctc

Aminoácidos cifrados 3 (1): P C E E T T S E S D M D E T I D V G S E N N Y S G
30175361 CCCTGCGAGGAGACACCTCCGAGAGCGACATGGACGAGACCATCGACGTGGGAGCGAGAACAATTACTCGGG

Exon 2

NT_025741.14: 30177376-30177454

Fase del intron precedente: 2

ctcttattcatag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtatgtatttttc

Aminoácidos cifrados 2 (1): Q S T S S V I R L N S P T T T S Q I M A R K K R R G

30177376 GCAAAGTACTAGCTCTGTATTAGATTGAATTCCTCAACAACACATCTCAGATTATGGCAAGAAAGAAAAGGAGAGGG

Exon 3

NT_025741.14: 30177582-30177665

Fase del intron precedente: 0

gctctttgtagag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagctatccctc

Aminoácidos cifrados 3 (1): I I E K R R R D R I N N S L S E L R R L V P T A F E K Q

30177582 ATTATAGAAAAAGCGCTCGGGATCGGATAAATAACAGTTTATCTGAGTTGAGAAGACTTGTGCCAAGCTCTTTTAAAAACAA

Exon 4

NT_025741.14: 30180040-30180121

Fase del intron precedente: 0

tatttattatgaag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagtagagact

Aminoácidos cifrados 3 (1): G S A K L E K A E I L Q M T V D H L K M L Q A T G G K

30180040 GGATCTGCAAAGTTAGAAAAAGCTGAAATATTGCAAATGACAGTGGATCATTGAAAGATGCTTCAGGCAACAGGGGGTAAAG

Exon 5

NT_025741.14: 30184692-30186846

Fase del intron precedente: 1

caaaccacttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): G Y F D A H A L A M D F M S I G F R E C L T E V A R Y L S S

30184692 GCTACTTTGACGCACACGCTCTTGCCATGGACTTCATGAGCATAGGATTCGAGAGTGCTCAACAGAAAGTCCGCGGTACCTGAGCTCCG

Aminoácidos cifrados 1 (1): V E G L D S S D P L R V R L V S H L S T C A T Q R E A A M

30184782 TGGAAAGCCTGGACTCCTCGGATCCGCTGCGGGTGC GGCTTG TG TCTCATCTCAGCACTTGCGCCACCCAGCGGGAGGCGGGCCATGA

Aminoácidos cifrados 1 (1): T S S M A H H H H P L H P H W A A A F H H L P A A L L Q P

30184872 CATCCTCCATGGCCACCACCATATCCGCTCCACC CGCATCACTGGGCGCGCCCTCCACCACCTGCGCCAGCCCTGCTCCAGCCCA

Aminoácidos cifrados 1 (1): N G L H A S E S T P C R L S T T S E V P P A H G S A L L T A

30184962 ACGGCCTCATGCCTCAGAGTCAACCCCTTGTCGCTCTCCACAACCTCAGAAAGTGCCTCTGCCACCGGCTCTGCTCTCCTCAGCGCCA

Aminoácidos cifrados 1 (1): T F A H A D S A L R M P S T G S V A P C V P P L S T L S L S

30185052 CGTTTGCCCATGCGGATTCAGCCCTCCGAATGCCATCCACGGGACGCTGCGCCCTCGCTGCCACCTCTCTCCACCTCTCTTGTCC

Aminoácidos cifrados 1 (1): L S A T V H A A A A A T A A A H S F P L S F A G A F P M L

30185142 TCTTGCCACCCTGCCAGCCGCGAGCCGAGCCACCCGCGGCTGCACACAGCTTCCCTCTGCTCTTCCGCGGGGCAATCCCATGCTTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): P P N A A A V A A A T A I S P P L S V S A T S S P Q Q T S

30185232 CCCCAAACGCGAGCAGCAGAGTGGCCGCGGCCACAGCCATCAGCCCGCCCTTGTGAGTATCAGCCACGTCAGTCCCTCAGCAGACCAGCA

Aminoácidos cifrados 1 (1): S G T N N K P Y R P W G T E V G A F *

30185322 GTGGAACAACAATAAACCTTACCGACCCCTGGGGACAGAAGTTGGAGCTTTTTAAATTTTTCTTGAACCTTCTGCAATAGTAACTGAAT

30185412 GTCCCTCCATTTCCAGAGTCAAGCTTAAACCTCTGCACCCCTGAAGGTAGCCATACAGATGCCGACAGATCCCAAAAGGAACAATAAAGCTAT

30185502 TTGAGACACAACCTCAGCAGTGGAAATGTGGTATTCTCTTTTTTCTCTCCCTTTTTTGTGTTTGGTTCAAGCCAGCTCGGTAACTGACA

30185592 TTAGCAACTTTGGAAAAGTCAACTTGTACCATTTAGAAAGTTTCTGAAAATATATGAACTTCCAGCCATCCAGCAGTGCATCAGTATG

30185682 TCTGAATTTGGGAAGCTAAAATGCCCTGACTGAATTTCTTGAGACTAGATGGACATACATATATAGAGAGAGAGTGGAGAGTCTCGTGT

30185772 TCGTAAGTGCCTGACTTAAGAAAGTTTCTCTGATATATACACTTGACAAAGGAAGACGAGTGTGAGAGATAGGTTAAGAAAGGAAA

30185862 GGGACAGAAGTCTTGAATAGCTGACAGACATTTTATACCATGCCAGAGAAAGATTTCTGCTGAAACCAACAGGTTTACTGTGTCAAA

30185952 ATGACTGCTGAAAATAATTTCAAGTTGAAGAGTCTAGTTTTATCTAGTTTTGCCCTCTTTGACAGACATGCCAAGAGGTGACATTTAG

30186042 CAGTGCATTGGTATAAGCAATTTTATCACTGCTCAGATTAACAAGCATTTCTGCTGCGCCAGCGCCCGCCAGGCACTTTTTTTTT

30186132 GGATGGCTCAAAATATGGTCTGCTTTATATAAACCTTACATTTATATAGTGCACCTATGACAGATTGCCATCCACTGTGCCACCCAGAGG

30186222 CTATTTAATTCATGCCAAGCTTGAACCTCCTCAGTTTGTAGGAGTTGGTTTAAATTTATTCAGTTTCAATAGGACTATTTTATATATTT

30186312 ATCCCTTCATTTTCTCCTAATGATGCAACATCTATTCTTGACCCCTTTGGGAGAAATACATTTCTGGAGGTGATGAAGCAAGGAGGG

30186402 AGCACTAGGAAGAGAAAAGCTCAAAATTTTAAAGCTCTTTGTCAGTTAGTGAATTTGATGCCAAAACAGAGTGAATGATGCAAT

30186492 GGGATGTACATAAGTATTTTTGCCCATGCCTAACTAGTGTATGATGTAATGGGGTTGTGGTTTTGTTTTTTCGATTTCTGTTTAAAGACA

30186582 AAATAATCTTAATATGCTGAAATCAAGCAGTGGAGAGTTTTGTTTAAAAGATAAGAGACACAGCATGATATTGCACTTCAITTTCTC

30186672 TACTGCTGGAGAAAGCAATAAACATTATGAGAATGTTAAACGTTATGCAAAATATACTTTTAAATATTTGTTTTGAAATTAAGTACTAC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ttagtggtagag

30186762 TAGTCTTTTTTGCATTACTTTTGAACCTTTTTCTATGCAAGAGTCTTTACATACCCTAATAAATGAAGTCTTTTTGACTATT

K. JAG1

SINONIMIA: JAGGED 1. JAGL1

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 20p12

K.1. FUNCIÓN

JAG1 se expresa en los tractos de salida del corazón, en la arteria pulmonar, en la vena porta en la vesícula óptica y en otros tejidos extravasculares

K.2. CLONACIÓN

Gray en 1999 confirmo que JAG1 se encuentra en el cromosoma 20 y determino su cDNA secuencia. ^{cxviii}

K.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- Síndrome de Alagille y sus diferentes malformaciones cardiovasculares
- Coartación aórtica
- Tetralogía de Fallot

K.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponibles

K.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN ^{cxix}

JAG 1 se expresa mediante un Gen que encoda 27 exones en una región de 37057 pares de bases

Exon 1

NT_011387.8: 10594098-10594636 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tgccagacggctct<-Secuencia de bases del flanco

10594636

10594548

10594458

10594368

10594278

Aminoácidos cifrados 1 (1):

10594188

```
CCGGTCTCTCCGAGAGCCGGGGCAGCGCTATTGTGTTACTGCGCGCCGCCGAGCTAGGCTGG-TTTTTT-TTTTTTCTCC
CCTCCCTCCCTTTTCCATGCAGCTGATCTAAAAGGAATAAAAGCTGCCGATAATCATAATAATAAAAAGGGGAGCGCGAGAG
AAGGAAAGAAAGCCGGAGGTGGAAGAGGAGGGGAGCGCTCAAAGAAAGCGGATCAGAATAATAAAAAGGAGCCGGCTTTTGCCTCT
GGAACGGCCGCTCTTGAAGGGCTTTGAAAAGTGGTGTGTTTCCAGTCGTGATCTCAATCGCCGAGATATATTAGAGCCGGGA
CGCGCGCCGCGAGGGCAGCGGCGACGCGACACCGCGCGCAGCACCGCGGCAACAGCAGCGCGGGCGTCCCGAGTGCCCGCGCGCG
M R S P R T R G R S G R P L S L L L A L L C A L R A
CGGCGAGCGATGCGTTCCCAAGGACGCGCGCGCGGTCCGGCGCCCTAAGCCTGCTGCTGCCCTGCTGTGCCCTGCGGACCA
```

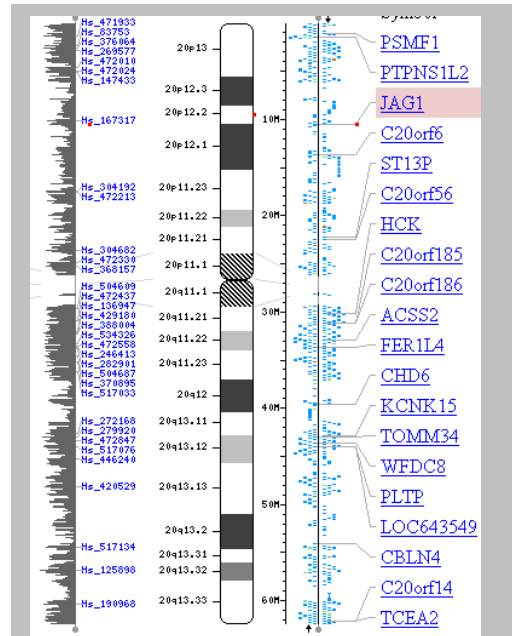
Exon 2

NT_011387.8: 10593349-10593654 menos secuencias no codificantes

AF028593.1: 345-650

U61276.1: 452-757

Fase del intron precedente: 0



Esquema 2.11. Localización de JAG1

ttccctgcccgcag<-Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (1): V C G A S G Q F E L E I L S M Q N V N G E L Q N G N C C G G
 10593854 GTGTGTGGGGCCTCGGGTCAGTTCGAGTTGGAGTCTCTGCATGCGAGAAGCTGAACCGGGGAGCTGCAGAACGGGAAGTCTGCGGGCGG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): A R N P G D R K C T R D E C D T Y F K V C L K E Y Q S R V T
 10593854 GCCCGGAACCCGGGAGACCGCGCAAGTGCACCCGGCAGGTGACACATCTCAAGGTGGCTCAAGGAGTATCAGTCCCGCGTCAAG
 Aminoácidos cifrados 1 (1): A G G P C S F G S G S T P V I G N T F N L K A S R G N D R
 10593474 GCCGGGGCCCTGCAGCTTCGGCTCAGGCTCCAGCCCTGTCTCGGGGGGCAACACCTTCAACCTCAAGGCCAGCCGGCGCAACGACCCG
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtgagtactactg
 Aminoácidos cifrados 1 (1): N R I V L P F S F A W P
 10593384 AACCGCATGCTGCTGCTTTCAGTTTCGCCTGGCCG

Exon 3

NT_011387.8: 10584611-10584662 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 ttggttctgacg<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1
 Secuencia de bases del flanco->gtaagtactcttt
 Aminoácidos cifrados 1 (1): R S Y T L L V E A W D S S N D T V
 10584662 AGGTCATACCTTGCTTGTGAGGCGTGGGATTCAGTAATGACACCGTTT
 TOP

Exon 4

NT_011387.8: 10580221-10583958 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente indeterminado
 ctggctacaaga<-Secuencia de bases del flanco

10583958 GTCCTTGCTCTTAATTGTAACCTTACAGTGTTCCTGCTCAGGACCGAAACCTTCAAGTCCCTTTTGGCCAGGAGATTTGGGTGGCGGT
 10583868 CGCTGGAAACCTTGATGCTCAGTGAAGTCTTGGTCTGTCATGAGGAGGAGTGGATCCAGCTCTGCTTGGCTCTGTTCTCTGTA
 10583778 ATGCCTGTACTTTTTGCTTTGCTATCTACCATTTTTTTTT-GTTGCTTCTACTGTGAATAATAATTTTCACTTCTTCCCTGGCTTGC
 10583689 TTTTTTTTGTGACAGAAATGGTGAATGCACACCCGGGGTGCAGTGAGGGCTGTGGCTGCTACGTTGGGACAGTCCACCTGTGGCTG
 10583599 GCTTATTGGGCTACTTGAGCCACAGAAATCTGCTGAGTCCGATGTCGCAAGAGAGTCCCAGGCCATTTGGGCACTCTTCTAGCTTGG
 10583509 GAATCTTAAGTCCAGCTTTTTGATGTACTCTCCCTGGAGGGGAGTCAATGAAAGTCCAGTGTTCAGTCTTCTCCCGCAGAGGCTA
 10583419 CCCTGTAATGCGCTGGGGGGGTGTGTGGGGGGTGCAGGGAAGCTCTGACGCTTGGCTATGGCTGATGCCAGTCAAGGTCATAGAGA
 10583329 CCTGTTTGTCTCCCTCCCTGCCCAAAAGCTTGGAGTGTGAACATTAATGCTGACCTGTACAAATGTTAACGCTTACAAATGTTAACGCTT
 10583239 CAGAAAGGGTGTGAGGAGGGGGAGAGACATAGGCTTCTGTAATAGTATGGTGTGACATGGTGTCTTCCCTCCCTTTTAACTATGA
 10583141 ACAAATCCACCCGGTGAAGTAACTGACAGCTTGAAGTCTGCTGGCTGTGATAAAGAGCCAGGTCAAGTATTTAGGACAACTGTAGAG
 10583059 ACCTCCCGCCACTGCAGCATTCACAGCACCTTCTCCGACCTCTGTCACCTCGCAGGTGAGGAGTATGTCCTCCCGGGAACCCAG
 10582969 GGCTTGTCCAGAGCTACCCCAAGTGTCTGCATTTCCAGGTAGCCCGATTTGGGTCTCAGATGTTTCACTTCCCTGGGGGGTAAATCA
 10582879 AATCCCTGGAAGAGGACAAAGAACTGAGTGAAGTAAAGTCTTTTAAACCTCAAGGGTCCCAATGCGAGTATCAAAACTCACTT
 10582789 GGTGAACCTGAAAGAGGGAGATGGTGTGGTGAAGTGTCTCCACTGCCTTACCTTGTGGCTTATGATGCTTCAAGGAACTTTG
 10582699 AATTGACAGCAGTCAAAACAACTCAGGATCTCTCTGCCAAAAGCAGTCCCTCCAGGGGCCCTTGGGTGTCTGGCACCGATAT
 10582609 TTGAACACTCATTTGCCATAAGCCAGAAATAGAAGGCGATCTGTACCCCTCTCTGTTAGACTCCACTGACCTGCAACTTCAAGTT
 10582519 CTGAAAATCTCTCCAGCTTCTCACTGTAATCTGCTTGGCTTGGCCACTGCGCTGGTCCAAAGTCCACTGCTGACTGCACTTAA
 10582429 AGTAGCCTTCTGTGTCACCTTTAATGCTCTGACTCAGCTCAGCTCTAGTGGTTTCTCCACTTCTGCGCATCTGGTCTTTTTCAGAGCCAT
 10582339 AACATTTGCTGTGACCTTATTTAAGAAAACAAACCACTTGGTGGCCTTCTGTGCTCTGGGACAGATCTCATGTGCCCGACAAGGC
 10582249 TCTGTGACAGCCAGCTTTGTCTCCCTGCCAGCCTTGTCTTACACACCGTGTGGTCCATCTGATCTGTAGCCTGGCCATACCTTAGCAGTT
 10582159 GCCTTCTTCTCACTACATCAGATGCTTCTGGCTCAGGACCTTGGCAGATGCTGTTTATGCTACTTGGAGTGTGTTTGTCTTTCT
 10582069 TTCACTCTCAGCCTCTCTCTGACTGACTCCACAGGGGAGAGCTGAGGATGTTTCAAGAGCCAAACGGAGTTGGCTGCTCCCTGTGGG
 10581979 ACCCAAGCGAGTTTGAACAATCTGCTCTCAGATGTAATCAAAAGGCAAGCCCTGAGTTTGAAGGAGAGAAATCTCTTATCAGCTCT
 10581889 CGAGTGAAGCTCAGGAGACTCGGGCAAATAGCTAGTGTGCTGTTTATGATTTGAAAGTAAATGAAGCTGTCTCTGTGCA
 10581799 TCGCTCCAAAGTCTTTTATGTTTGGGACTGGTATATAGAGTTCCAAATTTCTTCCCTAGAGCAAATGGTGTTCAGTIT
 10581709 ACTGATATGCATAAATAACATGTAAACATAAATAGGCACACTTACAGCAGGTTTCCCTGTAGCTTACTGCTTCCGGTAAAGCCCTCT
 10581619 TCAGGTTTGGGTGCGGTGGTCCAGGTTATGCTCAGACTGCGCTTCACTCACTCTCTTGGCTGCGAGGCGGTCATGGCTTCT
 10581529 TCGTACTCATCTCTGCGACTGGGATTCAGGAGGAGCATGGTATGCTCTTCCAGTCAAGAGCTGGACTGCCAAAGCAAGTGGC
 10581439 ACAGATTCTTCCAGTGCCCAAGCTGAAGGAAAGCGTATCAGGAAAGCAGGACAGCATATTTGAACCCAGACCTGCTGACCCCT
 10581349 TCCTGAGCAGGTGTGAATAATGATGACGCTCCATAGTCCACTGAGGATCTGAAAGTATCTCTGACGACACTCCCGGAAATAA
 10581259 GTGGAAAGCTTACTGATGACTGAAAGTACATATCAGTCTGACCCCTAGGATGGCTGGACTCTGTCTAAACTGTTTGTGTTGA
 10581169 TACCAGCCTCAGAAGCTGGAATGCCCTTAAAGCCATGGCTAGTGTGTTTAAACGATCCCTTTTAAAGATCTTCTGAAAGCCGGGTAATG
 10581079 CCAACTATGCTTTTTAACTGAACCCAGCAGAGCAACATAGTAAATGAGAGCAGATTTTTGTCCACTTCTTGGCCTGTTTATTTGCAAAA
 10580989 ACAGTAAAGTGTACTGCTGCAAGTGGTTCAGTGCCTGCCGGGGTGTGAGCTCAGGATGTGAGCTTGTCAAGGCTGTCTCTTCC
 10580899 CCACGCGACAGTGTGAAGCCCTAGAGGGCGAAAGCTGGGGCCCTGTGGAAGCGGTGTGGATGAAAGCCACCGAGGACTCCCTCTCT
 10580809 CCTGGTCACTTATAGGCTTGCATCACTTTTTAAAGGAGCAGTGGCCGAGGCTGAGAAAACGCCATGTTGGGTTGGAATAACACAA
 10580719 AGACATTGCAAGTCACTGCTAAGTGTCTTCCAAAGTGGTCTGAATTTGACAAGGTGATGAAGATGTTGCTGGCAGGTTTAAAGAAA
 10580629 CAAACCAAAAACCGAGTTGGGCTGCTGATTTAGTGCCTTGTGCTCTTTCAGATCCCTCCCTGAACTGCTGGCACCTGATGTTGAGCT
 10580539 ATTTTTGATCTTCTTCAAACTAGATGATAAGTGGCCCTCAGGGCAGGACTACATCTGCTGAGAGCTGCTTGGCTGAGCTGAGGTTG
 10580449 TATTATCCCTCAGTAAGCAATTTTTTTCAGGAGCATGACTTGGCTCAAAAACAAAGAAAAAGAACCCCTCCCTCAATTTACCTG
 10580359 TGCTTAAACTTGGTGAATTTTCCCTCTGCTTCTGGGCAAGGAGAAAGGTGGAAGTCAAGTCTGAGGTTGATTTTAAAG

tipo de fase del intrón indeterminado
 Secuencia de bases del flanco->aaaaaaaaaaaaagt
 10580269 AGCTGGCTTAAAGGTTGCCATGTTAACAATTTGAAAAAAAAAAAAAA

Exon 5

NT_011387.8: 10579116-10579370 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 1
 tcacttgtctacg<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): Q P D S I I E K A S H S G M I N P S R Q W Q T L K Q N T G V
 10579370 AACCTGCAGCATATTGTAAGAAAGGCTTCTCACTCGGCGATGATCAACCCAGCCGAGCAGAGCTGAAGCAGAACACCGGGCGTTG
 Aminoácidos cifrados 2 (1): A H F E Y Q I R V T C D D Y Y G F G C N K F R P R D D F
 10579280 CCCACTTTGAGTATCAGATCCCGGTGACCTGTGATGACTACTACTGCTTGGCTGCAATAAGTCTGCCGCCCCAGAGATGACTTCT
 tipo de fase del intrón: 1
 Secuencia de bases del flanco->gtaatggtgtgtg
 Aminoácidos cifrados 2 (1): F G H Y A C D Q N G N K T C M E G W M G P E C N R
 10579190 TTGGACACTAGCTGTGACCAAGAATGGCAACAAACTGTCATGGAAGGCTGGATGGGCCCCGAATGTAACAGAG

Exon 6

NT_011387.8: 10577046-10577106 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 1
 cctgtttttacag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 2
 Secuencia de bases del flanco->gtaaatcaactgtg
 Aminoácidos cifrados 2 (1): A I C R Q G C S P K H G S C K L P G D C R
 10577106 CTATTTGCCGACAGGCTGACTCTTAAGCATGGTCTTGCAAACCTCCAGGTACTGACG

Exon 7

NT_011387.8: 10573116-10573246 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

gctgtgtctccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): C Q Y G W Q G L Y C D K C I P H P G C V H G I C N E P W Q C

10573246 GTGCCAGTAGCGGTGGCAAGCCCTACTGTGATAAGTGCATCCACACCCGGATGCGTCCACGGCATCTGTAATGAGCCCTGGCAGTG
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtatggcccttaggg

Aminoácidos cifrados 3 (1): L C E T N W G G Q L C D K

10573156 CCTCTGTGAGACCAACTGGGGCGGCCAGCTCTGTGACAAAAG

Exon 8

NT_011387.8: 10572779-10572898 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ggatctttggcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): D L N Y C G T H Q P C L N G G T C S N T G P D K Y Q C S C P

10572898 ATCTCAATTACTGTGGGACTCATCAGCCGTGTCTCAACGGGGAACTTGAGCAACACAGGCCCTGACAAATATCAGTGTTCCTGCCCTG
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagtggtccaaga

Aminoácidos cifrados 2 (1): E G Y S G P N C E I

10572808 AGGGGTATTGAGACCAACTGTGAAATTTG

Exon 9

NT_011387.8: 10572229-10572342 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tctgtttttgacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): A E H A C L S D P C H N R G S C K E T S L G F E C E C S P G

10572342 CTGAGCAGCCTGCCTCTCTGATCCCTGTCAACAGAGGACGCTGTAAGGAGACCTCCTGGGCTTTGAGTGTGAGTGTCCCGAGCTG
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagtccaattttc

Aminoácidos cifrados 2 (1): W T G P T C S T

10572252 GGACCGGCCCCACATGCTCTACAA

Exon 10

NT_011387.8: 10570895-10571008 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tttctgtgaccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): N I D D C S P N N C S H G G T C Q D L V N G F K C V C P P Q

10571008 ACATTGATGACTGTTCTCTAATAACTGTCCACGGGGCACCTGCCAGGACCTGTTAACGGATTTAAGTGTGTGCCCCCCACGT
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagaacatccctg

Aminoácidos cifrados 2 (1): W T G K T C Q L

10570918 GGACTGGGAAAACGTGCCAGTTAG

Exon 11

NT_011387.8: 10570170-10570283 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

cccatctcttcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): D A N E C E A K P C V N A K S C K N L I A S Y Y C D C L P G

10570283 ATGCAAATGAATGTGAGGGCCAAAACCTTGTGTAACGCCAAATCCTGTAAAGATCTCATTGCCAGCTACTACTGCGAGTGTCTCCCGCGT
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgactttgt

Aminoácidos cifrados 2 (1): W M G Q N C D I

10570193 GGATGGGTGAGAATTTGTGACATAA

Exon 12

NT_011387.8: 10569709-10569755 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ttattatttttag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtatgtaaatctttg

Aminoácidos cifrados 2 (1): N I N D C L G Q C Q N D A S C R

10569755 ATATTAATGACTGCCTTGCCAGTGTGAGAATGACGCCTCCTGTCCG

Exon 13

NT_011387.8: 10569197-10569370 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cttctctcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): D L V N G Y R C I C P P G Y A G D H C E R D I D E C A S N P

10569370 GATTTGGTAATGTTATCGCTGTATCTGCCACCTGGCTATGACGGCAGTACTGAGAGAGACATCGATGAATGCCCAGAACCCC
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagtggtgcaaa

Aminoácidos cifrados 1 (1): C L N G G H C Q N E I N R F Q C L C P T G F S G N L C Q

10569280 TGTTGAATGGGGTCACTGTGAGAATGAAATCAACAGATTCCAGTGTCTGTGCCCACTGGTTTCTCTGAAACCTCTGTGACG

Exon 14

NT_011387.8: 10568608-10568758 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tctgatatttcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): L D I D Y C E P N P C Q N G A Q C Y N R A S D Y F K C K P E

10568758 CTGGACATGATTTATGAGCCTAATCCCTGCCAAGCGTCCCGAGTGTACAAACCGTGCCAGTACTATTTCTGCAAGTCCCCGAG
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtacctcctctcc

Aminoácidos cifrados 1 (1): D Y E G K N C S H L K D H C R T T P C E

10568668 GACTATGAGGCCAAGAAGTGTGACACTGAAAGACCACTGCCGACGACCCCTGTGAAAG

Exon 15

NT_011387.8: 10567587-10567751 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

aagcctatcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): V I D S C T V A M A S N D T P E G V R Y I S S N V C G P H G

10567751 TGATTGACAGCTGCACAGTGGCCATGGCTTCCAACGACACACCTGAAGGGGTGCGGTATATTTCTCCAACGCTGTGGTCTCACGGGA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagactccctat

Aminoácidos cifrados 2 (1): K K C K S Q S G G K F T C D C N K G F T G T Y C H E
10567661 AGTGCAAGAGTAGCTGGGAGGCAAATTCACCTGTGACTGTAACAAAGGCTTACGCGGAACATACTGCCATGAAA

Exon 16

NT_011387.8: 10566619-10566732 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tactttgttcatag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): N I N D C E S N P C R N G G T C I D G V N S Y K I C I C S D G

10566732 ATATTAATGACTGTGAGCAGAACCCCTGTAGAAACGGTGGCAGCTTGCATCGATGGTGTCAACTCTCAAGTCATCTGTAGTAGCAGCGT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtctgccact

Aminoácidos cifrados 2 (1): W E G A Y C E T
10566642 GGGAGGGGCTACTGTGAAACCA

Exon 17

NT_011387.8: 10566004-10566117 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

cccccttgattctag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): N I N D C S Q N P C H N G G T C R D L V N D F Y C D C K N G

10566117 ATATTAATGACTGCAAGCCAGAACCCCTGCCACAATGGGGGACAGCTGCGCGACCTGGTCAATGACTTCTACTGTGACTGTAAAAATGGGT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagtgtgattgg

Aminoácidos cifrados 2 (1): W K G K T C H S
10566027 GGAAGGAAAGACTGCCACTCAC

Exon 18

NT_011387.8: 10565791-10565904 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

aatatttctccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): R D S Q C D E A T C N N G G T C Y D E G D A F K C M C P G G

10565904 GTGACAGTCAGTGTGATGAGGCCACGTGCAACAACGGTGGCAGCTGCTATGATGAGGGGATGCTTTTAAAGTCATGTGTCTCGCGCGGT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaactttatgcccc

Aminoácidos cifrados 2 (1): W E G T T C N I
10565814 GGGAAGGAACAACCTGTAACATAG

Exon 19

NT_011387.8: 10565511-10565628 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tgtctcttttata<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): A R N S S C L P N P C H N G G T C V V N G E S F T C V C K E

10565628 GCCCGAAACAGTAGCTGCCTGCCAACCCCTGCCATAATGGGGGACATGTGTGGTCAACGGCGAGTCTTTACGTGCGTCTCGAAGGAA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgtctcccc

Aminoácidos cifrados 2 (1): G W E G P I C A Q
10565538 GGCTGGGAGGGCCCATCTGTGCTCAGA

Exon 20

NT_011387.8: 10565005-10565032 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

gtcttttttcgag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaagtgatcatcc

Aminoácidos cifrados 2 (1): N T N D C S P H P C
10565032 ATACCAATGACTGCAGCCCTATCCCTG

Exon 21

NT_011387.8: 10564426-10564511 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tctttgttcttag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaaggactgtctcc

Aminoácidos cifrados 3 (1): Y N S G T C V D G D N W Y R C E C A P G F A G P D C R I
10564511 TTACAACAGCGGCACCTGTGTGGATGGAGACAACCTGGTACCGGTGCGAATGTGCCCCGGTGGTGGTGGCCCGGACTGCAGAATAA

Exon 22

NT_011387.8: 10563136-10563249 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ctccattctcctag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): N I N E C Q S S P C A F G A T C V D E I N G Y R C V C P P G

10563249 ACATCAATGAATGCCAGTCTTACCTTGTGCCTTTGGAGCGACCTGTGTGGATGAGATCAATGGCTACCGGTGTGTCTGCCCTCCAGGGC

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtatgtgtgccaggc

Aminoácidos cifrados 2 (1): H S G A K C Q E
10563159 ACAGTGGTGCCAAAGTGCCAGGAAG

Exon 23

NT_011387.8: 10562431-10562540 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1
gtctccaccgtcag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (1): V S G R P C I T M G S V I F D G A K W D D D C N T C Q C L N
10562540 TTTTCAGGGAGACCTTGATCCACCATGGGAGTGTGATACCAGATGGGCAAAATGGGATGATGACTGTAATACCTGCCAGTCCTGTAATG
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gttagacatgatggc
Aminoácidos cifrados 2 (1): G R I A C S K
10562450 GACGGATCGCTGCTCAAAG

Exon 24

NT_011387.8: 10562108-10562341 menos secuencias no codificantes
Fase del intron precedente: 0
tcgtttttccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (1): V W C G P R P C L L H K G H S E C P S G Q S C I P I L D D Q
10562341 GTCTGGTGTGGCCCTGCACCTTGCCCTGCCACAAAGGGCACAGCGAGTGGCCACGGGGCAGAGCTGCATCCCCATCCTGGACGACCAG
Aminoácidos cifrados 1 (1): C F V H P C T G V G E C R S S L Q P V K T K C T S D S Y Y
10562251 TGCTTCCTCCACCCCTGCACCTGGTGTGGGCGAGTGTGGTCTCCAGTCTCCAGCCGGTGAAGACAAAGTGCACCTCTGACTCCTTATTC
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtatgtaaacacct
Aminoácidos cifrados 1 (1): Q D N C A N I T F T F N K E M M S P
10562161 CAGGATAACTGTGCGAACATCACATTTACCTTTAACAAAGGAGATGATGTCACCA

Exon 25

NT_011387.8: 10561761-10561892 menos secuencias no codificantes
Fase del intron precedente: 0
taaaaactgttttag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (1): G L T T E H I C S E L R N L N I L K N V S A E Y S I Y I A C
10561892 GGTCTTACTACGGAGCACATTTGCACTGAATTGAGGAATTTGAATATTTTGAAGAATGTTTCCGCTGAATATTAATCTACATCGCTTGG
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtagatataagacc
Aminoácidos cifrados 1 (1): E P S P S A N N E I H V A I
10561802 GAGCCTTCCCCTCAGCGAACAAATGAATACATGTGGCCATT

Exon 26

NT_011387.8: 10561413-10561581 menos secuencias no codificantes
Fase del intron precedente: 0
caatgtttttccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 1 (1): S A E D I R D D G N P I K E I T D K I
10561581 TCTGCTGAAGATATACGGGATGATGGGAACCGGATCAAGGAAATCACTGACAAAAATATCGATCTTTGTTAGTAAAGCTGATGGAACAGC
tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtaggtgtcaagtg
Aminoácidos cifrados 1 (1): S L I A A V A E V R V Q R R P L K N R T
10561491 TCGCTGATTGCTCCGTTGCAAGAAGTAAAGTTCAGAGCGGGCCTCTGAAGAACAGAAGC

Exon 27

NT_011387.8: 10558334-10560603 menos secuencias no codificantes
Fase del intron precedente: 1
gtcctgcttaccag<-Secuencia de bases del flanco
Aminoácidos cifrados 2 (1): D F L V P L L S S V L T V A W I C C L V T A F Y W C L R K R
10560603 ATTTCCCTGTCCCTTGCTGAGCTCTGTCTTAACTGTGGCTTGGATCTGTGTCTTGGTGACGGCCTTACTGGTGCCTGGGAAGCGGC
Aminoácidos cifrados 2 (1): R K P G S H T H S A S E D N T T N N V R E Q L N Q I K N P I
10560513 GGAAGCGGGCAGCCACACACACTCAGCCTCTGAGGACAAACCACCAACAGCTGGCGGGCAGCTGAACCACATCAAAAAACCCCATTTG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E K H G A N T V P I K D Y E N K N S K M S K I R T H N S E V
10560423 AGAAACATGGGGCCAAACACGGTCCCATCAAGGATTGAGAACAAAGACTCCAAAATGCTAAAATAGGACACACAATTCTGAAGTAG
Aminoácidos cifrados 2 (1): E E D D M D K H Q Q K A R F A K Q P A Y T L V D R E E K P P
10560333 AAGAGCAGCATGGACAAACACAGCAGCAAGAGCGGGTGGCCAAAGCGGGCTGACACCGTGGTAGACAGAGAAGAGAAGCCCCC
Aminoácidos cifrados 2 (1): N G T P T K H P N W T N K Q D N R D L E S A Q S L N R M E Y
10560244 AACGGCAGCCGACAAAACACCAAACTGGACAAACAGGACAAAGACTTGGAAAGTCCGCCAGAGCTTAAACCGAATGGAGTAC
Aminoácidos cifrados 2 (1): I V *
10560154 ATCGTATAGCAGACCGGGGCGACTGCCGCGCTAGGTAGAGTCTGAGGGCTTGTAGTCTTTAAACTGCTGCTACTACTCGAGTCTGAG
10560064 GCCGTTGCTGACTTAGAATCCCTGTGTTAATTTAAGTTTTGGACAAGCTGGCTTACACTGGCAATGGTATTTCTGTGGTTGGCTGGGAAA
10559974 TCGAGTGCCGATCTCACAGCTATGCAAAAAGCTAGTCAACAGTA-CCTGGTGTGTGCTCCCTTGCAGCCGACACGGTCTCGGATCAG
10559885 GCTCCAGGAGCCTGCCAGCCCCCTGGT-CTTTGAGCTCCCACTTCTGCCAGATGCTCAATGGTGTGATGCAAGCTTATGATCATAGTTTT
10559796 ATTTATATTTGACTCTTGAAGTGTTTTTGATATTTGTTTTATGATGACGTACAAGTAGTCTGTATTTGAAAGTGCCTTTGCAAGT
10559706 CAGAACCCAGCAGCAGTACAAAATGACTTTATTTATTTTAAATTTGTTGTTGGGGGAGGGGAGACTTTGATGTCAG
10559616 CAGTTGCTGGTAAAAGAAATTTAAAGAAAAAATGT-CAAAAAGTAAAGCTTTGATAGATTTGTAATAATCTTTTATTTAATCA
10559527 CTGTGTATATTTGATTTAATCAATCAAGAGCTTAAACATCATCTCTTTTATTTATATGATGTGTTTGAAGTGAAGGTT
10559437 TTTGATAGCAATGTAAGCGTATGGCTTTATTTTTTGAAGTCTTCTCACTACTTGTGCTATAAGGCCAAAA---TTAAGGTG-TTTGAA
10559351 AATAGTTTTTTAAAAAATAGGATGGGCTCTGTGCCAGAATAGTATGAA-TTTTTTT-GTACGAGCTCAGATGTTTAAAAACCC
10559263 TTCTATAGCATCACTTAAACACGTTTTAAGGACTGACTGAGGCAGTTTGGAGATTAGTTTGAACAGGTTTTTTTGTGTTTTTTTT
10559173 GTTTTTCTGCTTTAGACTTGA AAAAGAGACAGCGAGGTGATCTGCTGCAGAGCAGTAAGGGAAACAAGTTGAGCTATGACTTAAACATAGCC
10559083 AAAATGTGAGTGGTGTGAATATGATTTAAAATATCAAATTAATTTGTTGAACCTGGAGGACACCAATCTTACTTTGTAATTTCTGATTTT
10558993 TTTTCAACCTGTGACATAAATGAAACCACTGTGATGTTGATTTTTTTTTTAACTGATGTTTAAAGGAGATTTCTAATAAGCTAG
10558903 TTGAATCTTTGAACCTAAAATGTCCAGTAAAGTACTGTTTAAAGTATGATTTGCCATAGAGTACACTGCCCTGCTTAAAGTGAAGAAATCAAAGT
10558813 GCTATTACCAAGTTCAAGATCAAAGGCTTATAAACAGAGTAAATCTGTTGGTGTCCACTTGGAGCCGTAAGAGATACTTTGATTTGT
10558723 CTATTAGTGTATATGACATCAAAGTCACTTTGATGTGTTCTTGGCAATAAATTTGTAAGGAAATATTTTAAATTTTTTTG
10558633 TATGAAAACATGGAACAGTGTGGCTCTCTGAGCTTACGATGTTACCAGGCTTTGCCATGTTCTGCCACCCCTGCTGAGTCTGTTCC
10558543 TGTAATCGGGTATAATAGGCTCTGCTGACAGAGGTTGAGGAAAGAACTGAAAGGTTTCAACCAAAAACCTGCTGGAGTTCT
10558453 AAAGACTGGGGCTGCTGTGAAGCTGGAAGTGGAGTGGGGAGCCCATCTAGGGAGCCTTATTCCCTTGTATTCAACAGCAAGTGTGAATA
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->ctgtgtagtgagg
10558363 CTGCTTGAATAAACCACTGGATTAATGG

L.KCNH2

SINONIMIA: POTASSIUM CHANNEL VOLTAGE-GATED, SUBFAMILYH, MEMBER 2. HERG. LQT2, FACTOR TIPO II DE SUCEPTIBILIDAD AL SÍNDROME DE QT LARGO ADQUIRIDO.

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 12p11.1

L.1. FUNCIÓN

Encoda una de las proteínas que ocasionan el acomodo espacial de los canales de calcio dependientes de voltaje que equilibran el potencial de membrana cardiaca.^{cxv}

L.2. CLONACIÓN

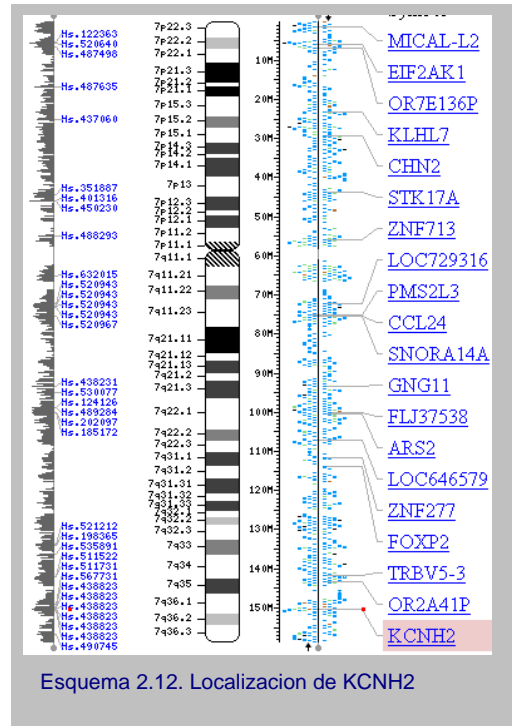
En 1994 se realiza la clonación de este gen localizado en el cromosoma 7 por el grupo de Warmke y Ganetzky.^{cxvi}

L.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- a) Síndrome de QT largo tipo 2

L.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponible



Esquema 2.12. Localización de KCNH2

L.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxvii}

Exon 1

NT_007914.14: 11250942-11251057 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ggccggccggccg<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): M P V R R G H V A

Aminoácidos cifrados 3 (1): M P V R R G H V A

11251057 GGGTGGGTGGGGCCCCGCCCGCCCGC-----CCATGGGCTCAGGATGCCGGTGGCGAGGGGCCACGTGCGCG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtggggaggg

Aminoácidos cifrados 1 (1): P Q N T F L D T I I R K F E G Q

Aminoácidos cifrados 3 (1): P Q N T F L D T I I R K F E G Q

11250989 CGCAGAACACCTTCTCGTGACACCATCATCCGCAAGTTTGAGGCCAGA

Exon 2

NT_007914.14: 11247815-11248045 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tcccgccttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): I L I N F R T T Y V N A N E E V V S H P G R I A V H Y F K G
11225687 ATCCTCATCAACTCCGACCACTACGTCATGCAAGGAGGTTGGTACGCCACCCGGCCGCATCGCGCTCCACTACTTCAAGGGC
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgggctgcaagg

Aminoácidos cifrados 1 (1): W F L I D M V A A I P F D L L I F G S G S E E
Aminoácidos cifrados 3 (2): W F L I D M V A A I P F D L L I F G S G S E E
11225597 TGGTCTCTCATCGACATGGTGCCGCCATCCCTTCGACCTGCCTCATCTTCGGCTCTGGCTCTGAGGAG

Exon 8

NT_007914.14: 11224552-11224939 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ttccctgccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): L I G L L K T A R L L R L V R V A R K L D R Y S E Y G A A V
Aminoácidos cifrados 3 (2): L I G L L K T A R L L R L V R V A R K L D R Y S E Y G A A V
11224939 CTGATCGGGCTGCTGAAGACTGCGCGGCTGCTGCGGCTGGTGGCGTGGCGGGAAGCTGGATCGCTACTCAGATACGGCGGGCCCGT
Aminoácidos cifrados 1 (1): L F L L M C T F A L I A H W L A C I W Y A I G N M E Q P H M
Aminoácidos cifrados 3 (2): L F L L M C T F A L I A H W L A C I W Y A I G N M E Q P H M
11224849 CTGTTCTGCTCATGTGCACCTTTGCGCTCATCGGCACTGGCTAGCTGCATCTGTACGCCATCGGCAACATGGAGCAGCCACACATG
Aminoácidos cifrados 1 (1): D S R I G W L H N L G D Q I G K P Y N S S G L G P S I K D
Aminoácidos cifrados 3 (2): D S R I G W L H N L G D Q I G K P Y N S S G L G P S I K D
11224759 GACTCAGCATCGGCTGGCTGCACAACCTGGCGGACAGATAGGCAACCCATACAAGCAGCGCGCTGGCGGGCCCTCATCAAGGAC
Aminoácidos cifrados 1 (1): K Y V T A L Y F T F S L T S V G F G N V S P N T N S E K I
Aminoácidos cifrados 3 (2): K Y V T A L Y F T F S L T S V G F G N V S P N T N S E K I
11224669 AAGTATGTGACGGCGCTACTTACCTTCAGCAGCTCACCAGTGTGGCTTCGGCAACCTCTCCCAACCACTCAGAGAAGATC
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgtgccagg

Aminoácidos cifrados 1 (1): F S I C V M L I G
Aminoácidos cifrados 3 (2): F S I C V M L I G
11224579 TTCTCATCTGCGCTATGCTATTGGCT

Exon 9

NT_007914.14: 11224022-11224503 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ccccctggaggaa<-Secuencia de bases del flanco

11224503 CCCAAGTTGGAGAACTGAGGCTGCTAGCCGGGCCAGAGTGAGGCCCTGGAACCTAGAGACTCCAGGGGCCACCATCGTGACATGGTTT
11224413 GGGGGCTGGGTCCACAGGGCGGGGACTACTGAAGGTGGGTGTGCTGGAGCCAGATGACAAGGGCTCTCGTGGGCATGTCGACGCT
11224323 GAGACTGAGACACTGACCTGGTGGCGGGCCCTGAGCAGGGTCCCTGTGGTGGGTGGGGTCCCTCGAGAGCTGACGGGCCACCGTGCCCA
Aminoácidos cifrados 1 (2): S L M Y A S I F N V S A I I Q R L Y S G T A R Y H
Aminoácidos cifrados 2 (1): S L M Y A S I F N V S A I I Q R L Y S G T A R Y H
11224233 CGCCCCAGCCCTCATGTATGCTAGCATCTTCGGCAACGTGTCGGCCATCTCCAGCGGCTGACTCGGGCACAGCCCGCTACCACACAC
Aminoácidos cifrados 1 (2): Q M L R V R E F I R F H Q I P N P L R Q R L E E Y F Q H A W
Aminoácidos cifrados 2 (1): Q M L R V R E F I R F H Q I P N P L R Q R L E E Y F Q H A W
11224143 AGATGCTGCGGGTGGCGGAGTTCATCGCTTCCACCAGATCCCAATCCCTGCGCCAGGCGCTCGAGGAGTACTCCAGCACCGCTGGT
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->agccaccagagcgt

Aminoácidos cifrados 1 (2): S Y T N G I D M N A V
Aminoácidos cifrados 2 (1): S Y T N G I D M N A V
11224053 CCTACACCAACGGCATGACATGAACCGGGT

Exon 10

NT_007914.14: 1122513-11223524 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ccacctgccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): V L K G F P E C L Q A D I C L H L N R S L L Q H C K P F R
Aminoácidos cifrados 3 (2): V L K G F P E C L Q A D I C L H L N R S L L Q H C K P F R
11223524 GTGCTAAGGGCTCCCTGAGTGCCCTGCAGGCTGA---CATCTGCGCTGCACCTGAACCGCTCACTGCTGCAGCACTGCAAACCCCTCCGA
Aminoácidos cifrados 1 (1): G A T K G C L R A L A M K F K T T H A P P G D T L V H A G D
Aminoácidos cifrados 3 (2): G A T K G C L R A L A M K F K T T H A P P G D T L V H A G D
11223437 GGGGCCAACAGGGCTGCCCTGGGCGCTGGCCATGAAGTCAAGACACACATCACCCGACAGGGGACACTGGTGCATGCTGGGGAC
Aminoácidos cifrados 1 (1): L L T A L Y F I S R G S I E I L R G D V V V A I L G M G W G
Aminoácidos cifrados 3 (2): L L T A L Y F I S R G S I E I L R G D V V V A I L G M G W G
11223347 CTGCTACCGCCCTGACTTTCATCTCCCGGGGCTCCATCGAGATCTGCGGGGGCGACTGCTGCTGGCCATCTGGGTATGGGTGGGGG
Aminoácidos cifrados 1 (1): A G T G L E M P S A A S R G A S L L N M Q S L G L W T W D C
11223257 GCGGGCACTGGACTGGAAATGCCCTTGCAGCCTCAAGAGGTGCGAGCCTTGAATGCACTGCTGGGGCTGTGGACCTGGGACTGC
Aminoácidos cifrados 1 (1): L Q G H W A P L I H L N S G P P S G A M E R S P T W G E A A
11223167 CTGAGGGTCACTGGGCTCCTTTAATTCACTAACTCAGGCGCTCCAAGCGGGGCCATGGAGAGGCCCCACGCTGGGGTGGGCTGCT
Aminoácidos cifrados 1 (1): E L W G S H I L L P F R I R H K Q T L F A S L K *
11223077 GAACCTGGGGTCCACACTCTCCTTCCCTCAGGATCCGGCAAAACACACACTTTTTGCTTCTTAAAGTAGATCAAATCTAGAT
11222988 CCTTAGCCTGGCAGTAGAGAGAAATGCTAGCCTGGAAGCTCGGCACTTGGTTTCACTAAGGGCCATGSGIT-CCTGCAGCCTCA
11222899 TGCTGGCCCTTGACACATCCAAGCAAGGAGTCTGCGCCCTCCCGCCACTCTCTTCTACCTGCTGTCGACAGTGGTGGSTT
11222809 GGTGTG-TCTGGACACTGAGAACTTCTCCCGC-TTTCGCTGCTCTCCCT-CGCGCCTGTGTGCTCAGGGCAGATATAGCAAGCTCT
11222722 TCAGCATTAGTGTAGTGTAGACATTTAGACTTTGTTTCTCAGCTGTGTACAAACAAATACACACCCCAAAAATAAATAAAG
11222632 TTTCACTACATAACACTGGGCTTACTGCATGTGTTTACTTAGCATTTCTGTCTGTGCTGTGCTAAGCTATACTACTGTATGTTCTT
tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tgctgtttgattc

11222542 TCAGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Exon 11

NT_007914.14: 11221960-11222153 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ctcatgccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): G K N D I F G E P L N L Y A R P G K S N G D V R A L T Y C D
11221513 GGAAGAAATGACATCTTTGGGGAGCCTTGAACCTGTATGCAAGGCTGGCAAGTGCAGCGGGGATGTGCGGGCCCTCACCTACTGTGACC
Aminoácidos cifrados 1 (2): L H K I H R D D L L E V L D M Y P E F S D H W T S S L E I T
11222063 TACACAAGATCCATCGGACGACCTGCTGGAGGTGCTGGACATGTACCCTGAGTCTCCGACCACCTCTGTGTCAGCCTGGAGTACCT
tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgtgctgcc

Aminoácidos cifrados 1 (2): F N L R D
11221973 TCAACTGCGAGAT

Exon 12

NT_007914.14: 11221548-11221647 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tgatttggtccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): T N M I P G S P G S T E L E G G F S R Q R K R K L S F R R R

11221647 ACCAACATGATCCCGGGTCCCGGGCAGTACGGAGTTAGAGGGTGGCTTCAGTCGGCAACGCAAGCTGTCTCCGAGCGCC
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgaggogggggagg

Aminoácidos cifrados 3 (2): T D K

11221557 ACGGACAAGG

Exon 13

NT_007914.14: 11220710-11220982 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ctctgttccacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): D T E Q P G E V S A L G P G R A G A G P S S R G R P G G P W

11220982 ACACGAGCAGCCAGGGGAGGTGTCGGCCTTGGGGCCGGGCGGGGGCCAGGCGAGTAGCCGGGGCCGGCCGGGGGGCCGTGGG

Aminoácidos cifrados 1 (2): G E S P S S G P S S P E S S E D E G P G R S S S P L R L V P

11220892 GGGAGAGCCCGTCCAGTGGCCCTCCAGCCCTGAGAGCAGTGAAGATGAGGGCCAGGCCGACGCTCCAGCCCCCTCCGCCTGGTGCCT

Aminoácidos cifrados 1 (2): F S S P R P P G E P P G E P L M E D C E K S S D T C N P L

11220802 TCTCAGCCCCAGGCCCCCGGAGAGCCGGGGTGGGGAGCCCTGATGGAGACTGCGAGAAGAGCAGCGACACTTGCAACCCCTGT

Exon 14

NT_007914.14: 11220432-11220618 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

gctctgggtagcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): G A F S G V S N I F S F W G D S R G R Q Y Q E L P R C P A P

11220618 CGGCCTTCTCAGGAGTGTCCAACATTTACGCTTCTGGGGGACAGTCGGGGCCGCGCAGTACCAGGAGCTCCCTCGATGCCCGCCCCA

Aminoácidos cifrados 1 (2): T P S L L N I P L S S P G R R P R G D V E S R L D A L Q R Q

11220528 CCCCCAGCTCCTCAACATCCCCCTCTCACGCCGGTTCGGGGCCGGGGCCGAGCTGGAGAGCAGGCTGGATGCCCTCCAGCGCCAGC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgagggagtgacag

Aminoácidos cifrados 1 (2): L N R

11220438 TCAACAG

Exon 15

NT_007914.14: 11219981-11220158 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

cacttctgccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): L E T R L S A D M A T V L Q L L Q R Q M T L V P P A Y S A V

11220158 GCTGGAGACCCGGCTGAGTGAGACATGGCCACTGCTCGACGCTGTACAGAGGCAGATGACGCTGGTCCCGCCCGCTACAGTGCTGT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagctccagcct

Aminoácidos cifrados 2 (2): T T P G P G P T S T S P L L P V S P L P T L L D S L S Q

11220068 GACCACCCCGGGCCTGGCCCCACTTCCACATCCCGCTGTTGCCGTCAGCCCCCTCCACCCCTCACCTTGGACTGCTTTCTCAG

Exon 16

NT_007914.14: 11218065-11218618 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ctgtgtattgacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): V S Q F M A C E E L P P G A P E L P Q E G P T R R L S L P G

11218618 GTTCCAGTTCATGGCGTGTGAGGAGTCCCGGGGGCCCGAGAGCTTCCCAAGAAGGGCCCCACACGACGCTCTCCCTACCGGGC

Aminoácidos cifrados 3 (2): Q L G A L T S Q P L H R H G S D P G S *

11218528 CAGCTGGGGCCCTACCTCCAGCCCTGCACAGACCGGCTCGGACCCGGGCAAGTGTGGGCTGCCAGTGTGGACAGTGGCTCA

11218438 CCCAGGGATCAAGGCGCTGCTGGGGCCGCTCCCTTGGAGGCCCTGCTCAGGAGCCCTGACCGCTGGAAGGGGAGAGGAACTCGAAAGCAC

11218348 AGCTCCTCCCCAGCCCTTGGGACCATCTTCTCCTGCAGTCCCTGGGCCCAAGTGAAGGGGACAGGGCCAGGGCCGCGCAGTGGTGGG

11218258 CTGTGGTCCCCCACTGCCCTGAGGGCATTAGCTGGTAACTGCCCGGAGGCACCCGGCCCTAGGGCCTCAAGGACTTTT

11218168 CTGCTATTTACTGCTCTATTGTAAGGATAATAAATTAAGGATCATATGAATAAATTAAGAGATGCTGATGACTATGAATAAATAATA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctccagtgtgtgtg

11218078 TTATCTGAGGAGA

M. LEFTY1

SINONIMIA: FACTOR DE DETERMINACIÓN IZQUIERDA-DERECHA TIPO B. LEFTB, LEFTY1M HOMOLOGO LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 1q42.1

M.1. FUNCIÓN

Idéntica a Lefty 2 (Ver mas adelante en la presente tesis)

M.2. CLONACIÓN

Se caracteriza junto con Lefty 2

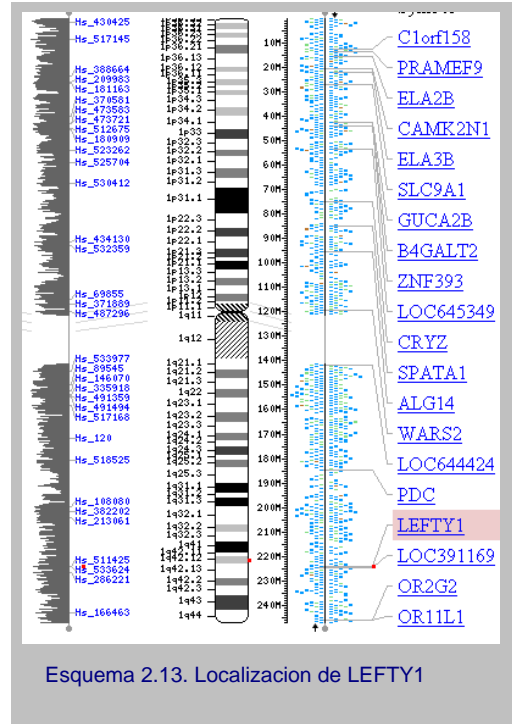
M.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

No disponible

M.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No disponible

M.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{exxiii}



Esquema 2.13. Localización de LEFTY1

Exon 1

NT_004559.13: 2278671-2279000 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ggcttgctctcagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1):

2279000 ACATCCAGCTGCCTGAGACCCCTCTGCAGCCTTCTCAAGGGACAGCCCTCTGCCTCTTCTCCAGGGCAGCACCATGCAGCCCC

Aminoácidos cifrados 2 (1): L W L C W A L W V L P L A S P G A A L T G E Q L L G S L L R

2278910 TGTGCTCTGCTGGGCACTCTGGGTGTGCCCTTGCCAGCCCGGGCCGCTGACCGGGGAGCAGCTCTGGGCAGCCTGCTGCGCC

Aminoácidos cifrados 2 (1): Q L Q L K E V P T L D R A D M E L V I P T H V R A Q Y V A

2278820 AGCTGCAGCTCAAAGAGGTGCCACCTCGACAGGGCCGACATGGAGGAGCTGGTATCCCCACCCAGTGAAGGCCACGTACGTGGCCC

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgagccctccctc

Aminoácidos cifrados 2 (1): L L Q R S H G D R S R G K R F S Q S F R

2278730 TGCTGCAGCGCAGCCACGGGGACCGCTCCCGGAAAGAGTTACAGCCAGAGCTCCGAG

Exon 2

NT_004559.13: 2277640-2277886 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tgctctgtcccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): E V A G R F L A L E A S T H L L V F G M E Q R L P P N S E L

2277886 AGGTGGCCGGCAGGTTCTGGCGTTGGAGGCCAGCACACCTGCTGGTGTGGGATGGAGCAGCGGCTGCCGCCAACAGCGAGCTGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): V Q A V L R L F Q E P V P K A A L H R H G L S P R S R A

2277796 TGCAGCCGCTGCTGGGCTCTCCAGGAGCCGGTCCCAAGGCCGCGCTGCACAGGCACGGCCGGCTGTCGCCCGCAGCGCCCGGGCCC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgggggtgcgggg

Aminoácidos cifrados 3 (1): R V T V E W L R V R D D G S N R T S L I D S R

2277706 GGTGACCGTCGAGTGGCTGCGCGTCCGGCAGCAGCGCTCCAACCCGACCTCCCTCATCGACTCCAG

Exon 3

NT_004559.13: 2277253-2277492 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tggtgatgtctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): L V S V H E S G W K A F D V T E A V N F W Q Q L S R P R Q P
2277492 GCTGGTGTCCGTCCACGAGAGCGGCTGGAAGGCTTCGACGTGACCGAGGCGCTGAACCTTCGGCAGCAGCTGAGCCGGCCCCGGCAGCC
Aminoácidos cifrados 1 (1): L L L Q V S V Q R E H L G P L A S G A H K L V R F A S Q G A
2277402 GCTGCTGCTACAGGTGTCGGTGCAGAGGGAGCATCTGGGCCGCTGGCGTCCGGCGCCACAAGCTGGTCCGCTTTCGCTCGCAGGGGGG
tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaggctgagggt

Aminoácidos cifrados 1 (1): P A G L G E P Q L E L H T L D L G D Y G
2277312 GCCAGCCGGGCTTGGGGAGCCCAGCTGGAGCTGCACACCCTGGACCTTGGGGACTATGG

Exon 4

NT_004559.13: 2276136-2276944 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tctttgccacacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): A Q G D C D P E A P M T E G T R C C R Q E M Y I D L Q G M K
2276944 AGCTCAGGGCGACTGTGACCCTGAAGCAACAATGACCGAGGGCACC CGTGTGCCCGCAGGAGATGTACATTGACCTGCAGGGGATGAA
Aminoácidos cifrados 1 (1): W A E N W V L E P P G F L A Y E C V G T C R Q P P E A L A F
2276854 GTGGCCGAGAACTGGGTGCTGGAGCCCCGGGCTTCCTGGCTTATGAGTGTGTGGGCACCTGCCGCGACGCCCGGAGGCCCTGGCCTT
Aminoácidos cifrados 1 (1): K W P F L G P R Q C I A S E T D S L P M I V S I K E G G R T
2276764 CAAGTGGCCGTTTCTGGGGCCTCGACAGTGCATCGCCTCGGAGACTGACTCGCTGCCCATGATCGTCAGCATCAAGGAGGGAGGCAGGAC
Aminoácidos cifrados 1 (1): R P Q V V S L P N M R V Q K C S C A S D G A L V P R R L Q P
2276674 CAGGCCCCAGGTGGTGCAGCCTGCCAACAATGAGGGTGCAGAAGTGCAGCTGTGCCCTCGGATGGTGGCGCTGTCGCAAGGAGGCTCCAGCC
2276584 ATAGGCCCTAGTGTAGCCATCGAGGGACTTGACTTGTGTGTTTCTGAAAGTGTTCGAGGGTACCAGGAGAGCTGGCGATGACTGAACT
2276494 GCTGATGGACAAATGCTCTGTGCTCTCTAGTGAAGCCCTGAATTTGCTTCTGACAAGTTACCTCACCTAATTTTTGCTTCTCAGGAAT
2276404 GAGAATCTTTGGCCACTGGAGAGCCCTTGCTCAGTTTTCTCTATTCTTATTACTGACTGACTATATTCTAAGCACTTACATGTGGAGAT
2276314 ACTGTAACCTGAGGGCAGAAAGCCCAATGTGTCTATTGTTTACTTGTCTGTCACTGGATCTGGGCTAAAGTCCTCCACCACACTCTGGA
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->taattttgtaattt
2276224 CCTAAGACCTGGGGTTAAGTGTGGGTTGTGCATCCCCAATCCAGATAATAAAGACTTTGTAATAACATGAATAAACACATTTTATTCTA

Aminoácidos cifrados 2 (1): L L R R S H G D R S R G K R F S Q S F R
2330806 CCTGCTGCGCGCAGCCACGGGGACCGCTCCCGCGAAAGAGTTACGCCAGAGCTCCGAG

Exon 2

NT_004559.13: 2329610-2329856 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tgctctgtcccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): E V A G R F L A S E A S T H L L V F G M E Q R L P P N S E L

2329856 AGGTGGCCGCGCAGGTTCTGGCGCTGGAGGCCAGCACACCTGCTGGTGTTCGGCATGGAGCAGCGGCTGCCGCCAACACGCGAGCTGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): V Q A V L R L F Q E P V P K A L H R H G R L S P R S A Q A

2329766 TGCAGGCCGTGCTGGCGCTCTCCAGGAGCCGGT-CCCCAAGGCCGCGCTGCACAGGCAGGGCGGCTGTCCCGCCGACGCGCC-AGGC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgggggtcggcg

Aminoácidos cifrados 3 (1): A R V T V E W L R V R D D G S N R T S L I D S

2329678 CCGGTGACCGTGCAGTGGCTGCGCTCCGCGACGACGGCTCCAACCGCACTCCCTCATCGACTCCAG

Exon 3

NT_004559.13: 2329215-2329454 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tgatcatgtctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): L V S V H E S G W K A F D V T E A V N F W Q Q L S R P R O P

2329454 GCTGGTGTCCGTCACGAGCGGCTGGAAGCCCTTCGACGTGACCGAGGCGCTGAACTTCTGGCAGCAGCTGAGCCGGCCCCGGCAGCC

Aminoácidos cifrados 1 (1): L L Q V S V Q R E H L G P L A S G A H K L V R F A S Q G A

2329364 GCTGCTGCTACAGGTGTCCGTGACAGGAGCATCTGGGCCCGCTGGCGTCCGCGCCACAAAGCTGGTCCGCTTTGCCTCGACAGGGGG

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaggtgcaggactg

Aminoácidos cifrados 1 (1): P A G L G E P Q L E L H T L D L R D Y G

2329274 GCCAGCCGGGCTTGGGAGCCCCAGCTGGAGCTGCACACCTGGACCTCAGGACTATGG

Exon 4

NT_004559.13: 2326452-2327658 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tcctgtcccacacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): A Q G D C D P E A P M T E G T R C C R Q E M Y I D L Q G M K

2327658 AGCTCAGGGCGACTGTGACCCTGAAGCACCATGACCCAGGGCACCCTGCTGCCGCCAGGAGATGATACATTGACCTGCAGGGGATGAA

Aminoácidos cifrados 1 (1): W A K N W V L E P P G F L A Y E C V G T C Q Q P P E A L A F

2327568 GTGGGCCAAGAAGTGGGTGCTGGAGCCCCGGGCTTCTGGCTTACGAGTGTGTGGGCACCTGCCAGCAGCCCCGGAGGCCCTGGCCCTT

Aminoácidos cifrados 1 (1): N W P F L G P R Q C I A S E T A S L P M I V S I K E G G R T

2327478 CAATTGGCCATTTCTGGGGCCGACAGTGTATCGCCTCGGAGACTGCCTCGCTGCCCATGATCGTCAGCATCAAGGAGGAGGCAGGAC

Aminoácidos cifrados 1 (1): R P Q V V S L P N M R V Q K C S C A S D G A L V P R R L Q P

2327388 CAGGCCCCAGGTGGTTCAGCCTGCCAACATGAGGGTGCAGAGTGCAGCTGTGCTCGGATGGGGCGCTCGTGCCAAAGGAGGCTCCAGCC

2327298 ATAGCCGCTGTGTATTCATTGAGCCCTCTAAGTGAACGCTGTGCATA-GAGGTGGTCTTAATGTAGGTC-TTAACCTTATACCTTAGCAA

2327210 GTTACTCCATCCCAATTTAGTGTCTCTGTGACCTTCGCTGTGCTTCCATTTCCCTGTCTTTCCCGTCATGACCATCCTAAGCA

2327120 CTTACGTGAGTAAATAATGACAGCTCAGTGTAGCTCTAGTAGGAAATGCTGGCATGCTGATTACAAATACAGCTGAGGAATGCACAC

2327030 ATTTTCAGCTGGGATTTCTGTCTCTGGCAAATTTCTACTGAGTCTGGAACAATAATACCCTATGATTAGAACTGGGAAACAGACT

2326940 GAATTGCTGTGTTATATAGGAATAAAACCTTCAAATCTATTTCCCAAATACTGACCCATTCTGGACTTTTGAATAACATACTAG

2326850 GCCCCTGTCCCTCGAGAGGGTGTAAAGAGGAAGGATGAGGGCTTACAGGCTGGGGCAGTGACAGGAAATGGGATACCTGGATTCTG

2326760 GTTCTGACAGGGCCACAAGCTAGGATCTCTAACAAACGCAGAAGGCTTTGGCTGCTCATTTCCCTTT-AAAAAAGGAGGAGCTGGGCTTCA

2326671 GCTCTAAGAACTTCATTGCCCTGGGATCAGACAGCCCTACCTACCCCTGCCACTCCTCTGGAGACTGAGCCTTGCCCTGCATATTT

2326581 AGGTCAITTTCCACACTGTCTTAGAGAACTTGTCAACGAAACCACATGATTTTGCATGTTTTTTGTTAATTTAGCTAAAGCAATTTGAAT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tgtctgttttaatt

2326491 GTAGATACTCAGAAGAATAAAAAATGATGTTTCACTCTG

O. SCN5A
SINONIMIA: SODIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED TYPO V,
SUBUNIT ALPHA. NAV1.5
LOCALIZACIÓN DEL LOCUS:

O.1. FUNCIÓN

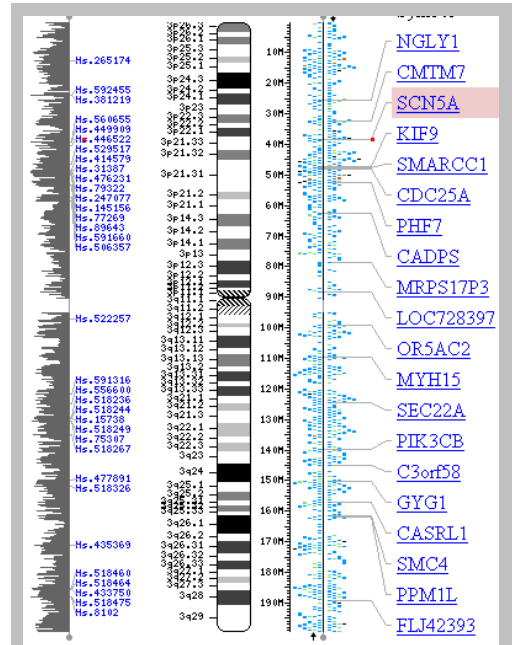
Este gen encoda la subunidad alfa del canal de sodio dependiente de voltaje preferentemente en las células del sincitomiocárdico.

O.2. CLONACIÓN

En 1992 Gellens clono y caracterizó el gen que encoda para el canal de sodio cardiaco, el cual contiene cuatro unidades, de ellas la unidad alfa es encodada por SCNA.^{cxvii} Sin embargo no fué sino hasta 1995 que se describen los 28 exones que contienen al GEN por Wang et al.^{cxviii}

O.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- a) Síndrome de Brugada
- b) Bloqueos atrioventriculares de grado variable



Esquema 2.15. Localización de SCN5A

O.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- a) 0001 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, LYS1505/PRO1506/GLN1507DEL]
- b) 0002 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, ARG1644HIS]
- c) 0003 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, ASN1325SER]
- d) 0004 Síndrome de Brugada [SCN5A, ARG1232TRP AND THR1620MET]
- e) 0005 Síndrome de Brugada [SCN5A, IVS7DS, 2-BP INS]
- f) 0006 Síndrome de Brugada [SCN5A, 1-BP DEL, VAL1398TER]
- g) 0007 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, ARG1623GLN]
- h) 0008 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, GLU1784LYS]
- i) 0009 Bloqueo cardiaco progresivo familiar tipo 1 [SCN5A, IVS22DS, T-C, +2]
- j) 0010 Bloqueo cardiaco no progresivo [SCN5A, 1-BP DEL, 5280G]
- k) 0011 Síndrome de Brugada [SCN5A, ARG1512TRP]
- l) 0012 Síndrome de Brugada [SCN5A, ALA1924THR]
- m) 0013 Síndrome de Brugada [SCN5A, 3-BP INS, 5537TGA]
- n) 0014 Fibrilación ventricular idiopática [SCN5A, SER1710LEU]
- o) 0015 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, SER941ASN]

- p) 0016 Defectos inespecíficos de la conducción intracardiaca en su variedad no progresiva [SCN5A, GLY514CYS]
- q) 0017 Bloqueo Cardíaco Familiar Progresivo Tipo I [SCN5A, ASP1595ASN]
- r) 0018 Bloqueo Cardíaco Familiar Progresivo Tipo I [SCN5A, GLN298SER]
- s) 0019 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, ALA997SER]
- t) 0020 Síndrome de QT largo tipo 3 [SCN5A, ARG1826HIS]
- u) 0021 Síndrome de Brugada [SCN5A, ARG367HIS]
- v) 0022 Síndrome de Brugada [SCN5A, ALA735VAL]
- w) 0023 Síndrome de Brugada [SCN5A, ARG1192GLN]
- x) 0024 Síndrome de susceptibilidad al Síndrome QT adquirido [SCN5A, SER1103TYR]
- y) 0025 Síndrome del nodo sinusal enfermo [SCN5A, PRO1298LEU]
- z) 0026 Síndrome del nodo sinusal enfermo [SCN5A, GLY1408ARG]
- aa) 0027 Síndrome del nodo sinusal enfermo [SCN5A, THR220ILE]
- bb) 0028 Síndrome del nodo sinusal enfermo [SCN5A, ARG1623TER]
- cc) 0029 Síndrome de Brugada [SCN5A, TYR1795HIS]
- dd) 0034 Cardiomiopatía dilatada 1E [SCN5A, ASP1275ASN]

0.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxviii}

Exon 1

NT_022517.17: 38631026-38631168 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

cagagcgcggagccc<-Secuencia de bases del flanco

38631168 GAGACGGCGCGCGCCCGTAGGATGCAAGGATCGCTCCCCGGGGCCGTGAGCCTGCGCCAGTGCCCGAGCCCGCGCCGAGCCGA
tipo de fase del intrón indeterminado

38631078 GTCCGCGCCAAGCAGCAGCGCCACCCCGGGGCCGCGGGGACCAAGCAG

Exon 2

NT_022517.17: 38614530-38614857 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

attgtctgtcttc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): M A N F L L P R G T S S
38614857 CAGCTTCCCACAGGCAACGTGAGGAGCCTGTGCCAGAAAGCAGGATGAGAAGTGGCAAACCTCTATTACCTCGGGGACCAAGCAG

Aminoácidos cifrados 1 (2): F R R F T R E S L A I E K R M A E K Q A R G S T T L Q E S

38614767 CTCCGCAAGTTACACACGGGAGTCCCTGGCAGCCATCGAGAAGCGCATGGCAGAGAAGCAAGCCCGCGGCTCAACACCTTGCAGGAGAG

Aminoácidos cifrados 1 (2): R E G L P E E E A P R P Q L D L Q A S K K L P D L Y G N P P

38614677 CCGAGAGGGGCTGCCGAGGAGGAGGCTCCCGGCCCAAGCTGGACCTGCAGGCTCCAAAAGCTGCCAGATCTCTATGGCAATCCACC

tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtgactaccaccac

Aminoácidos cifrados 1 (2): Q E L I G E P L E D L D P F Y S T Q K
38614587 CCAAGAGCTCATCGGAGAGCCCTGGAGGACCTGGACCCCTTCTATAGCACCACAAAAG

Exon 3

NT_022517.17: 38611806-38611924 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

actgtctgtccocag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): T F I V L N K G K T I F R F S A T N A L Y V L S P F H P I R

38611924 ACTTTCATCGTACTGAATAAAGGCAAGACCATCTCCGGTTCAGTGCCACCAAGCCTGTATGTCTCAGTCCCTCCACCCCATCCGG

tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->atatctttgcagtt

Aminoácidos cifrados 1 (2): R A A V K I L V H S
38611834 AGAGCGGCTGTGAAGATTCTGGTTCACTC

Exon 4

NT_022517.17: 38603895-38603984 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

cttgaccaccagcac<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): L F N M L I M C T I L T N C V F M A Q H D P P P W T K Y

38603984 GCTCTTCAAGTCTCATGTGACACCATCTCACCAACTGCGTGTTCATG----GCCAGCAGCACCTCCACCTGGACCAAGTATG

tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->gtgagtatcttcagg

Aminoácidos cifrados 3 (2): E Y
38603898 TCGA

Exon 5

NT_022517.17: 38602338-38602466 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

gcctctctgccagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): Y T F T A I Y T F E S L V K I L A R G F C L H A F T F L R D

38602466 GTACACCTTACCAGCCATTACACCTTTGAGTCTCTGGTCAAGATTCTGGCTCGAGGCTTCTGCCTGCAGCGGTTCACTTCTCCGGGA

tipo de fase del intrón: 2
Secuencia de bases del flanco->glaagatctcatt

Aminoácidos cifrados 3 (2): P W N W L D F S V I I M A

38602376 CCGATGGAAGCTGGCTGGACTTTAGTGTGATTATCATGGC

Exon 6

NT_022517.17: 38595470-38596098 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: indeterminado

cttccattctccag<-Secuencia de bases del flanco

38596098 TGCCCTGTCTTTGGGAACCTCTGTTTTTCCAATGAGTATTACAGGCCACCTCCACCTCATGATTTCAAGGACTTCTGAGCCAGGCCACAAGC
38596008 TGATCAACAGATCACAGAAGATGTGAACCAAAACTAGGACCCAGAATGCACCTTGCTTCTGATACACCTGACCTGAGCCTCTGGAAAAAC
38595918 AGGCTTCTCTTCACTCTGATGTGCCAGCCAGCCAGCTCCACATGTGGTTTCATGTGTCGGTCCCAGTGGTGTGGCGAGAGTGGCA
38595828 GAGTGGTTGGCTTACGACCACTTATCCTTAGCACCATCAACAAGAGAGCCACCCGGGAAGCTGTGTGGACATCCTTACGGCACTC
38595738 AAAGCCGAAGTCTATGTTAGGAGGGTTGAAATCCAGAAAGAAAACCTGAGGGAGGCCCTGGGCTATCCACAGCACTGCCCCACCCCGTG
38595648 GGAGGGGGCCAAGGGAGAGGGCTGGTCCGGGGAGGGCAGCGGTGTTCTGCTTTGTAATTCCAATAACTGTGGTTTATTCTGCAGGTA

tipo de fase del intrón: indeterminado
Secuencia de bases del flanco->gtaagatgccaggt

38595558 TGTATCAGAAAAATAAAACTAGGCAATTTGTCGGCTCTCGAAGTTCAGAGTCTGAGAGCTCTAAAAACTATTTTCAGTATCCCGAG

Exon 7

NT_022517.17: 38595238-38595329 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tttccctgttacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): Y T T E F V D L G N V S A L R T F R V L R A L K T I S V I S

38595329 ATACACAACTGAATTTGTGGACCTGGGCAATGTCTAGCCTTACGACACCTCCGAGTCCCTCCGGGCCCTGAAAACATATATCAGTCATTTT
tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgaaatcaggta

38595239 AG

Exon 8

NT_022517.17: 38591229-38591459 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tttgccttccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): G L K T I V G A L I Q S V K K L A D V M V L T V F C L S V F

38591459 GGCTGAAGACCATCGTGGGGCCCTGATCCAGTCTGTGAAGAAGCTGGCTGATGTGATGGTCTCAGCTTCTGCCTCAGCGCTTTTG

Aminoácidos cifrados 2 (2): A L I G L Q L F M G N L R H K C V R N F T A L N G T N G S V

38591369 CCTCATCGCCTGACGCTTTCATGGGCAACCTAAGGCACAAGTGCCTGCCAACCTTACAGCGCTCAACGGCCACAACCGCTCCGTGG

tipo de fase del intrón: 1
Secuencia de bases del flanco->gtlccgaactgctct

Aminoácidos cifrados 2 (2): E A D G L V W E S

38591279 AGGCCGACGGCTTGGTCTGGAAATCCCTGGACCTTTACCTCAGTATCCAG

Exon 9

NT_022517.17: 38589646-38589709 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

atgtttctctacag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtatgtggcacctac

Aminoácidos cifrados 2 (2): E N Y L L K N G T S D V L L C G N S S D A G

38589709 AAAATTACCTGCTCAAGAACGGCACCTCTGATGTGTTACTGTGTGGGAACAGCTCTGACGCTGG

Exon 10

NT_022517.17: 38588164-38588305 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

tgtgtggctgag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (2): T C P E G Y R C L K A G E N P D H G Y T S F D S F A W A F L

38588305 GACATGTCCGAGGGCTACCGGTGCCTAAGCAGGCCGAGAACCACCGCTACACCAGCTTCGATTCCTTGCCTGGGCTTTCT

tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gttgtgtgtgcccga

Aminoácidos cifrados 3 (2): A L F R L M T Q D C W E R L Y Q Q

38588215 TGCACCTTCCGCTGATGACGACGAGTGTGGGAGCCGCTCTATCAGCAG

Exon 11

NT_022517.17: 38587446-38587643 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cccttctccccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): T L R S A G K I Y M I F F M L V I F L G S F Y L V N L I L A

38587643 ACCCTAGTCCGCGAGGGAAGATCTACATGATCTTCTCATGCTTGTGTCATCTCCTGGGGCTCTTCTACCTGGTGAACCTGATCCTGGCC

Aminoácidos cifrados 1 (2): V V A M A Y E E Q N Q A T I A E T E E K E K R F Q E A M E M

38587553 GTGGTCGAATGGCCTATGAGGAGCAAAACCAAGCCACATCCTGCTGAGACCGAGGAGAAAGAAAAGCGCTTCCAGGAGGCCATGAAATG

tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtgggtgagcagtgct

Aminoácidos cifrados 1 (2): L K K E H E

38587463 CTCAAGAAAAGAACGAG

Exon 12

NT_022517.17: 38586224-38586403 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ttccacttttccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): A L T I R G V D T V S R S S L E M S P L A P V N S H E R R S

38586403 GCCCTCACCATCAGGGGTGTGGATACCGTGTCCCGTAGCTCCTGGAGATGTCCTTTGGCCCCAGTAAACAGCCATGAGAGAAGAAGC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaatccccagctgtg

Aminoácidos cifrados 1 (2): K R K R M S S G T E E C G E D R L P K S D S E D G P R A M

38586313 AAGAGGAGAAAACGGATGTCTTCAGGAAGTGAAGAGTGTGGGGAGGACAGGCTCCCAAGTCTGACTCAGAAGATGGTCCCAGAGCAATG

Exon 13

NT_022517.17: 38585207-38585578 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ttctcatgcccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N H L S L T R G L S R T S M K P R S S R G S I F T F R R R D

38585578 AATCATCTCAGCCTCACCCGTGGCCCTCAGCAGGACTTCTATGAAGCCACGTTCCAGCCCGGGAGCATTTCACCTTCGCGAGGCGAGAC
 Aminoácidos cifrados 1 (2): L G S E A D F A D D E N S T A G E S E S H H T S L L V P W P
 38585488 CTGGTTCGAAGCAGATTTGACAGATGATGAAACAGCACAGCGGGGGAGAGCGAGGCCACCACACACTGCTGGTGCCTGGCCG
 Aminoácidos cifrados 1 (2): L R R T S A Q G Q P S P G T S A P G H A L H G K K N S T V D
 38585398 CTGCGCCGACAGCTGCCAGGACAGCCAGTCCCGAACCTCGGCTCGGCCACGCCCTCATGGCAAAGAACAGCAGCTGTGGAC
 Aminoácidos cifrados 1 (2): C N G V V S L L G A G D P E A T S P G S H L L R P V M L E H
 38585308 TGCAATGGGGTGTCTACTTACTGGGGCAGGCCAGCCAGAGGCCACATCCCAGGAAGCCACCTCTCCGCCCTGTGTGCTAGAGCAC
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtgagccagcccga
 Aminoácidos cifrados 1 (2): P P D T
 38585218 CCGCCAGACAGC

Exon 14

NT_022517.17: 38580413-38580545 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 cctgattgactcag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (2): T T P S E E P G G P Q M L T S Q A P C V D G F E E P G A R Q
 38580545 ACCACGCCATCGGAGGACAGCCAGCGGCCAGATGCTGACCTCCAGGCTCCGTGTAGATGGCTTCGAGGAGCCAGGAGCACGGCAG
 tipo de fase del intrón: 1
 Secuencia de bases del flanco->gtcagcaaccccag
 Aminoácidos cifrados 1 (2): R A L S A V S V L T S A L E
 38580455 CGGCCCTCAGCGCAGTCAGCGTCTCACCGACGCACTGGAAG

Exon 15

NT_022517.17: 38579224-38579462 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 1
 tggctgctccctcag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 2 (2): E L E E S R H K C P P C W N R L A Q R Y L I W E C C P L W M
 38579462 AGTTAGAGGAGTCTGCCACAAGTGTCCACCATGCTGGAACCTCTGCCACGCTACTGATCTGGGAGTGTGCCCGCTGTGGATGT
 Aminoácidos cifrados 2 (2): S I K Q G V K L V M D P F T D L T I T M C I V L N T L F M
 38579372 CCATCAAGCAGGAGTGAAGTTGGTGGTCATGGACCCGTTTACTGACCTCACCATCACTATGTGCATCGTACTAACACACTCTTCATGG
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtaaggctgctgctg
 Aminoácidos cifrados 2 (2): A L E H Y N M T S E F E E M L Q V G N L
 38579282 CGCTGGAGCACTACAACATGACAAGTGAATTCGAGGAGATGCTGCAGGTGCGGAACCTG

Exon 16

NT_022517.17: 38568895-38569068 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 ctgctccctcctcag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (2): V F T G I F T A E M T F K I I A L D P Y Y F Q Q G W N I F
 38569068 GTCTTACAGGGATTTTACAGCAGAGATGACCTTCAAGATCATTGCCCTCGACCCCTACTACTACTTCCAACAGGGCTGGAACATCTTC
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtactgctgctgacc
 Aminoácidos cifrados 1 (2): D S I I V I L S L M E L G L S R M S N L S V L R S F R L
 38568978 GACAGCATCATGCTATCCTTAGCTCATGGAGCTGGCCGTGTCCCGCATGAGCAACTGTGCGGTGCTGCGCTCTTCCGCTG

Exon 17

NT_022517.17: 38567186-38567536 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 ttctcctcccccag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (2): L R V F K L A K S W P T L N T L I K I I G N S V G A L G N L
 38567536 CTGCGGGTCTTCAAGCTGGCCAAATCATGGCCACCCCTGAACACACATCATCAAGATCATCGGGAAACTCAGTGGGGGCACTGGGAAACCTG
 Aminoácidos cifrados 1 (2): T L V L A I I V F I F A V G M Q L F G K N Y S E L R D S D
 38567446 ACACCTGGTGTAGCCATCATCGTGTTCATCTTTGCTGTGGTGGGATGCAAGCTCTTTGGCAAGAACTACTCGGAGCTGAGGACAGCGAC
 Aminoácidos cifrados 1 (2): S G L L P R W H M M D F F H A F L I I F R I L C G E W I E T
 38567356 TCAGGCTGCTGCCTCGCTGGCACATGATGGAATCTTTTCATGCGCTTCTCATCATCTTCCGATCCTCTGTGGAGAGTGATCGAGACC
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtaagtggccaagg
 Aminoácidos cifrados 1 (2): M W D C M E V S G Q S L C L L V F L L V M V I G N L V
 38567286 ATGTGGACTGCATGGAGGTTCGGGGCAGTCATTATGCCTGCTGCTTCTTGTATGTGCTATTGGCAACCTTGTG

Exon 18

NT_022517.17: 38562426-38562866 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 ccattatctcgacag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (2): V L N L F L A L L L S F S A D N L T A P D E D R E M N N L
 38562866 GTCTGAATCTTCTCTGGCCTTGTGCTCAGCTCCTCAGTGCAGACAACCTCACAGCCCTGATGAGGACAGAGAGATGAACAACCTC
 Aminoácidos cifrados 1 (2): Q L A L A R I Q R G L R F V K R T T W D F C G L L R Q R P
 38562776 CAGCTGGCCCTGGCCCGCATCCAGAGGGGCTGCGCTTTGTCAAGCGGACCACTGGGATTTCTGCTGTGGTCTCCTGCGGCAGCGGCCT
 Aminoácidos cifrados 1 (2): Q K P A A L A A Q G Q L P S C I A T P Y S P P P P E T E K V
 38562686 CAGAAGCCCGCAGCCCTTGGCCCGCAGGCGCAGCTGCCAGCTGCATGCCACCCCTACTCCCCGCCACCCCAAGAGAGCGGAGGAGGTG
 Aminoácidos cifrados 1 (2): P P T R K E T F E E G E Q P G Q G T P D P E P V C P I
 38562596 CCTCCACCCGCAAGGAACACGGTTTGAAGAAGCGGAGCAACAGCCAGGCCACCCCGGGGATCCAGAGCCCGTGTGTGCCCATC
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtgggcccctcaccc
 Aminoácidos cifrados 1 (2): A V A E S D T D D Q E E D E E N S L G T E E S S K Q
 38562506 GCTGTGGCCAGTGCAGACAGATGACCAAGAAAGATGAGGAGAAACAGCTGGGCACGGAGGAGGTCCAGCAAGCAG

Exon 19

NT_022517.17: 38560829-38560990 menos secuencias no codificantes
 Fase del intron precedente: 0
 ctgggtttctcag-<Secuencia de bases del flanco
 Aminoácidos cifrados 1 (2): Q E S Q P V S G G P E A P P D S R T W S Q V S A T A S S E A
 38560990 CAGGAATCCAGCCTGTGTCGG-TGGCCAGAGCCCTCCGGATTCCAGACCTGGAGCAGGTGTCAGGACTGCCTCCTGAGGC
 tipo de fase del intrón: 0
 Secuencia de bases del flanco->gtaatgcatgcttt
 Aminoácidos cifrados 1 (2): E A S A S Q A D W R Q Q W K A E P Q A P G C G E
 38560901 CGAGGCCAGTCACTCAGCCGACTGGCCGGCAGTGGAAAAGCGGAACCCAGGCCCCAGGTTGCGGTGAG

Exon 20

NT_022517.17: 38558156-38558276 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

caccctgtccatag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): T P E D S C S E G S T A D M T N T A E L L E Q I P D L G Q D

38558276 ACCCCAGAGGACAGTGTCTCCGAGGCGAGCAGCAGACATGACCAACACCGCTGAGTCTCTGGAGCAGATCCCTGACCTGGCCAGGAT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaatgcccgggca

Aminoácidos cifrados 1 (2): V K D P E D C F T E

38558186 GTCAAGGACCCAGAGGACTGCTTCACTGAAG

Exon 21

NT_022517.17: 38556792-38556946 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

cactctcccatag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): G C V R R C P C C A V D T T Q A P G K V W W R L R K T C Y H

38556946 GCTGTGTCCGGCGCTGTCCGTCGCGTGGACACACAGGCCCCAGGGAAAGTCTGGTGGCGGTTGCGCAAGACCTGCTACCACA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaccctctgggga

Aminoácidos cifrados 2 (2): I V E H S W F E T F I I F M I L L S S G A L

38556856 TCGTGGAGCAGACGTTGTCGAGACATTATCATCTTATGATCCTACTCAGCAGTGGAGCGCTG

Exon 22

NT_022517.17: 38547904-38548077 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tgccctgtctcgag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): A F E D I Y L E E R K T I K V L L E Y A D K M F T Y V F L

38548077 GCCTTCGAGGACATCTACCTAGAGGAGCGGAAGACCATCAAGTTCTGCTTGAGTATGCCCAAGATGTTACATATGCTCTGTGCTG

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtgtggcacc

Aminoácidos cifrados 1 (2): E M L L K W V A Y G F K K Y F T N A W C W L D F L I V D

38547987 GAGATGCTGCTCAAGTGGGTGGCCTACGGCTTCAAGAAGTACTTCAACATGCCTGGTGTGCTGCAGCTTCTCATCTGTAGAC

Exon 23

NT_022517.17: 38543910-38544032 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cttgcctccocag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): V S L V S L V A N T L G F A E M G P I K S L R T L R A L R P

38544032 GTCTCTGTGTCAGCCTGGTGGCCACACCCCTGGGCTTTGCCGAGATGGGCCCCATCAAGTCACTGCGGACGCTGCGTGCACCTCCGCTCT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagagaggtgct

Aminoácidos cifrados 1 (2): L R A L S R F E G M R

38543942 CTGAGAGCTGTGACGATTTGAGGGCATGAGG

Exon 24

NT_022517.17: 38541642-38541923 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cttctcactgag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): V V V N A L V G A I P S I M N V L L V C L I F W L I F S I M

38541923 GTGGTGGTCAATGCCCTGGTGGCGCCATCCCGTCCATCATGAACGTCTCTCTGCTGCCTCATCTTCTGGCTCATCTTCAAGCATCATG

Aminoácidos cifrados 1 (2): G V N L F A G K F G R C I N Q T E G D L P L N Y T I V N N K

38541833 GCGGTGAACCTCTTTGCGGGGAAGTTGGGAGGTGCATCAACCAGACAGAGAGGAGACTTGCCTTTGAACTACACCATCGTGAACAACAAG

Aminoácidos cifrados 1 (2): S Q C E S L N L T G E L Y W T K V K V N F D N V G A G Y L A

38541743 AGCCAGTGTGAGTCTTGAACCTGACCGAGAATTGTACTGGACCAAGTGAAGTCAACTTTGACAACGTGGGGCGGGTACCTGGCC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->glaagtctgagag

Aminoácidos cifrados 1 (2): L L Q V

38541653 CTTCTGACAGTG

Exon 25

NT_022517.17: 38538726-38538779 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

gtcttctccocag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaggttgcacagt

Aminoácidos cifrados 1 (2): A T F K G W M D I M Y A A V D S R G

38538779 GCAACATTAAGGCTGGATGGACATTATGTATGACGCTGTGGACTCCAGGGGG

Exon 26

NT_022517.17: 38537936-38538073 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

attctccctgag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): Y E E Q P Q W E Y N L Y M Y I Y F V I F I F G S F F T L N

38538073 TATGAAGAGCAGCCTCAGTGGGAATACAACCTCATATGATCATCTATTTTGTGATTTTCATCATCTTTGGGTCTTTTCCACCTGAAC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->atactgagaccaca

Aminoácidos cifrados 1 (2): L F I G V I I D N F N Q Q K K K

38537983 CTCTTTATGGTGTATCATTTGACAACCTCAACCAACAGAAGAAAAAG

Exon 27

NT_022517.17: 38537151-38537255 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

gcctctcttgcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): L G Q Q D I F M T E E Q K K Y N A M K K L G S K K P Q K P

38537255 TTAGGGGCCAGGACATCTTCATGACAGGAGCAGAAGAAGTACTACAATGCCATGAAGAAGCTGGGCTCCAAGAAGCCCAAGAAGCC

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagccaggctct

Aminoácidos cifrados 1 (2): I P R P L
38537165 ATCCACGGCCCTG

Exon 28

NT_022517.17: 38535774-38536044 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tgctctcctttag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (2): N K Y Q G F I F D I V T K Q A F D V T I M F L I C L N M V T

38536044 AACAAAGTACCAGGGCTCATATTCGACATTTGACCAACGAGCCGCTTGACGTGACCATCATGTTCTGATGCTGTTGAATATGTGTGACC

Aminoácidos cifrados 1 (2): M M V E T D D Q S P E K I N I L A K I N L L F V A I F T G E

38535954 ATGATGGTGGAGACAGATGACCAAGTCTCGAGAAATCAACATCTGGCCAAAGTCAACCTGCTCTTTTGGCCATCTTCACAGGCGAG

Aminoácidos cifrados 1 (2): C I V K L A A L R H Y F T N S W N I F D F V V L I V I V

38535864 TGTATTGTCAAGCTGGCTGCCCTGCCCACTACTACTTACCAACAGCTGGAATATCTTCGACTCTGGTGTGTCATCTCCATCGTG

Exon 29

NT_022517.17: 38529552-38533053 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tgttgttcccacag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (2): G T V L S D I I Q K Y F F S P T L F R V I L R A R I G R I L

38533053 GCACGTGCTCTCGGACATCATCCAGAACTACTTCTCTCCCGACGCTTCTCCGAGTATCCGCCTGGCCGAATAGGCCGATCCTCA

Aminoácidos cifrados 2 (2): R L I R G A K G I R T L L F A L M M S L P A L F N I G L L L

38532965 GACTGATCCGAGGGCCAGGGATCCGCAAGCTGCTCTTTGCCCTCATGATGCTGCTGCCCTGCCCTCTTCAACATCGGGCTGCTGCTCT

Aminoácidos cifrados 2 (2): F L V M F I Y S I F R M A N F A Y V K W E A G I D D M F N F

38532873 TCCTGCTGATGTTTCATCTACTCCATCTGGCATGGCAACTTCGCTTATGTCAAGTGGAGGCTGCATCGACGACATGTCTCAACTCC

Aminoácidos cifrados 2 (2): Q T F A N S M L C L F Q I T T S A G W D G L L S P I L N T G

38532783 AGACCTTCGCCAACAGCATGCTGTGCCCTTCCAGATCACACAGCTCGGCCGGCTGGATGCTCTCAGCCCATCTCAACCTAGCCGGC

Aminoácidos cifrados 2 (2): P P Y C D P T L P N S N G S R G D C G S P A V G I L F F T T

38532693 CGCCCTACTGCCAGCCCACTTCCCAACAGCAATGGCTCTCGGGGGAGCTCGGGAGCCAGCCGTTGGGCTCTCTTCTTCAACACT

Aminoácidos cifrados 2 (2): Y I I S F L I V V N M Y I A I L E N F S V A T E E S T E

38532603 ACATATCATCTCCTCTCATGCTGGTCAACATGTACATTCGCTGAGAACTTCAGCGTGCCACAGGAGAGACACCGAGC

Aminoácidos cifrados 2 (2): P L S E D D F D M F Y E I W E K F D P E A T Q F I E Y S V L

38532513 CCCTGAGTGAGGACCATCGATATGCTATGAGATCTGGGAGAAATTTGACCGAGGGCCACTCAGTTTATTAGTATTCCGCTCTGT

Aminoácidos cifrados 2 (2): S D F A D A L S E P L R I A K P N Q I S L I N M D L P M V S

38532423 CTGACTTTGCCGATGCCCTGTCTGAGCCACTCCGATATCGCCAAGCCCAACAGATAAGCCCTATCAACATGGACCTGCCATGGTAGTG

Aminoácidos cifrados 2 (2): G D R I H C M D I L F A F T K R V L G E S G E M D A L K I Q

38532333 GGGACCGCATCTCCTCATGTCGATCTCTTTCGCTTCCACAAAAGGCTCTCGGGGAGTCTGGGGAGATGGACGCCCTGAAGATCCAGA

Aminoácidos cifrados 2 (2): M E E K F M A A N P S K I S Y E P I T T L R R K H E E V C

38532243 TGGAGGAAAGTTCATGGCAGCCACCCATCAAGATCTCCTACGAGCCCATCCACCAACACTCCCGCGCAAGCACGAAGAGGTGCTGG

Aminoácidos cifrados 2 (2): A M V I Q R A F R R H L L Q R S L K H A S F L R Q Q A G S

38532153 CCATGGTTATCCAGAGAGCTCTCCGACAGCACTGCTGCAACAGCTCTTTGAAGCATGCCCTCTTCTCTCCGTCAGCAGCGGGCAGCG

Aminoácidos cifrados 2 (2): G L S E E D A P E R E G L I A Y V M S E N F S R P L G P P S

38532063 GCCTCTCCGAAGGATGCCCTGAGCGAGGGGCTCATGCGCTACGTGATGAGTGAAGAATCTCCCGACCCCTTGCCCAACCTCCCA

Aminoácidos cifrados 2 (2): S S I S S T S F P P S Y D S V T R A T S D N L Q V R G S D

38531973 GCCTCTCCATCTCCCACTCTCCCAACCCCTCCATGACAGTGCTACTAGAGCCACCCAGCGATAACCTCCAGGTGCGGGGCTGCTGACT

Aminoácidos cifrados 2 (2): Y S H S E D L A D F P P S P D R D R E S I V

38531883 ACAGCCACAGTGAAGATCTCGCCGACTTCCCCTCTTCCGGACAGGGACCGTGTAGTCCATGCTGTGAGCCTCGGCCCTGGCTGGCCAGGA

38531793 CACACTGAAAAGCAGCCTTTTTCACCATGGCAAACTAAATGCAAGTCAAGTCAAAACAGCCCTGGGGCTTCTGGCTTTGGGAGTAAGA

38531703 AATGGCCCTCAGCCCCGGGATCAACCGAGAGACTTCTGTGGCCCGCGTGGACAGCCGAGCAGCTTGGCCTGTGCTTGGAGGCCCTCAG

38531613 ATAGACTGTGACCTGTCTGTGTGCAAGTGG-CCCTGCGCTCTGSAAGCAACTTCACTCCACTGCTGTAGSAGAAATATAAACTGA

38531524 GACTGTATATGTTGTAATGGGCTTTCATAAATTTATATATTTGATATTTTTTACTTGAGCAAAAGAACTAAGATTTTTCCATGGACA

38531434 TGGCAGCAATTCACGCTGTCTTCTTAAACCTGAACAAGAGTGTCTATGGAGCAGCCGGAAGTCTTCTCAAGACAGAAGTGAATC

38531344 CAGTGTGGCTCCACAGGCTTCTACTGCCAGGGGTGCAATGGGTTCCCTCCCACTTGACTGTAGATGCTGGGAGGGCTGAAACCCCA

38531166 CTCACACAAG-CACACACACAGATGCTCACACACGAGGCCAGACACAGCCGCTGGGACCCAGCTCCAGCCCTAAGGGAGACAGGCC

38531168 TTTCCCTGCCGCCCAAGAGTGGGGTCTGTGCCAGGGGCTCACTTGGCCCTCATTTGCT-CCAAGTCCCAATTTTCCCTCC-TG

38530990 TGTTTTCCAGCAGTCAATTTGTAGTGGTCTTCCAGAAATATAAAAGGCTTCCAGAGGAGTGGCC-TGGTCCAGGGCT-GGCCCTAGGCA

38530900 CTGATGATGGCTTTTTCTCCCTCTGTAAAGATTAACAAACAAAGGACACAAAGGTTGCAAGCCCAATTCACGGCTGGCATGCA

38530811 TGTTGCTTGTCTCGAACCTGGCAGCCCTGCCAGCCCTCGAAGAGA-GGGCTGAGCCATGGGGTTGGGGCTAAGAAGT

38530721 TCACAGCCCTGAGCCATGGCCGCCCTCAGCTGCCGTAAGAGAGGAAACTGGCGATCTCCAGGGCTCTCGGACCATACCGGGAGGA

38530632 GTTTTT-TGTGTGGTCTCCAGCTCCTCTCCAGACACAGAGACATGGGAGTGGGAGCGGAGCTTGGCCCTGCCCTGTGACAGGAAAGG

38530543 GATGGTCAGGCCCACTTCTCGT-CCCTTAGAGGGGGAATGAACCATGGCACCTTTGAGAGAGGGGACCTGGTCCAGGCCAGCCCTCT

38530455 TGCTCAG-CCCGGATCCTGATGGCACCCACACAGGAGGACTCTTTGGGGCAAGATCCAGTGG-TCCCATAGTCTTGTGAAAAGGCT

38530365 TTTTCAGGGAAAAATTTTTACTAGTCCAATCACCCCAAGGACCTCTTCACTGCTGACAACTCTATTAGCATGCAAACTTTTTAAC

38530277 ATAGAAACTGTACCCTGAGTAAACAGGGTCACTGGCGAAGCCTGAGCAGCC-AGGGGCTTGGCTGCCCATTTCCAGCTCTCCCATG

38530188 GAGCCCTCCAC-CGGGCGCATGCTCCCAAGGCCACTCAGTCTCACTGCCGGCTTGGGCTGGCTCTCAACTACCTCGCCGAGC

38530098 TGTCCGAGGGCTGGACATTTGTGGCAGTGTGAAGGGGCAATGGCGGAGTAAAGATTTATTTTCTTCTTCCCTTTGAGTCCAGTGTGGGACACGGTTAA

38530008 CTGTCCAGCCAGCATTTTCCAAGTGAAGTCTATTTTTGTAGATCTCCATGTTG-CTCTCAAGGCTTGGAGAGTATGTGCCCTC

38529919 CTTGGTGTCTCAGCCGCTGCTACACAGGAGGAATGCGG-TTGGGAGGCGAGTGGGCTGCCAGCCAGTGGCCGGAAAGGAGACTGTGT

38529830 TGTGTGTGTGGACAGCCCGGGAGCTTTGAGACAGG-TGCTGGGCTGGCTGCAGAGGGTGTGGTTGGGGTGGGAGGTGAGCTAGA

38529741 CCCAACCTTAGCTTTAGCCTGGCTGCTCACTTTTTAATTTCCAGAACTGCACAAATGACAGCAGGGGAAAGGACAGACATCAAGTGC

38529651 CAGATGTTGTGAACTATCGACACTTCTCACCAACTCATGTATAAAATAACATATTTTTAAAACAAACCAATAAATGGCTTA

P. NKX-2.5

SINONIMIA: NK2, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, E. NKX2E. CARDIAC-SPECIFIC HOMEBOX. CSX. LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 5q34

P.1. FUNCIÓN

Este, como todos los genes que contienen Homeobóticos, juegan un rol específico en el desarrollo y expresión genética de la diferenciación de los tejidos.^{CXXIX} Estos genes se descubrieron gracias a la secuencia en la cual se desarrollan las señalizaciones de desarrollo y expresión de la mosca *Drosophila*.

Primero se comprendió la forma en la que la naturaleza presenta el plan arquitectónico del embrión en desarrollo de la mosca. Grupos de genes se activan secuencialmente, determinando el patrón completo del cuerpo —parte delantera y trasera, por ejemplo, y superior e inferior— y, luego, cascadas genéticas sucesivas determinan estructuras cada vez más localizadas.

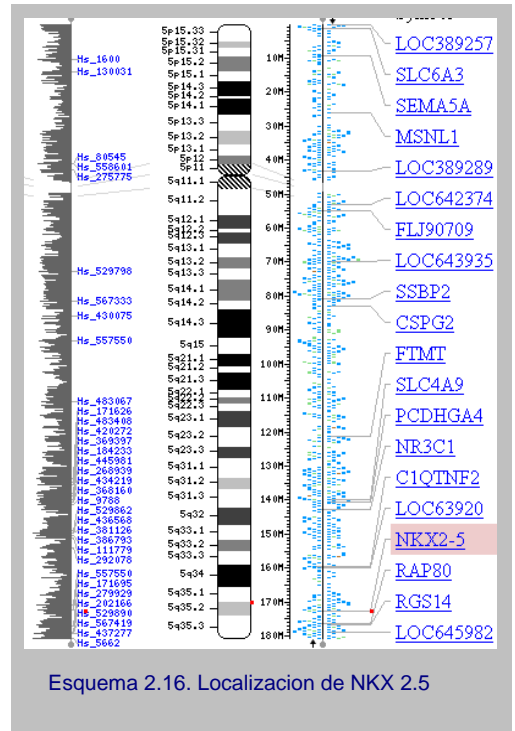
Para que este plan arquitectónico se lleve a cabo son esenciales los genes que contienen el llamado homeobox, elemento de unión de ADN que fue descubierto en forma independiente en 1983 por Walter Gehring y sus colegas de la Universidad de Basel, en Suiza, y por Matthew Scott y Amy Weiner, quienes trabajaban entonces con Thomas Kaufman, de la Universidad de Indiana, en Bloomington. Los genes homeobox codifican para proteínas que le indican a las células de distintos segmentos del embrión en desarrollo "qué clase de estructuras tienen que hacer —antenas para la cabeza, por ejemplo, y patas para los tres segmentos torácicos—", dice Scott. Genes homeobox casi idénticos también fueron encontrados rápidamente en los genomas de ratones y de seres humanos.

La proteína cardiaca homeobótica Nkx2.5 es esencial en el desarrollo del corazón y sus mutaciones causan varias mutaciones cardiovasculares.

P.2. CLONACIÓN

Turbay en 1996 aisló el gen que encoda la proteína de 324 aminoácidos del Nkx-2.5, determinando que contiene dos exones.^{CXXX}

P.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN



Esquema 2.16. Localización de NKX 2.5

- a) Trastornos de la conducción atrioventricular
- b) Tetralogía de Fallot
- c) Comunicación interatrial
- d) Comunicación interventricular

P.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- a) 0001 Defecto del septum interatrial con alteraciones de la conducción intraventricular [NKX2E, THR178MET]
- b) 0002 Defecto del septum interatrial con alteraciones de la conducción intraventricular [NKX2E, GLN170TER]
- c) 0003 Defecto del septum interatrial con alteraciones de la conducción intraventricular [NKX2E, GLN198TER]
- d) 0004 Tetralogía de Fallot [NKX2E, ARG25CYS]
- e) 0005 Bloqueo Atrioventricular idiopatico de segundo grado [NKX2E, IVS1DS, G-T, +1]
- f) 0006 Tetralogía de Fallot [NKX2E, GLU21GLN]
- g) 0007 Tetralogía de Fallot [NKX2E, ARG216CYS]
- h) 0008 Tetralogía de Fallot [NKX2E, ALA219VAL]
- i) 0009 Defecto septal interatrial con alteraciones de la conducción antrioventricular [NKX2E, 7-BP DEL]
- j) 0011 Defecto septal interatrial con alteraciones de la conducción antrioventricular [NKX2E, ASP299GLY]
- k) 0012 Defecto septal interatrial con alteraciones de la conducción antrioventricular [NKX2E, 1-BP DEL, 262G]
- l) 0013 Defecto septal interatrial con alteraciones de la conducción antrioventricular [NKX2E, ARG190CYS]

P.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{exxi}

Exon 1

NT_023133.12: 17471339-17471848 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

agccccctctctg<-Secuencia de bases del flanco

17471848 GCCTGGTCCCCTCTCTGCCCTTGCTGCTCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCAGAGCTGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): M

17471758 CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCCGTGGGCAGCGCCGCTTTCTGCCGCCACCTGGCGCTGTGAGACTGGCGCTGCCACCATGT

Aminoácidos cifrados 3 (1): F P S P A L T P T P F S V K D I L N L E Q Q R S L A A A G

17471668 TCCCCAGCCCTGCTCTCAGGCCACGCCCTTCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAACAGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCGGAG

Aminoácidos cifrados 3 (1): E L S A R L E A T L A P S S C M L A A F K P E A Y A G P E A

17471578 AGCTCTCTGCCCGCCTGGAGGCGACCCCTGGCGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCAAGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGGCGG

Aminoácidos cifrados 3 (1): A A P G L P E L R A E L G R A P S P A K C A S A F P A A P A

17471488 CTGCGCGGGCCTCCAGAGCTGCGCGCAGAGCTGGCCGCGCCCTTACCAGCCCAAGTGTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCCCGCCT

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtgaggaggaaac

Aminoácidos cifrados 3 (1): F Y P R A Y S D P D P A K D P R A E K K

17471398 TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACCCAGCCAAAGGACCTAGAGCCGAAAAGAAAG

Exon 2

NT_023133.12: 17468698-17469798 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

tcgttccccctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): E L C A L Q K A V E L E K T E A D N A E R P R A R R R R K P

17469798 AGCTGTGGCGCTGCAGAAAGCGGTGGAGCTGGAGAGACAGAGCGGACAAACCGGGAGCGGCCCGGGCGGCGAGCGGGAGGAAGCCCG

Aminoácidos cifrados 1 (1): R V L F S Q A Q V Y E L E R F K Q Q R Y L S A P E R D Q L

17469708 GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATGAGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGTACCTGCGGCCCGGAACCGCAGCAGCTGG

Aminoácidos cifrados 1 (1): A S V L K L T S T Q V K I W F Q N R R Y K C K R Q R Q D Q T

17469618 CCAGCGTGTGAAACTCACGTCCACGCGAGTCAAGATCTGGTTCCAGAACCGCGCTACAAGTCAAGCGGCGAGCGCAGCAGCAGCTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): L E L V G L P P P P P P A R R I A V P V L V R D G K P C L

17469528 TGGAGCTGGTGGGGCTGCCCGGCCCGCCCGCCGCTGCCCGCAGGATCGCGGTGCCAGTGTGCGGTGCGCATGGCAAGCCATGCCTAG

Aminoácidos cifrados 1 (1): G D S A P Y A P A Y G V G L N P Y G Y N A Y P A Y P Y G G

17469438 GGGACTCGGCCCTACGCCCTGCCTACGGCGTGGCCCTCAATCCCTACGGTTATAACGCCCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGGC

Aminoácidos cifrados 1 (1): A A C S P G Y S C T A A Y P A G P S P A Q P A T A A A N N

17469348 CGGCCTGCAGCCCTGGCTACAGCTGCACTGCCGCTTACCCCGCCGGCCCTCCCAAGCAGCGCCGCACTGCCCGCCCAACAACAAT

Aminoácidos cifrados 1 (1): F V N F G V G D L N A V Q S P G I P Q S N S G V S T L H G I

17469258 TCGTGAACCTTCGGCGCTGGGGACTTGAATGCGGTTACAGAGCCCGGGATTCCGCAGAGCAACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC

Aminoácidos cifrados 1 (1): R A W *

17469168 GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCGGACCCCTGACCGATCCCACCTCAACAGCTCCCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA
17469078 ACATGACCCCTGAGTCCCCTGGATTTTGCATTCACTCCTGCGGAGACCTAGGAACTTTTTCTGTCCCACGCGCGTTTGTCTTGCGCACGG
17468988 GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTGCATGAGTGATCCTGCAGCCTGGTGCTTAGCTGTCCGCCAGGAGTCCCTCCGAGAGT
17468898 CCATGGGCACCCCGTTGGAAGTGGGACTGAGCTCGGGACGCAAGGGCTGAGATCTGGCCGCCATTCCGGAGCCAGGGCCGGGCGC
17468808 CCGGGCCTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGCCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTACCTATTGCTGTAAGAAATGACGATCCCCTC
tipo de fase del intrón indeterminado
Secuencia de bases del flanco->ccccgcagtggtct
17468718 CCATTAAGAGAGTGCGTTGA

Q.NODAL

SINONIMIA: NODAL, MOUSE, HOMOLOG OF. LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 10q22.1

Q.1. FUNCIÓN

Nodal es un miembro de la familia de los factores de crecimiento durante la gastrulación y es frecuentemente determinante en el desarrollo de la asimetría izquierda-derecha.^{cxviii}

Q.2. CLONACIÓN

El National Radiation Hybrid Mapping Consortium realizó el mapeo de NODAL en el cromosoma 10

Q.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

Alteraciones en la simetría izquierda-derecha

Q.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Situs ambiguus (NODAL, ARG183GLN)

Q.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxviii}

Exon 1

NT_008583.16: 20752386-20752621 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tgctgagccaggga<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): M H A H C L P F L L H A W W A L

20752621 TATAAGGGCTGGAGGTGCTGCTTTACAGGCTGGCCACCCACCATGCACGGCCACTGCCTGCCCTCCTCTGCACGCTGGTGGGCCCT

Aminoácidos cifrados 1 (1): L Q A G A A T V A T A L L R T R G Q P S S P S P L A Y M L S

20752531 ACTCCAGCGCGGTGCTGGCAGCGTGGCCACTGCGCTCCTGCAGTACGGGGGGCAGCCCTCTGCACATCCCCTCTGGCGTACATGCTGAG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaggcaagtgcgcg

Aminoácidos cifrados 1 (1): L Y R D P L P R A D I I R S L Q A E

20752441 CCTCTACCGCAGCCCGCTGCCGAGGGCGAGACATCATCCGACGCTACAGGCAGAAG

Exon 2

NT_008583.16: 20745740-20747467 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ttttttttttga<-Secuencia de bases del flanco

20747467 GACAGAGTTTCACTCTTTGTGTGCAGGCTGGAGTGCAATGGCACTGCTTTGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCGGGTTCAAATGATTCT

20747377 CGAGTGGCTGGGATTACAGCGCGCAAACCCACGCCAGCTAATTTGTATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGACTT

20747287 CATGTATGGGAGGAGACAGGGGAGGGGAGATGCAACTCATCAGATTTTACTGACTGCTCCTCTGCCTGTGCAAGTTATCTTGGAGGGG

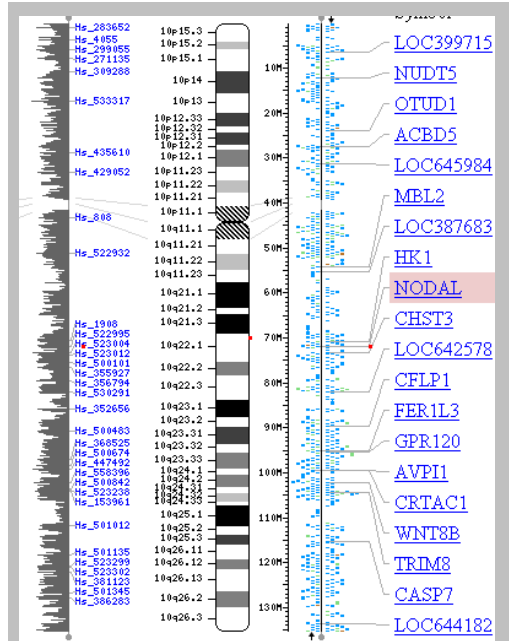
20747197 GACTGGAAAGACAGTAATTCGAGCTCTGGCTTGGCAAGTTGGCAATTTAGGTTTACTCTTGGCTCTGCCACCTTCCAAGAAATGACACC

20747107 TTGCTCAGATCTTTTAAACCACACTGAGCCTCAGTTTCCCTCATCTCTAAAGGCACTGCAAAATCTTACCAACTCATAGAGTTGGGTTGA

20747017 GAATTCCAGAAATTAATCTATATAAGGTAAAGGTAAAGGCTCCAGCAAGACTGATGGTGGTTGTGACTGACTGAGGCTGGGGAGGCCCTCACT

Aminoácidos cifrados 2 (1): D V A V D G Q N W T F A F D F S F L S

20746927 ACCCTCCTCCTCTGTTTCTCTACCCAGATGTGGCAGTGGATGGCAGAACTGGACGTTTCTTGTACTTCTCCTCTGAGCC



Esquema 2.17. Localización de NODAL

Aminoácidos cifrados 2 (1): Q Q E D L A W A E L R L Q L S S P V D L P T E G S L A I E I
 20746837 AACAAAGGATCTGGCATGGGCTGAGCTCCGGCTGCAGCTGCCAGCCCTGTGGACCTCCCCACTGAGGGCTCACTTGCATTGAGATT
 Aminoácidos cifrados 2 (1): F H Q P K P D T E Q A S D S C L E R F Q M D L F T V T L S Q
 20746747 TCCACCAGCCAAAGCCGACACAGAGCAGGCTTCAGACAGCTGCTTAGAGCGGTTTCAGATGGACCTATTCTACTGCACTTTGTCCCAGG
 Aminoácidos cifrados 2 (1): V T F S L G S M V L E V T R P L S K W L K H P G A L E K Q M
 20746657 TCACCTTTCTGGGGCAGCATGGTTTTGGAGGTGACCAGGCCTCTCAAAGTGGCTGAAGCACCCCTGGGGCCCTGGAGAAGCAGATGT
 Aminoácidos cifrados 2 (1): S R V A G E C W P R P P T P P A T N V L L M L Y S N L S Q E
 20746567 CCAGGTAGCTGGAGAGTGTCTGGCCGCGGGCCCCACACCGCTGCCACCAATGTCTCTTATGCTCTACTCCAACCTCTCCGAGGAGC
 Aminoácidos cifrados 2 (1): Q R Q L G G S T L L W E A E S S W R A Q E G Q L S W E W G K
 20746477 AGAGGCAGCTGGTGGTCCACCTGTCTGTGGGAAGCCGAGAGCTCCTGGCGGGCCAGGAGGACAGCTGTCTGGGAGTGGGGCAAG
 Aminoácidos cifrados 2 (1): R H R R H H L P D R S Q L C R K V K F Q V D F N L I G W G S
 20746387 GGCACCGTCACATCACTGGCCAGACAGAAGTCAACTGTGTGGGAAGTCAAGTTCACAGTGGACTTCAACCTGATCGGATGGGGCTCT
 Aminoácidos cifrados 2 (1): W I I Y P K Q Y N A Y R C E G E C P N P V G E E F H P T N H
 20746297 GGATCATCTACCCCAAGCAGTACAAGCCATCGCTGTGAGGGCGAGTGTCTAATCTGTGGGGAGGAGTTTATCCGACCAACCATG
 Aminoácidos cifrados 2 (1): A Y I Q S L L K R Y Q P H R V P S T C C A P V K T K P L S M
 20746207 CATACATCCAGGTGGGATGCCAGGCGTGGGGGGAGGGAGGCAGTAAGCTGGCCTTGGGGGACAGGGCTCTAGCTTTGCTATTAATGA
 20746117 CTATGTCCTGTATTACAGTACTCAAGCACCTCCAATGTACCAGGATCTGTCTAGGTACCGCATGTAGAGATGACCCGAGTGTA
 20746027 CATCCTTATAGAGCCTGTATGGGCTATCGCTCACTGGGTAGCCTTGAACACATTGTTCCCTGGGACTTATCCTTGTCTTCAAAAA
 20745937 TTAGGGGTGGGGTAGACCAGAGGGTCTCAGCACTTCCCTAGCCCTGACATTCTAGGAAAGGAAGAACTTGGACTTTGGGGACAGGCA
 20745847 GCCTGCATTTGACTCCTATTAGCTGTGTACTGTTAGTGTCTTATTCTCTCAAGCTTCAGTTTTCCACCTGTAAGATGAGGAG

Exon 3

NT_008583.16: 20743226-20743999 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

tccttctttacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): S L L K R Y Q P H R V P S T C C A P V K T K P L S M L Y V D

20743999 AGTCTGCTGAAACGTTACCAGCCCCACCGAGTCCCTTCCACTTGTGTGCCCCAGTGAAGACCAAGCCGCTGAGCATGCTGTATGGAT

Aminoácidos cifrados 1 (1): N G R V L L D H H K D M I V E E C G C L

20743909 AATGGCAGAGTGTCTCTAGATCACCATAAAGACATGATCCTGGAAGAATGTGGTGCCTGTGATGACATCCTGGAGGGAGACTGGATTG

20743819 CCTGCACTCTGGAAGGCTGGAAACTCCTGGAAGCATGATAACCATCTAATCCAGTAAGGAGAAACAGAGGGGCAAAAGTTCCTCTGC

20743729 CCACAGAACTGAAGAGGAGGGGCTGCCACTCTGTAATGAAGGCTCAGTGGAGCTGGCCAAAGCACAGAGGCTGCTCAGGAAAG

20743639 GGAGGAAGAGCCTGTGACGGGGGCTGGCTGGATTTCTCTTTACTGAAAAGACAGTGGCCAAAGGAAACACAAGTGCATGAGTCTTTA

20743549 CTGGATTTTTAAAAACCTGTGAACCCCGAAACTGTATGTAAAGTTGAGACATATGTGCATGATTTTGGAGTGGGATGAAGTAC

20743459 CTATAGCTTTTCATGATTTCTCCAAAGTAGTCTGTGTGTGACCTGTCCCTCCCAAGATAAGGATCAGTGTATAGATTAAGGAGT

20743369 CCGTCAATCTCATTTGCCCTCAGGCTGGGTTGGGGGAGCCACAGCTTCTGGCTGGCCAGTGGCAATCTACTGGCCTTGTCCAGAGGCTC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctctgggccaagctg

20743279 ACTGGAGTGGTCTCTGCTAATGAGCTGTACAACAATAAGCCATTGTCTAGT

R. PITX2

SINONIMIA: PAIRED-LIKE HEMODOMAIN TRANSCRIPTION FACTOR 2. PITUITARY HOMEBOX 2. PTX2. RIEG1. RIEG. SOLURISINA. ARP1.

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 4q25-q26

R.1. FUNCIÓN

Contribuye a determinar asimetría izquierda derecha, se encuentra preferentemente del lado izquierdo del embrión.

R.2. CLONACIÓN

No disponible

R.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

Síndrome de Rieger

R.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

Existen variantes alélicas, sin embargo no presentan alteraciones cardiovasculares per-se, y estas se asocian a otras mutaciones.

R.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxxxiv}

Exon 1

NT_016354.18: 36106083-36106654 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tcctctcccaagc<<Secuencia de bases del flanco

```
36106554 TGGGAGTCCTGCTGCTCTGCTCCGTTGGCTCCTAAGTGCCTCCCGCCAGGTCCTCCCTTTCGCTCTCCCGGCTCCGCTCCCGACTC
36106564 TTCGGCCCGCTGCATCTGCTTCCCTCCCTCGCTCGTTTCGTCGCCCCCTGCTCGCTCCCCCGGCGCTCCGCGGGCGCTGTGCTCG
36106474 CTCTTGGATCGCCAGCCCGCAGCCGGGCTCGGCCGGCCCGCCGCGCCACTGTGAGTGGAGTTTGGTGGAACTCTGCTGAGGTCAC
36106384 GTCACTCCCCACACCGAGTAGAGCAGCAGGGAAAGAGAGAGGATGAGAGCAGGAGAGAGAGATTCGAGACCCAGCAGAAAGCT
36106294 GGAGCAGACAGAAAGAACTGCCAGTGCCTGCTAGATTTCGGAGCCCGAGTGCACCCGTGAGCTCTCGGAACTTGGACCTCAGG
36106204 AGCCCTGCAGTCTCTCAGGCCCGGCTTCCGGCGCTTCCGCTGCACCGGAGGCTCGGCTCGCTGGAATCGCCCGGGAAGCAGTGGG
```

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtaagtggagccat

36106114 ACGCGGAGACAGCAGCTCTCCCGGTAGCCG

Exon 2

NT_016354.18: 36102255-36102312 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

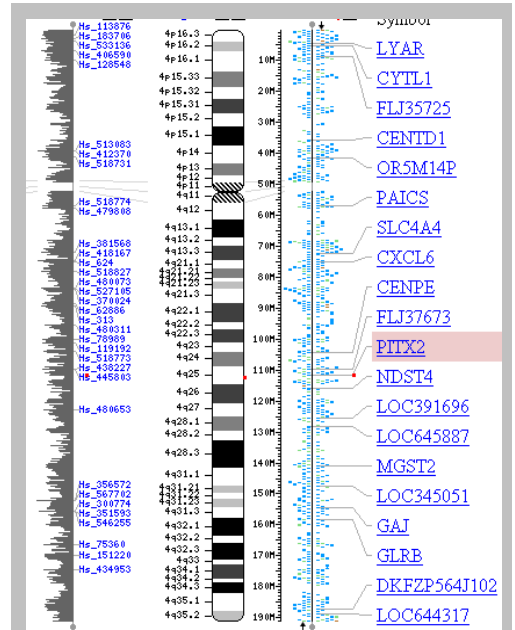
tcctctctgtttgcc<<Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagaaccoccttc

Aminoácidos cifrados 1 (2):

M E T N C R K L V S A C V Q L



Esquema 2.18. Localización de PITX2

36102312 AGATAACGGGGAA-TGGAGACCAACTGCCGCAAACTGGTGTGCGCGTGTGTGCAATTAG

Exon 3

NT_016354.18: 36101645-36101782 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

gcgcgctggccag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): G V Q P A A V E C L F S K D S E I K K V E F T D S P E S R K

36101782 GCGTGCAGCCGGCGGCTTGAATGTCTTCTCCAAAGACTCCGAAATCAAAAAGTTCAGATTACAGGACTCTCTGAGAGCGGAAAAG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagcgccggagg

Aminoácidos cifrados 2 (1): E A A S S K F F P R Q H P G A N

36101692 AGCGACGACGACCAAGTTCTCCCGCGGACGACTCTGGCGCAATG

Exon 4

NT_016354.18: 36091558-36092400 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ctctgttttaagat-<Secuencia de bases del flanco

36092400 GTTAGGCCAACAGGGAAGCGGAGCCGACAGTCTGGTCCGTCGCTCGCCTGGTGGCTGGAGCTGAGCTGCGGCAAGGCCCGGCTCCTG

36092310 TTCGACCCGCCAGGGGTTGCGTGTGCGCGTTGCGGAGGGTGCCTCAGAGGGGCCCGTCTGGCTGTCAGCGGGTCTGCGCGCCGACGG

36092220 GGATCTAATATCACTACCTCTCCCTGCTCACTCTTGACACTTCTCTGTCAGGGCTGCCCGTGGGGGGGGGGCGGCGAGAGCGCGTCTCG

36092130 CGTTAGCTTTTCTTATTTGAGGGGTTCTTGGGGGAGGGAGGAGAGAAGAGGGGCTTTGCCCACTCTGTTTCCCTTTGGAGCTTGG

36092040 AAGCCTGCTCCCTAAAGACGCTCTGAGTGGTCCCTTCTGCCACATCCCATGTCTTGGTGTGCCCGACTATTTCCCTCCCGACTTT

36091950 TTCCCTGAGCCTTCCGAGAGAGAGCGGCGAGCTTCCCTTGAGAACTCGCGGGGTTGGTCCCTGCTCTCCCGCAGCGGGGAAA

36091880 CTCGCGCTAGAGCGCACCCGAGCGGGAGCGGGCTACGGGGCTCGCGGGCAGTAGCCAAAGACTAGTAGAGCGTCCGCGCTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): M N C M K G P L H L E H R A A G T K L S A V S S S C

36091770 CCTCGTCCATGAAGTGCATGAAGGCCCTTCACTGGAGCAACGAGCAGCGGGGACCAAGTGTGGCCGCTCCTCATCTCTCTGTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): H H P Q P L A M A S V L A P G Q P R S L D S S K H R L E V H

36091680 ACCATCCAGCCGTTAGCCATGGCTTCCGTTCCGCTCCCGGTACGCCCGGTGCTGACTCTCCAAGCAGAGCTGGAGGTGCACA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagcgccggcc

Aminoácidos cifrados 1 (1): T I S D T S S P E A A

36091590 CCATCTCCGACACTCCAGCCCGGAGGCCGACG

Exon 5

NT_016354.18: 36090466-36090671 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

gttttcgtttcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (3): E K D K S Q Q G K N E D V G A E D P S K K K R Q R R O R T H

36090671 AGAAAGATAAAAGCCAGCAGGGGAAAGAAATGAGGACGTGGGGCCGAGGACCCGCTCTAAGAAAGAGCGGCAAAAGCCGACGGACTCACT

Aminoácidos cifrados 2 (3): F T S Q Q L Q E L E A T F Q R N R Y P D M S T R E E I A V W

36090581 TTACCAGCCAGCAGTCCAGGACTGGAGGCCACTTCCAGAGAAACCGCTACCCGGACACTGCCACACGGAAGAAATCGCTGTGTGGA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaggagccagcg

Aminoácidos cifrados 2 (3): T N L T E A R V R R

36090491 CCAACTTACGGAAGCCCGACTGCCG

Exon 6

NT_016354.18: 36086725-36088128 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

atcttggtgcag-<Secuencia de bases del flanco

36088128 GCGGTGCAGTGAAGCAGGCGAGGCTGTGTGAGTGCCTAGCTGTGTGTGCGGGGAAGCGGGGTTGGCCTCCGATGGAAGTTTTAGT

Aminoácidos cifrados 1 (3): V W F K N R R A K W R K R E

36088038 AATCTGCACTGTGGCATCTGTTTGTCCCTTGCCCCAACCGCCCAAGTTTGGTTCAGAAATCGTGGGCCAAATGGAGAAAGAGGGAG

Aminoácidos cifrados 1 (3): R N Q Q A E L C K N G F G P Q F N G L M Q P Y D D M Y P G Y

36087948 CGCAACCAGCAGCCGAGCTATGCAAGAATGGCTCGGGCCGCAAGTCAATGGGCTCATCGACCCCTACGACGACATGTACCCAGGCTAT

Aminoácidos cifrados 1 (3): S Y N N W A A K G L T S A S L S T K S F P F F N S M N V N P

36087858 TCCTACAACAAGTGGCCGCAAGGGCTTACCTCCCTATCCACCAAGACTTCCCTTCAACTCATGACGTCACCCCTC

Aminoácidos cifrados 1 (3): L S Q S M F S P P N S I S M S M S S M V P S A V T G V

36087768 CTGTATCAAGAGCATGTTTTCCCAACCACTCTATCTGTCATGAGCATGTGTCCAGATGGTCCCTCAGCAGCTGACGCTGACGCTG

Aminoácidos cifrados 1 (3): P G S S L N S L N L N L N L S S P S L N S A V P T P A C P Y

36087678 CCGGGCTCAGTCTCAACAGCCTGAATAACTTGAACAACCTGAGTAGCCCGCTGAATCCGCGGTGCCAGCCTGACGCTGCTCTTAC

Aminoácidos cifrados 1 (3): A P P T P P Y V Y R D T C N S S L A S L R L K A K Q H S S F

36087588 GCGCCGCGACTCCTCGTATGTTTTATAGGGACACGTGTAACCTCGAGCCTGGCCAGCCTGAGACTGAAAGCAAGCAGCACTCCAGCTTC

Aminoácidos cifrados 1 (3): G Y A S V Q N P A S N L S A C Q Y A V D R P V *

36087498 GGCTACGCCAGCGTGCAGAACCCGGCCTCCAACCTGAGTGTGCTTGCAGTATGCAAGTGACCGGCCGTGTGAGCCGACCCACAGCGCCG

36087408 GGATCTTAGGACCTTCCCGGATGGGGCACTCCGCCCTTGAAGACTGGGAATTTAGTCTAGAAAGTCTGGGCACTAAGAAAGGGAGAG

36087318 AAAGAGAACTATAGAGAAAAGAAACCACTGAATCAAGAGAGAGAGCTCCTTTGATTTCAAAGGGATGCTCCTGAGTCTGACATCTT

36087228 TCACATACAAGTATTTCAACAGTCAAGGACACATACACAACAATG-TTGACTGGATATGACATTTTAACTACTATAAGCTTGT

36087139 TATTTTTAAAGTTTACGATTTTAACTTTAAATGACTGAAAGGATGATATATACAGAAATGCAAATTTATTTTTATAAAGCAAGTTGT

36087049 TAGTAATATCAACAAGTGTTTTTAAAGGTTTAGGCTTTAAAATAAAGCATGTTATACAGAAAGGATAGGATTTTTCCGCTGGCAGCAAG

36086959 GGAGTGTATATACTAAATGCCACTGTATGTTTTCTAACTATTTATTTATTTATAAAAAATGTTGAAATACAGTTTTAGAAATGTTTC

36086869 TCTGTTGGATGCAATGATTTTCTGAAACTGCTATGTACAACCTACCCCTGTGTATAACATTTTCTGACAATATTTATTTTTACTTTTCAG

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->tgtgtggattct

36086779 CAAATAGAAACAAATGTGTTTTA-TTTCATGGGAGTAAATATACTGCATACAAA

S. PTPN11

**SINONIMIA: PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE 2C. PTP2C.
SHP2**

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS:12q24.1

S.1. FUNCIÓN

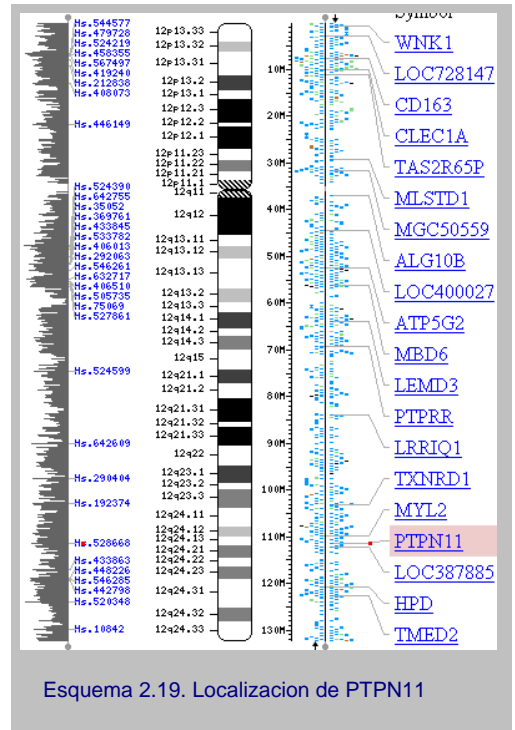
Las proteínas ricas en tirosina con función de fosfatasa son un grupo complejo de moléculas que tienen el papel de regular las respuestas de las células eucariotas a las señales extracelulares

S.2. CLONACIÓN

En 1995 se realiza el mapeo de este gen en el cromosoma 12.^{cxv}

S.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Leopard
- Síndrome Cardiofasciocutáneo
- Leucemia juvenil mielomonocítica



Esquema 2.19. Localización de PTPN11

S.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, ALA72SER]
- 0002 Síndrome de Noonan tipo I [PTPN11, ALA72GLY]
- 0003 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, ASN308ASP]
- 0004 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, ASN308SER]
- 0005 Síndrome de Leopard [PTPN11, TYR279CYS]
- 0006 Síndrome de Leopard [PTPN11, THR468MET]
- 0007 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, SER502THR]
- 0008 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, TYR63CYS]
- 0009 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, TYR62ASP]
- 0010 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, ASP61GLY]
- 0011 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, THR73ILE]
- 0012 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, PHE285SER]
- 0014 Leucemia Juvenil Mielomonocítica [PTPN11, GLU76LYS]
- 0015 Leucemia Juvenil Mielomonocítica [PTPN11, GLU76VAL]
- 0016 Leucemia Juvenil Mielomonocítica [PTPN11, GLU76GLY]

- p) 0017 Leucemia Juvenil Mielomonocítica [PTPN11, GLU76ALA]
- q) 0019 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, THR411MET]
- r) 0020 Síndrome de Leopard [PTPN11, ALA461THR]
- s) 0021 Síndrome de Leopard [PTPN11, GLY464ALA]
- t) 0022 Síndrome de Leopard [PTPN11, GLN510PRO]
- u) 0023 Síndrome de Noonan tipo 1 [PTPN11, GLN510ARG]

A.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{cxxxvi}

Exon 1

NT_009775.16: 3426045-3426438

Fase del intron precedente: 1

gcagctcacactgg<-Secuencia de bases del flanco

3426045 CGGCCGCGTTTCCAGGAGGAAGCAAGGATGCTTTGGACACTGTGCGTGGCGCTCCGCGGAGCCCCGCGCTGCCATTCCCGGCCGCTG
 3426135 CTCGGTCTCCGCTGACGGGAAGCAGGAAGTGGCGCGGGCGTCCGAGCGGTGACATCACGGGGGCGACGGCGCCGAAGGGCGGGGGCG
 3426225 GAGGAGAGCGAGCCGGGCCGGGGGACAGCTGCACAGTCTCCGGATCCCCAGGCGCTGGAGGGGGTCTGTGCGCGCCGCGCTGCCTCTG
 3426315 CCCCGCTCCGGTCCCAGCGGGCCCTCCCTCGGGCCAGCCGATGTGACCCAGCCAGCGGAGCGCTGACAGAAAGAGCGGGTCCGTCGCGG

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgaggagccccgag

Aminoácidos cifrados 3 (1): M T S R R

3426405 AGCCGGAGGGCGGGAGGAACATGACATCGCGGAG

Exon 2

NT_009775.16: 3453589-3453711

Fase del intron precedente: 2

gcttcttatttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): W F H P N I T G V E A E N L L L T R G V D G S F L A R P S K

3453589 ATGGTTTACCCAAATATCACTGGTGTGGAGGCGAGAAACCTACTGTTGACAAGAGGAGTGTATGGCAGTTTTTTGGCAAGGCTAGTAA

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaagtggatgaa

Aminoácidos cifrados 2 (1): S N P G D F T L S V R

3453679 AAGTAAACCTGGAGACTTACACTTTCCGTTAG

Exon 3

NT_009775.16: 3457631-3457825

Fase del intron precedente: 2

aatgactatttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): R N G A V T H I K I Q N T G D Y Y D L Y G G E K F A T L A E

3457631 AAGAAATGGAGCTGTACCCACATCAAGATTAGAACTGGTACTATGACCTGTATGGAGGGGAGAAATTTGCCACTTTGGCTGA

Aminoácidos cifrados 2 (1): L V Q Y Y M E H H G Q L K E K N G D V I E L K Y P L N C A D

3457721 GTTGTCCAGTATTACATGGAAACATCACGGGCAATTAAGAGAGAAATGGAGATGTGATTGAGCTTAATATCTCTGAACTGTGCAGA

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtcagtaaatctta

Aminoácidos cifrados 2 (1): P T S E R

3457811 TCCTACCTCTGAAAG

Exon 4

NT_009775.16: 3460508-3460700

Fase del intron precedente: 2

ttttaaaaacttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): W F H G H L S G K E A E K L L T E K G K H G S F L V R E S Q

3460508 GTGGTTTCATGGACATCTCTGGGAAAGAACAGAGAAATTTAACTGAAAAGGAAAACATGTAGTTTTCTGTACGAGAGAGCCA

Aminoácidos cifrados 2 (1): S H P G D F V L S V R T G D D K G E S N D G K S K V T H V M

3460598 GAGCCACCCTGGAGATTTTGTCTTCTGTGCGCACTGGTGTATGACAAAGGGGAGAGCAATGACGGCAAGTCTAAAGTACCCATGTTAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaatctccagtg

Aminoácidos cifrados 2 (1): I R C Q

3460688 GATTGCTGTACG

Exon 5

NT_009775.16: 3461877-3461993

Fase del intron precedente: 0

tgttatctgaaag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): E L K Y D V G G G E R F D S L T D L V E H Y K K N P M V E T

3461877 GAACTGAAATACGACGCTGGTGGAGAGAACGTTTGTATCTTTGACAGATCTTGTGAAACATTATAAAGAAGATCCTATGTTGGAAACA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagcagattgaa

Aminoácidos cifrados 3 (1): L G T V L Q L K Q

3461967 TTGGGTACAGTACTACAACCTCAAGCAG

Exon 6

NT_009775.16: 3463263-3463376

Fase del intron precedente: 0

gctgtactgatcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): P L N T T R I N A A E I E S R V R E L S K L A E T T D K V K

3463263 CCCTTAAACAGACTCGTATAAATGCTGCTGAAATAGAAAGCAGAGTTCGAGAACTAAGCAAATAGCTGAGACCACAGATAAAGTCAA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagtattaaaa

Aminoácidos cifrados 3 (1): Q G F W E E F E

3463353 CAAGGCTTTTGGGAAGAAATTTGAG

Exon 7

NT_009775.16: 3480257-3480353

Fase del intron precedente: 0

ttctctttcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): T L Q Q Q E C K L L Y S R K E G Q R Q E N K N K N R Y K N I

3480257 ACAC TACAACACAGGATGCAAACTTCTCTACAGCCGAAAAGAGGTTCAAAGCCAAGAAAAACAAAAAATAAGATATAAAAAATC

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagatcaatatt

Aminoácidos cifrados 3 (1): L P

3480347 CTGCCCT

Exon 8

NT_009775.16: 3484964-3485043

Fase del intron precedente: 1

ctctttctcttag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagcttgccttt

Aminoácidos cifrados 1 (1): F D H T R V V L H D G D P N E P V S D Y I N A N I M

3484964 TTGATCATACCAGGGTTGCTCTACACGATGGTGATCCCAATGAGCCTGTTTCAGATTACATCAATGCAAAATATCATCATG

Exon 9

NT_009775.16: 3485170-3485328

Fase del intron precedente: 0

ttctaaattcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): P E F E T K C N N S K P K K S Y I A T Q G C L Q N T V N D F

3485170 CCTGAATTGAAACCAAGTGAACAATTCAAAGCCCAAAAAGAGTTACATTGCCACACAAGGCTGCTGCAAAAACACGGTGAATGACTTT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaatcacagaac

Aminoácidos cifrados 3 (1): W R M V F Q E N S R V I V M T T K E V E R G K

3485260 TGGCGGATGGTGTCCAAGAAAACCTCCGAGTGATTGTGCATGACAACGAAAGAGTGGAGAGAGGAAAG

Exon 10

NT_009775.16: 3489387-3489518

Fase del intron precedente: 0

ctgatctcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): S K C V K Y W P D E Y A L K E Y G V M R V R N V K E S A A H

3489387 AGTAAATGTGTCAAATACTGGCCTGATGAGTATGCTCTAAAAGAAATATGGCGTCAATCGTGTAGGAACGTCAAAAGAAAGCGCCGCTCAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagatattgtcg

Aminoácidos cifrados 3 (1): D Y T L R E L K L S K V G Q

3489477 GACTATACGCTAAGAGAACTTAAACTTTCAAAGTTGGACAA

Exon 11

NT_009775.16: 3492304-3492360

Fase del intron precedente indeterminado

taaggctgggcaag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtcaggagtacaaga

3492304 TGGCTCATGCCTGTAATCCCTGCACCTTTGGGAGGCTGAAGTGGGTGGATTACTTGAG

Exon 12

NT_009775.16: 3493788-3494236

Fase del intron precedente: 0

ttgctctacttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): G N T E R T V W Q Y H F R T W P D H G V P S D P G G V L D F

3493788 GGGAAATACGGAGAGAAACGGTCTGGCAATACCACCTTTGGACCTGGCCGACACCGGCTGCCAGCCCTGGGGGGCTGTGGACTTC

Aminoácidos cifrados 3 (1): L E E V H H K Q E S I M D A G P V V H C S A G I G R T G T

3493788 CTGGAGAGGTGCACCATAAGCAGGAGAGCATCATGGATGCAGGGCCGGTGGTGGTCACTGCAGGTGACAGCTCTGCTGCCCTCTAG

3493968 GCCACAGCCTGTCCCTGTCTCCTAGCCGCCCAGGGCTTGCCTTTTACCTACCACCTCCTAGCTCTTAACTGTAGGAAGAATTTAATATCTG

3494058 TTTGAGGCATAGAGCAACTGCATTGAGGGACATTTTGATCCCAAGGCATATTTCTCTAGACCCCTACAGCACTGCCATTTGGCCATGGCCA

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ctctcagttcttc

3494148 TGGCAACATGCTCAGTTAAAACAGCAAAGACTAAGTCAGCATTATCTCTGAGTCCACCAGAAGTTGTGCATTAACAACCTTCATCCTGG

Exon 13

NT_009775.16: 3495756-3495823

Fase del intron precedente: 2

tcctctgcccag<-Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtggctcatctgtg

Aminoácidos cifrados 2 (1): A G I G R T G T F I V I D I L I I R E K

3495756 TGCTGGAATTGCCGGACAGGAGCTTCAATTGTGATTGATATTCTTATTGACATCATCAGAGAGAAAG

Exon 14

NT_009775.16: 3496337-3496488

Fase del intron precedente: 1

atgttctcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): G V D C D I D V P K T I Q M V R S Q R S G M V Q T E A Q Y R

3496337 GTGTTGACTGCGATATTGACGTTCCCAAACCATCCAGATGGTGCGGTCTCAGAGTCCAGGATGGTCCAGACAGAAGCAGTACCGAT

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaccagctgaggg

Aminoácidos cifrados 1 (1): F I Y M A V Q H Y I E T L Q R R I E E E Q

3496427 TTATCTATATGGCGTCCAGCATTATTGAAACACTACAGCGCAGGATTGAAGAAGAGCAG

Exon 15

NT_009775.16: 3501353-3504484

Fase del intron precedente indeterminado

3515654 ACAGAGTTTACTTTACATGAGATGGAATCAGGCAGAGAGGCTGGGATGATGGAGAAAAGCTCGAGGTGAAGTTTTAAAAAAAAGTTGTGGA
 D E F T L H E M E S G R E A G M M E K A R G E V L K K K L W
 3515744 AAGGAAAGTTCCAAAGAGGTGTTTTCTGAGGAAGTCAGAGCGCCAGGGCCAGAGCAGTCAGTAATGGTGAAATGAGGTTGTTTTGGAAAG
 K G K F Q R G G F *
 3515834 TCGGTGTGACAGACACATGGATGCCATCTACTTCTAGGTTGCTGGTGGGTATTAATATGCACAATATCCATAGCTCACTGAGGATTTT
 3515924 AAAATTTAAGCATAGGATTTTATATTTTGGGGTGAAAAGAAATATCTGGCACATTAGGTATTGGAGTTTAAAAAAAAGCCAAATTCAC
 3516014 AGTCTTAATAACTTTTTTAAAAA-AAACTAAAAGGCGCTTCATGTCCAGTGTGTGGGCCCTTCTGAAACTTATGGTTCATCTCTCCACTG
 3516103 AAACCAAGGTCTTTTCAAATGTGGCTAAATGGGGATGAGGAGACACGGGTAGGACTTTCTTGGTGTGTGTGCATTCTTTAAAGAGCCAAAG
 3516193 TTGCTTCGGGGAAACCCAGGAAATGGTCAAGATATTTTTAGAGGTATTTTTATGGGATTTTAAAGAACTAATAACATCTTGAGTT
 3516283 ATTTTTAATTCAGGGGATGTGGAAAGGTTGCAATTGTCAAAGTGTTTGTTGTAGCTTAGTATCCATAAGGGAAACTTAGACTATAGSAC
 3516373 ATAACACAAAGCCAGTGCAGCTTTTGTCTGTATGTGTGGGGATCAACTTTCACACATAGCAAGCACATGGCCTCCTGATGTC
 3516463 AGGATGCCCTTGTAGGATCTGTATTTGCCCTTAATTTTGTGAAATCTTTTTCTCTCTTCTCCTTGA AAAAGTTCCAAAATATAGTTTA
 3516553 TTGTATCTTTCACTACTAAAAATTTGTCTTTTTCACTATGGGCAGTTCACACAAGGCAAAAACATTTGAACAGTTGGTTTTAGTGTGT
 3516643 TGTATAACTTTGCTGTATATCAAACATAATTTGACAAGTTTTCATCCTAAGCCTCAAATCATGTAATTAATAATTGCTCTGTTTTATAT
 3516733 GACCTAATTGTGATTTTATTAATAAAAGCTAATGGGAAAAGGATCCCTGATTAAGCTGATGACTAGACCTACAATTAATTTCTCGC
 3516823 AGTATATGAAGTATTGTACCAGAGTATTAAGATATGTAATATTTATTGATAAACTATCCTTTAAAAGGAATACGTTTTAGGATGTC
 3516913 ATCATTGTGATGGAATCATGTAATGTTGATAATATGCTGTTTTATATACATTTAGTGTITCAAGAGATTCACTTAATTGCCTTTTTGC
 3517003 CCACGATATATGTAGTCTATTTGCAACTGTTCTTAAAAAAATGACATTAAGAAATAGTTTATAGAGAAAACATTAGTGGATGTTAA
 3517093 TTGTCTCCCCACTATATTTATGGGTGTAGCGCAACTGCTTTGCTAGTTGCAAGCTGATATCAGAGTAAAAGTGTATTTGTAATAA
 tipo de fase del intrón indeterminado
 Secuencia de bases del flanco->gcatttgcgtttgc
 3517183 GTATGGAACTAAAAATTAGGAATAAAACCATTTTCTTATATGATG

T. SHH
SINONIMIA: SONIC HEDGEHOG.
LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 7q36

T.1. FUNCIÓN

Sonic hedgehog es el equivalente en vertebrados del gen hedgehog de Drosophila, crítico en la determinación de la polaridad de los segmentos corporales. En el embrión de pollo, Sonic hedgehog parece ser clave para el control de la polaridad del primordio de los miembros pares, esto es, que los dedos se formen de acuerdo con un patrón anteroposterior determinado.

T.2. CLONACIÓN

En 1996 Bellioni desarrollo el modelo de clonado de SHH así como estableció su localización cromosómica.^{xxxxvii}

T.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

Holoprosencefalia

T.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

No cardiacas

T.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{xxxxviii}

Exon 1

NT_007741.13: 479379-479829 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

atagaagagaaga-<Secuencia de bases del flanco

479829 CGGAGCCAGCCAGCGAGGGAGAGAGCGGCGGAGCGGAGCGAGGAAGGAAACGGCAAGAGAGCGGCACACGCCGCCG

Aminoácidos cifrados 1 (1): M L L L A R C L L L

479739 CGCGCACTCGGCACGGACCGGACGGGACAGCTCGGAAGTCATGATGCGGCAATGCTGCTGCTGCGCAGATGCTGCTGCT

Aminoácidos cifrados 1 (1): V L V S S L L V C S G L A C G P G R G F G K R R H P K L T

479649 AGTCCTCGTCTCCTCGTCTGCTGATGCTCGGACTGGCGTGGCGGACCGGCGAGGGGTTCCGGAAGAGGAGGCCACCCCAAAAGCTGAC

Aminoácidos cifrados 1 (1): P L A Y K Q F I P N V A E K T L G A S G R Y E G K I S R N S

479559 CCCTTTAGCCTACAAGCAGTTTTATCCCAATGTGGCCGAGAAGACCCATAGCCGCCAGCGGAAAGGTATGAAGGGAAGATCCAGAAACTC

Aminoácidos cifrados 1 (1): E R F K E L T P N Y N P D I I F K D E E N T G A D R L M T Q

479469 CGAGCGATTTAAGGAACCTACCCCAATTAACAACCCGACATCATATTTAAGGATGAAGAAACACCGGAGCGGACAGGCTGATGACTCA

Exon 2

NT_007741.13: 476549-476620 menos secuencias no codificantes

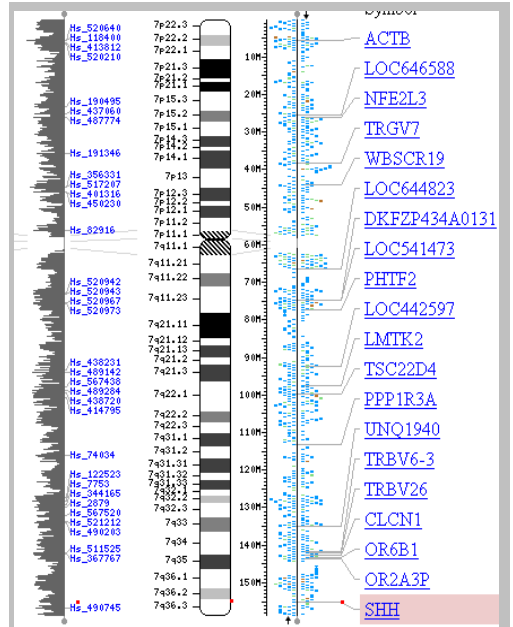
Fase del intron precedente indeterminado

cggatctgaagcct-<Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtatgggttggga

476620 GGAGTGGGGTCCCGAGCCGCTACACTAAATAGATTTAATGCGCTCTGGGGCCGCGAGAAAGACGCTCAG



Esquema 2.20. Localización de SHH

Exon 3

NT_007741.13: 474681-474926 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

gggccaaagaacacaa<-Secuencia de bases del flanco

474926 GAGCGAGGAAGGAAACAGGTTAAAGAAAAACAAGAAACACAATCAGACCACAGAAAAGCCAGGCAGAAAAGGGTTCCAGCGGGCAAAAAGA

474836 ATGTGGCTGCCAGATAAAGAATGTCTGCCCGCCCGGCTGTGCTCGAAGTGGCAACTCACCTAGCCGCTGCCACCCAGGCTCCCG

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtaataaatgcaag

474746 CCCACCCGCGACGCCCGCCAGCGGCTTCTCGCCTCCCTCTGCCTCGATAGGGTTAGGGCCTGAG

Exon 4

NT_007741.13: 474138-474395 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

ttattgctcttag<-Secuencia de bases del flanco

474395 GCCTCGCTAGGAGCATCGGCTGTTTCAGGACCTGGAGAAAGGCCCCAGCTCACCTGAGAGGACGTGCTCCTCCAGCTCCTCCGCAA

474305 ATGCTGTCCCTCTTCCCAAGCCAGGGCCCGGCTCTTCGGTGTGTCTGGCCATTCAACCCCGCTCTCCCACTCTCCGATGGCCCT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtgggggtccccctg

474215 CGCGCCTTAGACTGGCGAGGCAGGCTGATGGAGGGGCCGGAGGGGTGGCCGTTGCCAGGCTAACGTGCTCCGTCG

Exon 5

Fase del intron precedente: 0

ccctgtcttcagcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): R C K D K L N A L A I S V M N Q W P G V K L R V T E G W D E

474113 ACGTGTAAAGACAAGTTGAACGCTTTGGCCATCTCGGTGATGAACCAAGTGGCCAGGAGTGAACATGCGGGTGACCGAGGGCTGGGACGAA

Aminoácidos cifrados 1 (1): D G H H S E E S L H Y E G R A V D I T T S D R D R S K Y G M

474023 GATGGCCACCACTCAGAGGAGTCTCTGCATCAGAGGGCCGCGCAGTGACATCACCACTGTGACCCGACCGCAGCAAGTACGCATG

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagctgcccctg

Aminoácidos cifrados 1 (1): L A R L A V E A G F D W V Y Y E S K A H I H C S V K A

473933 CTGGCCCGCTGGCGGTGAGGCCGGCTTCGACTGGGTGACTACGAGTCCAAGGCACATATCCACTGTCTCGGTGAAAGCAG

Exon 6

NT_007741.13: 470420-471282 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ttctctaccgccag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): E N S V A A K S G G C F P G S A T V H L E Q G G T K L V K D

471282 AGAACTCGGTGGCGGCCAAATCGGGAGGCTGCTTCCCGGGCTCGGCCACGGTGCACCTGGAGCAGGGCGGCCACCAAGCTGGTGAAGGACC

Aminoácidos cifrados 2 (1): L S P G D R V L A A D D Q G R L L Y S D F L T F L D R D D G

471192 TGAGCCCGGGGACCGCTGCTGCGCGGACGACACAGGGCCGGCTGCTCTACAGGACTTCTCCTCCTTTCCTGGACCCGACGACGAGCGGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): A K K V F Y V I E T R E P R E R L L L T A H L L F V A P H

471102 CCAAGAAAGTCTTCTACTGTATCGAGACGCGGGAGCCCGCGAGCCCTGCTCACCGCCGCGACGCTCTTTGTGGCGCCGCACA

Aminoácidos cifrados 2 (1): N D S A T G E P E A S S G S G P P S G G A L G P R A L F A S

471012 ACGACTCGGCACCGGGAGCCGAGGCGTCTCGGGCTCGGGCCGCTTCCGGGGGCGCACTGGGCGCTGTTCCGACGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): R V R P G Q R V Y V V A E R D G D R R L L P A A V H S V T L

470922 GCGTGGCCCGGGCCAGCGGTTACTGTTGGCCGAGCGTGACGGGGACCCGCGGCTCTGCCCGCCTGTGCACTGACCCCTAA

Aminoácidos cifrados 2 (1): S E E A G A Y A P L T A Q G T I L I N R V L A S C Y A V I

470832 GCGAGGAGCCCGGGCCCTACGGCCGCTACGGCCAGGGCACATTCTCATCAACCGGGTCTGGCCCTGTGCTACGGGTCATCG

Aminoácidos cifrados 2 (1): E E H S W A H R A F A P F R L A H A L L A A L A P A R T D R

470742 AGGACACAGCTGGGCGCACCGGGCTTCGCGCCCTTCGCGCTGGCGCACGCGCTCTGGCTGCACTGGCGCCCGCGCGCACGGACCGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): G G D S G G G D R G G G G R V A L T A P G A A D A P G A G

470652 GCGGGGACAGCGCGCGGGGACCGCGGGGGCGGCGCGGAGATGCCCTAACCCGCTCCAGGCTGCCAGCCTCCGGGTGCGGGGG

Aminoácidos cifrados 2 (1): A T A G I H W Y S Q L L Y Q I G T W L L D S E A L H P L G M

470562 CCACCGGGGATCCACTGGTACTCGCAGCTGCTACCAAATAGGCACCTGGCTCTGGAGCAGGAGCCCTGCACCCGCTGGGCATGG

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ggcgggggcagcaac

Aminoácidos cifrados 2 (1): A V K S S *

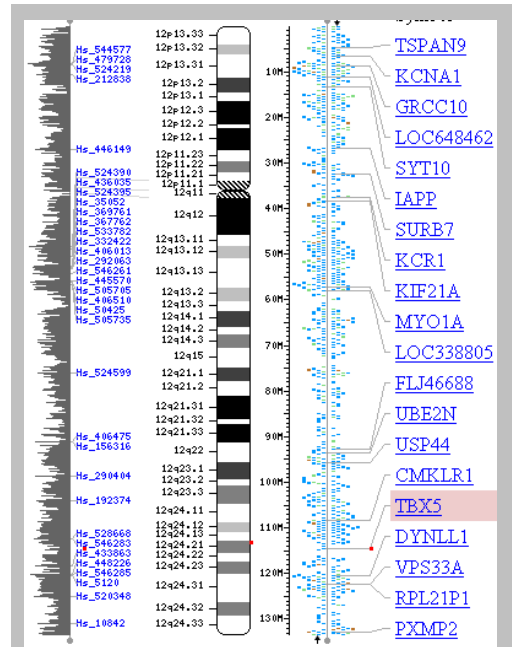
470472 CGGTCAAGTCCAGCTGAAGCCGGGGGCCGGGGAGGGCGCGGGAGGGGGCC

U.TBX5
SINONIMIA: T-BOX 5
LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 12Q24

U.1. FUNCIÓN

Las proteínas de la caja T tienen un tamaño de 50 a 78 KDa, y se unen a la caja T, una región del ADN cuya secuencia consenso es TCACACCT. Esta secuencia se puede repetir, de hecho las repeticiones con dos o más secuencias consenso repetidas son las que tienen mayor afinidad por la proteína. Así mismo las diversas repeticiones hacen a una secuencia T-box reconocible por una proteína T-box. Las proteínas T-box tienen una función tanto represora como activadora. En todos los casos que se han estudiado se ha encontrado que la actividad reguladora se encuentra en el extremo carboxilo terminal de la proteína. Solo en el caso de Brachury y en su ortólogo en el pez cebrá, se ha mapeado la regulación transcripcional.

Los genes T-box tienen dos características que los hacen muy interesantes para estudiar los diferentes tipos celulares, sobre todo durante el desarrollo, y son necesarios para el correcto desarrollo de los tejidos. En los pocos casos en los que se ha estudiado la localización intracelular de las proteínas T-box, se han encontrado exclusivamente en el núcleo. Ese dato, junto con su actividad activadora/represora del DNA, indica que las proteínas T-box podrían ser importantes para la regulación del desarrollo. El hecho de que los alelos mutantes den un fenotipo mutante en heterocigosis (esto es, muestran haploinsuficiencia), indica que los niveles de proteína T-box son importantes para determinar su función. Adicionalmente, estudios de mutagénesis han demostrado que los genes T-box solo tienen efecto en la célula que los expresa. Los genes T-box también intervienen en el desarrollo tardío de tejidos específicos, por ejemplo, Tbx2, Tbx3, Tbx4 y Tbx5 en el desarrollo de las extremidades. Tbx2 y Tbx3 se expresan en los extremos anterior y posterior de las yemas de los miembros anteriores y posteriores. La expresión posterior de Tbx3 es crucial para el desarrollo de otros elementos distales de las extremidades, como se observa en los pacientes a los que les falta Tbx3, que padecen el síndrome ulnar-mamario y no tienen el hueso ulna ni dedos. A diferencia de la expresión simultánea de Tbx2 y Tbx3, sus homólogos semejantes, Tbx4 y Tbx5, se expresan exclusivamente en las yemas posteriores y anteriores de las extremidades, respectivamente. A pesar de que se desconocen las señales que dirigen la expresión diferencial de estos genes en los miembros anteriores y posteriores, parece que por lo menos intervendría la interpretación de las señales de los genes Hox, el llamado "código Hox" que se expresan en el mesodermo que eventualmente da lugar a las células mesenquimáticas que migrarán a las yemas de las extremidades. Experimentos en los que se expresa Tbx4 inapropiadamente mediante retrovirus en la extremidad anterior de embriones de pollo, o Tbx5 en la extremidad posterior, son capaces de transformar el



Esquema 2.21. Localización de TBX5

tejido al tipo de miembro posterior y anterior, respectivamente. La transformación comprende tanto derivados esqueléticos del mesodermo, como el ectodermo que los recubre, y se desarrollan en grados que dependen de que gen se esté expresando. Tbx4 y Tbx5, entonces, actúan como genes selectores en la yema de la extremidad, definiendo que tipo de extremidad se debe desarrollar. Finalmente, las mutaciones en TBX5 humano afectan al crecimiento de las extremidades anteriores y al desarrollo del corazón. Curiosamente, las mutaciones sin sentido en TBX5 producen anomalías primarias en las extremidades, mientras que otras anomalías del síndrome de Holt-Oram como el desarrollo aberrante del corazón, se producen predominantemente como resultado de mutaciones de cambio de sentido que altera un residuo que contacta con el surco mayor del DNA. Esto sugiere que genes diana específicos de tejido son afectados por mutaciones en distintos residuos del gen T-box que codifica TBX5. Se han relacionado otras mutaciones en proteínas T-box con el síndrome de DiGeorge, una enfermedad compleja que incluye anomalías en las arterias coronarias. También se ha descrito que Tbx2 está amplificado en determinados tipos de cáncer de mama.

U.2. CLONACIÓN

Yi en el 2000 determinó la secuencia de cDNA.^{cxxxix}

U.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

Síndrome de Holt Oram

U.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, 1491C-T]
- 0002 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, GLU69TER]
- 0003 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, ARG237GLN]
- 0004 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, GLY80ARG]
- 0005 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, ARG237TRP]
- 0006 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, 1-BP DEL, 416C]
- 0007 Síndrome de Holt-Oram [TBX5, GLN49LYS]

U.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{exl}

Exon 1

NW_925395.1: 62096834-62097462 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

taataataagatcc<-Secuencia de bases del flanco

62097462 CATGCCTTATGCAAGAGACCTCAGTCCCCGGGAACAACCTCGATTTCCCTCCAATAGAGGCTGAGGTGGACTCCCACCTCCCTTCGTGAA
 62097372 GAGTTCCTCCTCCTCCCTTCTAAGAAAGTCGATCTTGGCTCTATTTGTCTTATGTTCCATCACCTCATTCCCTCCGGAGAAAGCCG
 62097282 GGTGGTTTATGTCTTTATTTATTTCCCGGGCCAAAGACGTCCGGAACTGTGGCTGCCGACAGCCGGCAGTATAGGGCAAGACGGAGAG
 62097192 AAATTTACCTCCCGCGCTGCCCTCCAGCCAAACGTGACAGCGCGGGCCGGTTGCGTACTCGTACGCTCCAAGTCTCAATAGTTG
 62097102 AGCGGCTGGTGAATGATCGCTATCGCCTGGTTCCTTTATTTTACTGGGGTATGCGTGGTAATAAACAGTAATATTTAATTTGTCGG
 62097012 AGACCACAACCAACCTTGAGCTGGGAGGTACGTGCTCTTCTTACAGACGTTGGAAGAACCTGGCTCAAGAGGTTCTTTTGGTGG

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtgagttcacctg

62096922 TCCTTTTCAAAGTCTTCCACCTGAGCCCTGCTCTCCAGCGAGGCGCACTCTGGCTTTTGGCTCCAAGAAGAGGTTGGATAGTTGGAG

Exon 2

NW_925395.1: 62094648-62095104 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente indeterminado

tgagttggctgtat<-Secuencia de bases del flanco

62095104 TTCAGAGAGAGAGAGAGAGGAGAGAGAGTGAAGAGACTGACTCTTACCTCGAAATCCGGAACTTTAATCCTGAAAGCTGCGCTCAGAA

62095014 AGGACTTCGACCATTCACTGGGGTCCAACCTTCCCTCCCTGGGGGTGTAAGAGGAGAGCGGGCCACTGAGATTATATGTTGCCGGTGC
 62094924 TCTTGGAGGCTATTTTGTCTTTGGCGCTTGCCAACTGGGAAGTATTTAGGGAGAGCAAGCGCACAGCAGAGGAGGTGTGTGGAG
 62094834 GTGGGCAGTCGCGCGGAGGCTCCAGCGTAGTGCGCCCTAGTAGGCAGCAGTAGCCGCTATTCTGGGTAAGCAGTAAACCCGCATAA
 62094744 ACCCGGAGCCACCATGCCTGCTCCCCCGCTCACCGCCGCTTCCCTGTAGGAGCAGCAGAGGATGTGGTGAATGCACCCGGCTTACC

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gtaacctccggca

62094654 GAACGAG

Exon 3

NW_925395.1: 62092772-62092956 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: indeterminado

gtctctgctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (3): M A D A D E G F G L A H T P L E P

62092956 AGCAGAACCTTGGCGGGACAGGGCCCTGGGCGACCATGGCCGACGACAGCGAGGGCTTTGGCCCTGGCGCACACGCCTCTGGAGCCTG

Aminoácidos cifrados 3 (3): D A K D L P C D S K P E S A L G A P S K S P S S P Q A A F

62092866 ACGCCAAAGACCTGCCCTGCGATTGCAAAACCCGAGAGCGCGCTGGGGCCCCAGCAAGTCCCC--GTCTGCCCCGAGCGCCGCTCA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaaggagacctcgc

Aminoácidos cifrados 3 (3): T Q Q

62092779 CCCAGCAG

Exon 4

NW_925395.1: 62090846-62090940 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

ttctcctctgcaag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (4): G M E G I K V F L H E R E L W L K F H E V G T E M I I T K A

62090940 GGCCATGGAGGGAATCAAAAGTGTTCCTCATGAAAGAGAAGCTGGCTAAAATCCACGAAGTGGGCACGGAAATGATCATAACCAAGGCT

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgagtaggtttgtt

Aminoácidos cifrados 3 (4): G R

62090850 GGAAG

Exon 5

NW_925395.1: 62088533-62088652 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

gtccctctcttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (4): R M F P S Y K V K V T G L N P K T K Y I L L M D I V P A D D

62088652 GCGGATGTTCCAGTTACAAAGTGAAGGTGACGGGCCCTTAATCCAAAACGAAGTACATTTCTCTCATGGACATTGTACCTGCCGACGA

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaggcactgggggtg

Aminoácidos cifrados 2 (4): H R Y K F A D N K W

62088562 TCACAGATACAAATTCGCAGATAATAAATG

Exon 6

NW_925395.1: 62087593-62087740 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

ctctcctctcctag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (4): S V T G K A E P A M P G R L Y V H P D S P A T G A H W M R Q

62087740 GTCTGTGACGGCAAAGCTGAGCCGCCATGCTGGCCGCTGTACGTGACCCAGACTCCCCGCCACCGGGGGCGCATGGATGAGGCA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtagcctggcc

Aminoácidos cifrados 2 (4): L V S F Q K L K L T N N H L D P F G H

62087650 GCTCGTCTCCTCCAGAACTCAAGCTCACCAACAACACCTGGACCCATTGGGCAT

Exon 7

NW_925395.1: 62083761-62083913 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

cittatttttttag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (4): I I L N S M H K Y Q P R L H I V K A D E N N G F G S K N T A

62083913 ATTATTCTAAATCCATGCACAATAACACGCCTAGATTACACATCGTGAAGCGGATGAAAATAATGATTTGGCTCAAAAAATACAGCG

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtaagcctgaagccc

Aminoácidos cifrados 3 (4): F C T H V F P E T A F I A V T S Y Q N H K

62083823 TTCTGCACCTCAGTCTTTCTTGAGACTGCGTTTATAGCAGTGACTTCTACCAGAACCAAG

Exon 8

NW_925395.1: 62074499-62074590 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 0

toctcttctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (4): I T Q L K I E N N P F A K G F R G S D D M E L H R M S R M Q

62074590 ATCAGCAATTAAGATTGAGAATAATCCCTTGCCAAAGGATTTCCGGGCGAGTGATGACATGGAGCTGCACAGAATGTCAAGAATGCAA

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtagaaagtgatt

Aminoácidos cifrados 3 (4): S

62074500 AG

Exon 9

NW_925395.1: 62055093-62055387 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 2

ttcttctctcag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (4): K E Y P V V P R S T V R Q K V A S N H S P F S S E R A L S

62055387 TAAAGAATATCCCGTGGTCCCAGGAGCACCGTGAGGCAAAAAGTGGCCTCCAACACAGCTCTTCAGCAGCGAGTCTCGAGCTCTCTC

Aminoácidos cifrados 2 (4): T S N L G S Q Y Q C E N G V S G P S Q D L L P P N P Y P

62055297 CACCTCATCAATTGGGGTCCCAATACCAGTGTGAGAATGGTGTTCGGGCCCTCCAGGACTCCTGCCTCCACCCAACCCATACCC

Aminoácidos cifrados 2 (4): L P Q E H S Q I Y H C T K R K E E E C S T I D H P Y K K P Y

62055207 ACTGCCCGAGGACATAGCCAAATTTACCATTGTACCAAGAGGAAAGGTGAGTGTGATCACCCCTGGTCAATTTGCTTTCTTTTACCT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->gggggtgaggatt

Aminoácidos cifrados 2 (1): F L S L G W G *

62055117 TTTCTTTCTTGGTTGGGGGTGA

Exon 10

NW_925395.1: 62042932-62045107 menos secuencias no codificantes

Fase del intron precedente: 1

ctcctgtcttcacag<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (3): E E E C S T T D H P Y K K P Y M E T S P S E E D S F Y R S S
62045107 AGGAAGAATGTTCCACCACAGACCATCCCTATAAGAAGCCCTACATGGAGACATCACCCAGTGAAGAAGATTCCTTCTACCGCTCTAGCT
Aminoácidos cifrados 1 (3): Y P Q Q Q G L G A S Y R T E S A Q R Q A C M Y A S S A P P S
62045017 ATCCACAGCAGCAGGGCCTGGGTGCCTCCTACAGGACAGAGTCGGCAGCAGCGGCAAGCTGTCATGTATGCCAGCTCTGCGCCCCCAGCG
Aminoácidos cifrados 1 (3): E P V P S L E D I S C N T W P S M P S Y S S C T V T T V Q P
62044927 AGCCTGTGCCAGCCTAGAGGACATCAGCTGCAACACGCTGGCCAAGCATGCCTTCTCAGCAGCTGCACCGTACCACCGTGCAGCCCA
Aminoácidos cifrados 1 (3): M D R L P Y Q H F S A H F T S G P L V P R L A G M A N H G S
62044837 TGGACAGCTACCCTACCAGCACTTCTCCGCTCACTTCACCTCGGGGCCCTGGTCCCTCGGCTGGCTGGCATGGCCAAACCATGGCTCCC
Aminoácidos cifrados 1 (3): P Q L G E G M F D H Q T S V A H Q P V V R Q C G P Q T G L
62044747 CACAGCTGGGAGAGGAATGTT-CCAGCACAGACCT-CCGTGGCCACCAGCCTGTGGTCAGGCAAGTGT-GGGCCTCAGACTGGCCTGC
Aminoácidos cifrados 1 (3): Q S P G T L Q P P E F L Y S H G V P R T L S P H Q Y H S V H
62044660 AGTCCCTGGCACCCCTCAGCCCTCAGTTCCTCTACTCTCATGGCGTGCCAAGGACTCTATCCCCTCATCAGTACCCTCTGTGCAGC
Aminoácidos cifrados 1 (3): G V G M V P E W S D N S *
62044570 GAGTTGGCATGGTGCCAGAGTGGAGCGACAATAGTCAAAGTGAGGCGTCTTCAACAACAGACATTTCTAGAGAAAAGAGAGAGAGAGAGG
62044480 AGAAAGAGAGAGAAAGAGAGAGACAGTACGCCAAGGAAACCCACGACAAAGATTTTCATTTCACCCAAATGTTTCACATCTGCATCAAGG
62044390 TCGCTGGATGCTGATCTAATCAGTAGCTTGAACACACAATTTTAAAAATGTACTTTCTGTTTTGTCTCAAAACTTAAAAAACAACA
62044300 CAAAAGATGAGTCCACCCCCACTACCACCACCCATCAACACGACCACATCAGCTACTCCCCAGATCTCTCCCCCATTCCTCT
62044120 TTTGGGCTCAGAAAGTCTTGCCTCATGAGTGTITTTCCCTAGTGCAGTGGAGTCTGCCCTGCTTTGGTGAATGTTGACATTG
62044030 TTATAATAAATGATAATATATTTTTCTTCAATTTCTTAATGGGACCCAGTCCCTATTGGGGGGAGGCTGAGGCAAGTATAT
62043940 TTCAAAATATGACTTGGCGGATCCCTTCAAGTAAACCATCCCTGAAACCTAAATACGCTTTCCCTTGACTAAGAAAAGCACCTACC
62043850 TCTGCCATGTGATTTTTGAAAAGCCTGTATGTCGCCATTTGCTTTGGTTTTGCTCGCTTCTCCAATATCAGTGCTCAGTTTTG
62043760 CCTCTACTTACCCTGGAGTCAAGGATAACACTGACGCTCCCTGGCATCCTATCTTATTACGCCCTACCATCTGGCAGCTGTCTTTCC
62043670 AGCTGTCTGCTCGCTAAAACGTGGCCTATAGCTCCCTTCCGGAAGCTGTGTTTTGAAAAACTTAAAAAGCCCGCTTACATGATAGGCAG
62043580 GACTGTGATAACAGTGAAGCTCTGTGTGGACAAGAGTTGGGACAAAAGCCAAAATAAATATTCTTCTGATTAAAAAATTTTTTT
62043490 GAAAAAACAAGGCCACCCCAACCTTCCAACCTCCATCACCACAAACCCAAACTGGATGTCAGGCAAAATGCACAATCTCTACAGAAG
62043400 AGGCAAGACACAGTCAACCAATGATATCTCGCCAAAGAAACCCAGCCCAACCAATGCCGACACAAAACCTGTGTTACTGAAAAGCCGAAAA
62043310 CAGTATTAATAAAGTGTGAAGTAAAGTGTATGGTAGGGTCTTCTCAGATGTAATATTTTACTGGTACTATTTATTTATAAATAGGAAT
62043220 TCTAATTAAGTAATAACATGAAATGAAACCCAGCATAGGAGCTGGCCAAAGAGCTTTAATTTTATTGATACTCAAAAACCAAGTTTGTGTT
62043131 TTTTTTTTTTTTTTTTTTCTCTTTTCGAATGTGCTTTGCTTTTTTGATTAAGAAAGAA-TTTTTTTTCTTTTTTATAAACAGA
62043041 CCCTAATAAAGAAACAGGTAAGATGTGAGGCTGAGTGTGTTTAAAGTACGTGAGAGAGTGTGAGTGTGTTTGAAGTGAAGTGCCTTAT
GCGATTATGTCTTTACGTTGCTAAGGGGGAGGGTGAGGATTAAGTACTCGTCCCTATATTTGTGTGCCAATTAATGCCTAATAAAT

V.TFAP2B

SINONIMIA: TRANSCRIPCIÓN FACTOR AP2

LOCALIZACIÓN DEL LOCUS: 6p12

V.1. FUNCIÓN

Juega un papel importante en la diferenciación celular inducida por el ácido retinóico en las células del neuro-ectodermo

V.2. CLONACIÓN

No disponible

V.3. PATOLOGÍAS QUE RESULTAN DE MUTACIONES EN ESTE GEN

Síndrome de Char

V.4. VARIANTES ALELICAS REPRESENTATIVAS

- 0001 Síndrome de Char [TFAP2B, ALA264ASP]
- 0002 Síndrome de Char [TFAP2B, ARG289CYS]
- 0003 Síndrome de Char [TFAP2B, ARG225CYS]
- 0004 Síndrome de Char [TFAP2B, ARG225SER]
- 0005 Síndrome de Char [TFAP2B, ARG274GLN]
- 0006 Síndrome de Char [TFAP2B, PRO62ARG]

V.5. SECUENCIACIÓN DEL GEN^{ex1}

Exon 1

NT_007592.14: 41644814-41644916

Fase del intrón precedente indeterminado

ggagtcctgagaagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1):

41644814 CAGACATCTGCTCCTCACATGAATGCACCTCACCTCTAGAGACCAGCGTCCATCATGCTCTGGAAGCTGTGGAGAATGCAAGTACGA

tipo de fase del intrón: 0

Secuencia de bases del flanco->gtgagtcgacacccc

Aminoácidos cifrados 2 (1): D I Y E

41644904 AGATATCTATGAG

Exon 2

NT_007592.14: 41649351-41649809

Fase del intrón precedente: 0

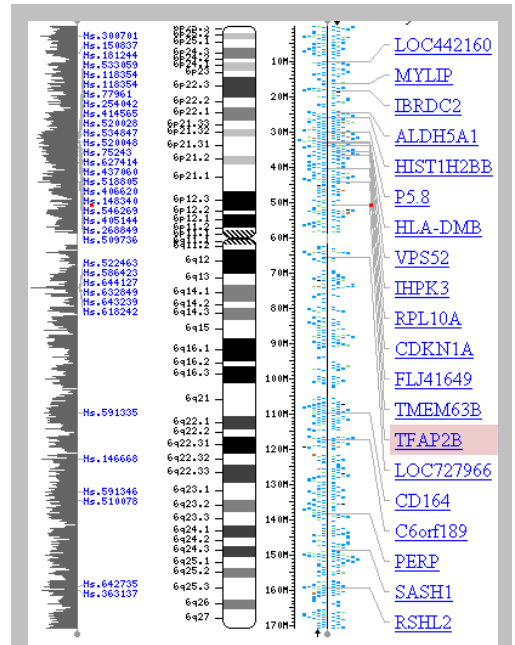
tctctcgtccagc<-Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 2 (1): D R H D G V P S H S S R L S Q L G S V S Q G P Y S S A P P L

41649351 GACCGGCACGATGGTGTCCCGAGCCACAGCTCGCGGCTCTCCAGCTGGGCTCGGGTCCCAAGGACCTACTCGAGGCCCCCGCCGTG

Aminoácidos cifrados 2 (1): S H T P S S D F Q P P Y F P P P Y Q P L P Y H Q S Q D P Y S

41649441 TCCACACCCCGTCTGGACTTCCAGCCGCCCTACTTCCACCCCTACAGCCGCTCCCTACCACAGACCCAGGCCCTACTCC



Esquema 2.22. Localización de TFAP2B

Aminoácidos cifrados 2 (1): H V N D P Y S L N P L H Q P Q Q H P W G Q R Q R Q E V G S E
41649531 CACGTCAACGACCCCTACTCCCTGAACCCACTGCACAGCCCGCAACATCCCTGGGGCAACGGCAGCGGCAAGAAGTGGTTCCGAA
Aminoácidos cifrados 2 (1): A G S L L P Q P R A A L P Q L S G L D P R R D Y H S V R R P
41649621 GCCGGCTCTCCTGCCACGCCTGGGCGCCTTGCCACAGCTCTCGGGCTTACCCCGGGAGGACTACCCTCGTCCCGCGGCC
Aminoácidos cifrados 2 (1): D V L L H S A H H G L D A G M G D S L S L H G L G H P G M E
41649711 GACGTGCTGCTGATTGGCGCACCGGCCCTGACAGCGGGCATGGGTGACAGCCTCTCGCTGCACGGCCTCGGCCATCCCGGAATGGAA
tipo de fase del intrón: 0
Secuencia de bases del flanco->gtaaccacaacaaca
Aminoácidos cifrados 2 (1): D V Q
41649801 GACGTCCAG

Exon 3

NT_007592.14: 41654563-41654623

Fase del intron precedente: 0

ttttatattcacag-<Secuencia de bases del flanco

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtatggataattccc

Aminoácidos cifrados 2 (1): S V E D A N N S G M N L L D Q S V I K K

41654563 TCAGTTGAAGATGCCAATAACAGCGGCATGAATCTATTGGACCAGCTCTGATTAATAAAAA

Exon 4

NT_007592.14: 41662005-41662224

Fase del intron precedente: 1

tttctctttctag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): V P V P P K S V T S L M M N K D G F L G G M S V N T G E V F

41662005 TTCCAGTTCCTCCCAATCGGTGACTTCTCTAATGATGAATAAAGACGGCTTCTGGGAGGACATGTCTGTCAACACCGCGGAGGTGTTTT

Aminoácidos cifrados 3 (1): C S V P G R L S L L S T S K Y K V T V G E V Q R R L S P P

41662095 GCTCCGTCACAGGCCGTTTGTCTGCTCAGTTCAGTTCGAAGTCAAAAGTAACTGTGGGAGAAGTTGAGAGCGGCTGTGCCCCCTGT

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtaaccaccacaaga

Aminoácidos cifrados 3 (1): E C L N A S L L G V L R R

41662185 AATGCCTCAATGCATCTCTCTCGGGGAGTCTCAGAAG

Exon 5

NT_007592.14: 41663919-41664037

Fase del intron precedente: 2

ttcttgcaatttcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): A K S K N G G R S L R E R L E K I G L N L P A G R R K A A N

41663919 AGCCAAATCGAAAAATGGGGGAGATCTTTCGAGAAAGGCTAGAAAAATCGTTTGAATTTACCCGCGGGCAGGCCAAAGCAGCAA

tipo de fase del intrón: 1

Secuencia de bases del flanco->gtaagcaagacgtgt

Aminoácidos cifrados 1 (1): V T L L T S L V E

41664009 TGTCACGTTACTCACCTCCTCGTGGGAAG

Exon 6

NT_007592.14: 41666100-41666241

Fase del intron precedente: 1

tgctgtctttttcag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 3 (1): G E A V H L A R D F G Y I C E T E F P A K A V S E Y L N R Q

41666100 GAGAAGCTGTTCACTTAGCTAGGATTTTGGGTACATTTGCGAAACGGAGTTCCCGCCAAAGCCGTCTCTGAGTATTTGAACCGGCAGC

tipo de fase del intrón: 2

Secuencia de bases del flanco->gtgagttattagac

Aminoácidos cifrados 3 (1): H T D P S D L H S R K N M L L A T K

41666190 ACACAGACCCGAGTGACCTGCACCTCCGAAAGAATATGCTGTTGGCCACCAA

Exon 7

NT_007592.14: 41669036-41669906

Fase del intron precedente: 2

cccaccctttgag-<Secuencia de bases del flanco

Aminoácidos cifrados 1 (1): Q L C K E F T D L L A Q D R T P I G N S R P S P I L E P G I

41669036 GCAACTTTGTAAGAATTTACGATGTACTGGCGCAGGACCGGACCCGATAGGGAACAGCGCACCCAGCCCATCTGTGAGCCGGGGAT

Aminoácidos cifrados 1 (1): Q S C L T H F S L I T H G F G A P A I C A A L T A L Q N Y L

41669126 CCAGAGCTGCCTCAGCCTCAGCCTCATCAGCAGCGCTTCCGGCCCGCCGACATTGGCCCGCGCTCAGGCCCTCAGAACTATCT

Aminoácidos cifrados 1 (1): T E A L K G M D K M F L N N T T T N R H T S G E G P G S K T

41669216 CACCGAGCGCTCAAAGGCATGGACAAGATGTTCTGAACAACACCACCTAACAGGCACACGTCTGGGGAAGGCCAGGTAGTAAAC

Aminoácidos cifrados 1 (1): G D K E E K H R K *

41669306 TGGCGACAAGGAGGAGAAACACAGGAAATGAAAAATTTTAAAAAAGAAAGAAAAATGTTTTAAATACAAAAGGAAAAACAGACAAAA

41669396 TTTAATTTTAGCTTTAAAAATTTGGATTGGCTTTGGAAGAATATATTAGTGAATACACATACAATCAAAATTTTAAAAAAGGCT

41669486 AAATAACTTAAAAAAGCTAGGCGTACAACGGAGCAACAATATCGTTCCTCAGTGCTATTTCAAGATACATTTGGAGACAACCGTCC

41669576 GGATTTTCCACTTCGGTCTTTTCGAGTTTGTAACTGATAATAAAGAAAAACCATGATTTCCCTTCCCTTTGGAAAAATAAACATAAG

41669666 ACTAAACATGAGAAAAACGCTAACTTATTGGAAGAAATCGGAGAAACGTTGGTGCAATGCTTTGAGAGCTGGTTGACTGAGACGCACG

41669756 AACTTTTAAATTTAAATATTTTTAGGAAACTCTCGCAGTCCCGCCCTCATCTACCTACCCTGCCATCCCAACCACCTTTTCCAT

tipo de fase del intrón indeterminado

Secuencia de bases del flanco->ccccttgcgttgt

41669846 GTTACCCTCCCTCCTCACATTGTTACGGGAATCTCTGGGATGAAAAATGAGTGTGTTGG

VII DETECCIÓN DE MUTACIONES EN BIOLOGÍA MOLECULAR

El método más fiable para la detección y determinación de mutaciones del DNA es la secuenciación del mismo mediante métodos actualmente estandarizados que comprenden lo siguiente:

A. AISLAMIENTO DEL DNA.^{exlii exliii exliv}

El éxito en el aislamiento de RNA intacto requiere de cuatro pasos esenciales: 1) efectiva disrupción de los tejidos y células, 2) desnaturalización de los complejos de nucleoproteínas, 3) inactivación de las ribonucleasas endógenas y 4) remoción del DNA y proteínas contaminantes.

Para esto se utiliza las propiedades de disrupción y precipitación de tejidos del tiocianato de guanidina (GTC), del etanol de precipitar y el agua de solubilizar los ácidos nucleicos, así como la capacidad del β -Mercaptoetanol para inactivar las ribonucleasas presentes en los extractos de células. La muestra es homogeneizada y puesta en contacto con una solución acuosa de GTC y β -Mercaptoetanol, con lo que habrá disrupción, precipitación de los componentes celulares no nucleicos e inactivación de las ribonucleasas, al centrifugar la muestra, tendremos un precipitado de detritus, quedando en la solución los ácidos nucleicos, posteriormente se decanta y se agrega RNasa, de modo que lo único que quede sea DNA, y detritus de RNA, finalmente se añade etanol para precipitar el DNA y separarlo de detritus con lo que se consigue DNA total de alto grado de pureza.

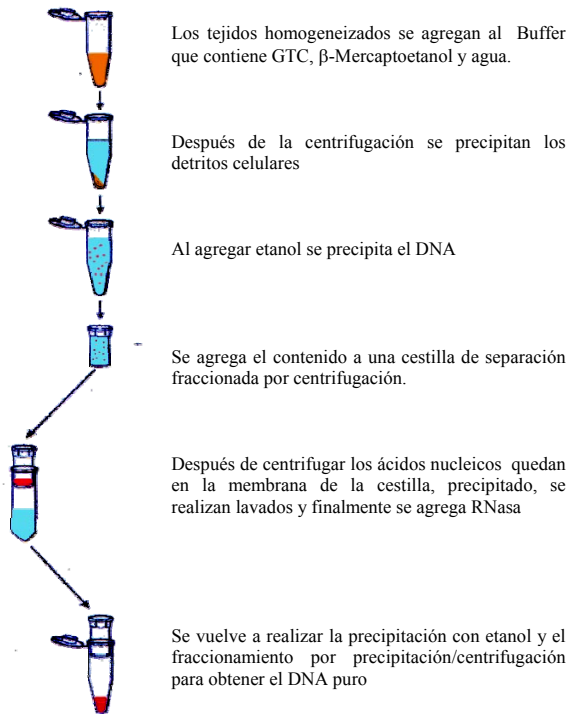


Fig. 2.26. Diagrama de extracción de DNA

B. AMPLIFICACIÓN DEL DNA A SECUENCIAR

a reacción en cadena de la polimerasa permite amplificar una secuencia específica de DNA.

Para esto se requieren dos cebadores en los extremos 5' para amplificación por la DNA-polimerasa, uno para cada secuencia de las cadenas

El ciclo básico de la PCR puede definirse de la siguiente manera:

- 1) Desnaturalización del DNA
- 2) Hibridación a los cebadores
- 3) Amplificación por la DNA polimerasa
- 4) Nueva desnaturalización
- 5) Repetición del ciclo

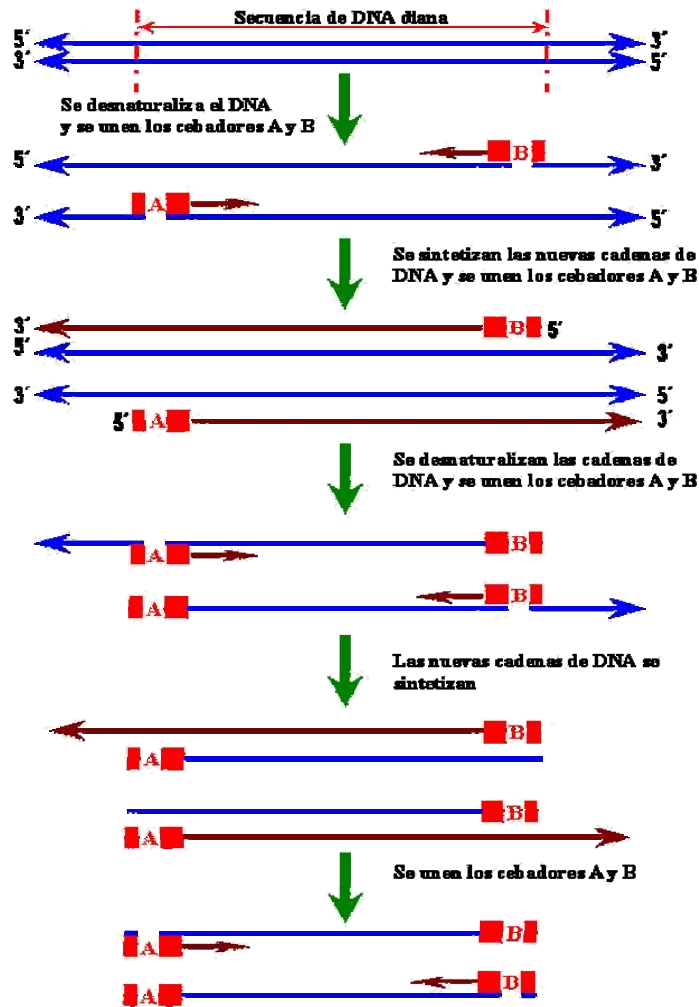


Fig. 2.27. PROTOCOLO PCR

C. SECUENCIACIÓN DEL DNA

C.1. METODOLOGÍA

En 1953, J. D. Watson y F. H. C. Crick postularon un modelo preciso para explicar la estructura tridimensional del DNA y pusieron de manifiesto que la secuencia lineal de los nucleótidos que forman la molécula constituye la herencia genética que se transmite de padres a hijos. En ese momento, varios laboratorios centraron sus esfuerzos en desarrollar un método preciso para determinar el orden o secuencia en que se encuentran dispuestos los nucleótidos en una cadena de DNA. Aunque en los años sesenta se describieron métodos para secuenciar ácidos nucleicos, en general resultaron ser demasiado laboriosos y complicados como para poder determinar cualquier secuencia de DNA presente en un organismo vivo. El desarrollo de métodos más poderosos tuvo que esperar la aparición de

las nuevas técnicas de ingeniería genética. En 1977, F. Sanger (Cambridge)^{cxlv} y W. Gilbert

(Massachusetts)^{cxlvi} publicaban de forma simultánea un método eficaz de secuenciación conocido actualmente como método enzimático y método químico respectivamente. La repercusión de estos trabajos fue tan importante que se les otorgó de forma compartida el premio Nobel de Química en 1980. Aunque ambos métodos se basan en la obtención de una colección de moléculas de DNA de distinto tamaño y con un extremo 3' específico, se diferencian en la forma en que se obtienen estos extremos.

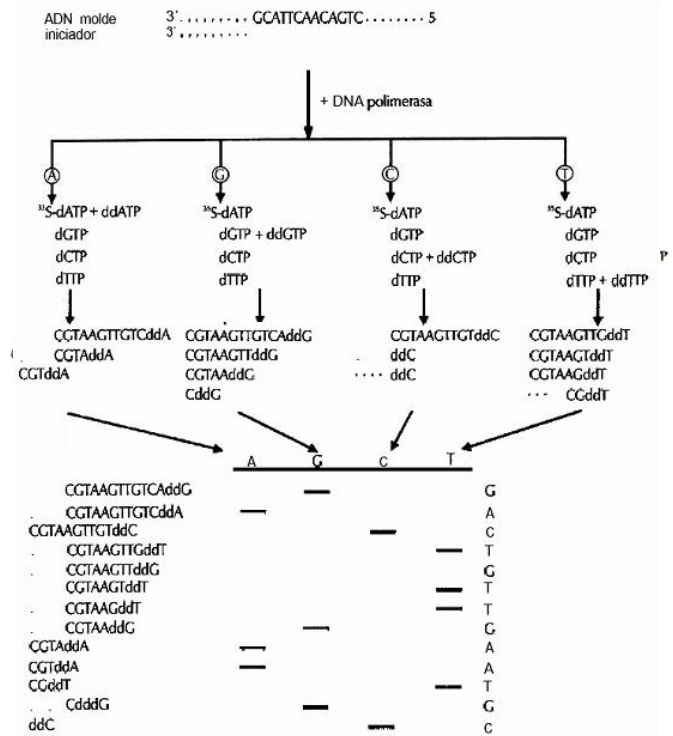


Fig. 2.28. Diagrama de secuenciación de DNA

Principios básicos

El principio fundamental del método consiste en la síntesis in vitro de una cadena complementaria al DNA que se pretende secuenciar en unas condiciones tales que se pueda detener el crecimiento de modo controlado en posiciones específicas. Esto requiere la hibridación de un oligonucleótido cebador a una cadena sencilla del DNA que se quiere secuenciar, DNA molde. El iniciador se sintetiza de forma que presente una secuencia complementaria a una región adyacente al extremo 3' del DNA que queremos determinar, normalmente cerca del sitio de clonaje del vector, por

lo que es posible usar un único iniciador para todos los fragmentos de DNA que se desee secuenciar. El DNA de cadena sencilla puede obtenerse desnaturalizando con álcali el plásmido que lleva clonado el DNA de interés o bien introduciendo este DNA en un fago filamentosos como el bacteriófago M13, el cual produce partículas víricas con DNA monocatenario. El complejo formado por el iniciador y el molde sirve de sustrato para el fragmento Klenow de la DNA polimerasa I, aunque también puede utilizarse cualquier enzima con actividad DNA-polimerasa, tal como transcriptasa inversa, TAQ polimerasa o DNA polimerasa del bacteriófago 17. En presencia de los cuatro desoxinucleótidos (dNTPs), la enzima inicia la síntesis de una cadena complementaria al molde, que puede ser detectada fácilmente por autorradiografía si se introduce uno de los dNTP marcado radiactivamente en la posición alfa. La segunda condición del método es poder controlar la posición en la que finaliza dicha síntesis. Esto se consigue introduciendo una relación adecuada de dideoxinucleótido en la reacción. Los dideoxinucleótidos (ddNTPs) son componentes análogos a los dNTPs, pero que carecen del grupo hidroxilo en la posición 3', el cual es imprescindible para la formación del enlace fosfodiéster con otro nucleótido. Para secuenciar un fragmento de DNA necesitamos realizar cuatro reacciones independientes, cada una de las cuales tendrá una pequeña proporción de un ddNTP específico. La incorporación de este análogo dará como resultado una mezcla de fragmentos de DNA que tendrán un extremo 5' común (el iniciador) y un extremo 3' diferente, que coincidirá con todas las posibles posiciones en las que se localiza ese nucleótido en la cadena de DNA. De esta forma, cada reacción nos revela la posición ocupada a lo largo de la cadena de DNA por cada uno de los cuatro nucleótidos. El éxito del método radica en gran parte en ajustar de forma adecuada la proporción de ddNTP/dNTP en la reacción. Aumentando la concentración relativa de ddNTP provocamos la incorporación del dideoxinucleótido con una mayor frecuencia y, por tanto, la longitud media de las cadenas sintetizadas será menor, limitando el número de nucleótidos que podemos determinar o secuenciar en cada reacción. Por último, con objeto de asegurarnos de que todas las moléculas sintetizadas terminan en un ddNTP, tras un tiempo de incubación determinado se añade a la reacción un exceso de dNTPs, lo cual provoca que se extiendan rápidamente las cadenas que aún no han incorporado el ddNTP específico. Para visualizar el resultado de la reacción, el conjunto de fragmentos obtenidos se separa en electroforesis de acrilamida en condiciones desnaturalizantes. Esta técnica de alta resolución nos permite separar fragmentos de DNA de cadena sencilla que se diferencian en un único nucleótido de longitud. Al colocar en el gel las cuatro reacciones de forma adyacente se obtiene una figura de bandas que, al seguirlas de forma escalonada, nos indica la secuencia del fragmento de DNA que se está analizando. La resolución del gel de acrilamida depende de la longitud de la cadena de DNA, por lo que a partir de un determinado tamaño de molécula, las diferencias de movilidad entre cadenas que se diferencian en un nucleótido no son lo suficientemente grandes como para poder determinar inequívocamente cuál es la más grande. Por tanto, el número de nucleótidos que se puede determinar en una reacción depende principalmente del grado de reticulación del gel de su longitud. Así, un gel estándar del 6 % de reticulación y aproximadamente 40-50 cm de largo nos puede determinar de forma fiable unas 300-400 posiciones del DNA que se está analizando.

Estrategias de secuenciación

Si el fragmento de DNA que queremos secuenciar posee una longitud mayor que la resolución que nos proporciona un gel, deberemos diseñar una estrategia que nos permita determinar la secuencia completa a partir de varias reacciones. La estrategia a seguir dependerá del tamaño del DNA que se pretende secuenciar, así como del equipo especializado que se posea. A continuación se describen brevemente las estrategias que se utilizan con más frecuencia, aunque en muchas ocasiones el método más eficaz es una combinación de al menos dos de ellos.

Secuenciación de fragmentos generados al azar

El fragmento de DNA a secuenciar es fraccionado al azar mediante sonicación o digestión controlada con la endonucleasa DNAsal. Los fragmentos obtenidos son clonados y secuenciados al azar hasta que se completa la secuencia entera que deseamos determinar. La ventaja de este método radica en que no existe restricción en cuanto al tamaño de DNA y, además, no es necesario un

conocimiento previo del mapa de enzimas de restricción del mismo. Debido a que los fragmentos de DNA se generan y secuencian al azar, cada región es determinada por la secuenciación de varios clones distintos. Esta redundancia de información asegura una fiabilidad muy alta de la secuencia definitiva. Sin embargo, posee la desventaja de que la acumulación de datos es muy rápida al principio, pero a medida que aumenta la redundancia la obtención de secuencias nuevas se hace más lenta. Esto significa que para poder determinar la secuencia entera es necesario secuenciar aproximadamente el equivalente a unas ocho veces la longitud del DNA que se estudia.

Subclonaje mediante el uso de enzimas de restricción

Este método requiere un conocimiento previo del mapa de restricción del DNA que se quiere secuenciar. La digestión del DNA con enzimas seleccionadas nos genera fragmentos que pueden ser clonados y secuenciados. La secuencia que se va obteniendo nos proporciona más información acerca de otros posibles sitios de restricción que se desconocían, los cuales pueden ser utilizados para la obtención de nuevos subfragmentos. Esta estrategia requiere múltiples pasos de subclonaje y presenta el inconveniente de que la digestión con enzimas puede generar, por un lado, fragmentos aún demasiado grandes para ser secuenciados en un solo gel, y por otro, fragmentos demasiado pequeños que no permiten aprovechar toda la longitud útil del gel de secuenciación.

Delección secuencial del fragmento de DNA

Esta estrategia se basa en la obtención de deleciones secuenciales a partir de un extremo del fragmento que queremos secuenciar. Generalmente estas deleciones son generadas enzimáticamente mediante la recogida de muestras a diferentes tiempos de la digestión. Los parámetros de la digestión deben ajustarse con objeto de obtener fragmentos delecionados que se diferencien en aproximadamente 250 nucleótidos. Los productos de la reacción son clonados con el extremo delecionado cerca del sitio de hibridación del iniciador universal; por lo que supone puede obtener la secuencia entera usando un único sufioligonucleótido. Con este método la secuencia es determinada de forma rápida, aunque presenta el inconveniente de que es necesario clonar el fragmento entero que se desea secuenciar. En el caso de que la secuencia sea mayor de 2 kb, las muestras que se recogen a medida que avanza la digestión presentan una mayor dispersión en cuanto al grado de deleción, por lo que es más laboriosa la selección de fragmentos adecuados. Además, antes de iniciar la reacción de deleción es necesario preparar el plásmido con nuestro inserto cortando con dos enzimas de restricción que no deben cortar el fragmento que queremos secuenciar, lo cual no siempre es posible.

Secuenciación mediante síntesis de varios iniciadores

Si el DNA que queremos secuenciar puede ser clonado entero en el vector, la secuencia entera del mismo puede ser determinada mediante el uso de varios iniciadores específicos para ese DNA. La primera secuencia obtenida con el iniciador universal es usada para diseñar un oligonucleótido cerca del límite de la secuencia que hemos obtenido y que no posea homología con el vector. Este nuevo iniciador nos permitirá conocer unos 250-300 nucleótidos más, con lo que podremos diseñar un nuevo oligonucleótido. Este ciclo de secuenciación y diseño de un nuevo iniciador puede repetirse hasta la determinación de la secuencia completa. Este es el método más eficiente, ya que la información redundante que se obtiene es mínima. Sin embargo, la secuenciación de la primera cadena es relativamente lenta debido a que sólo se puede hacer una reacción con cada iniciador. La determinación de nucleótidos de la segunda cadena es mucho más rápida, ya que la información de la primera cadena puede utilizarse para el diseño de todos los iniciadores necesarios para obtener la secuencia completa.

C.2. SEUENCIACIÓN DE ADN POR CAPILARIDAD

La secuenciación capilar se basa en agregar a la reacción dideoxinucleótidos marcados con un cromóforo diferente que, al pasar por una columna de separación por capilaridad, pueden ser leídos directamente por un detector con lo que se genera una lectura llamada electroforetograma con la secuenciación final.

Este es el método utilizado actualmente y permite realizar un análisis automático del DNA mediante la adición de un protocolo robotizado.

En el mercado existen diferentes secuenciadores.

También existen diferentes tipos de cromóforos sin embargo 5-ROX, 80 DIPY-FL, Cy 5.5. y AF-405 son los mas utilizados

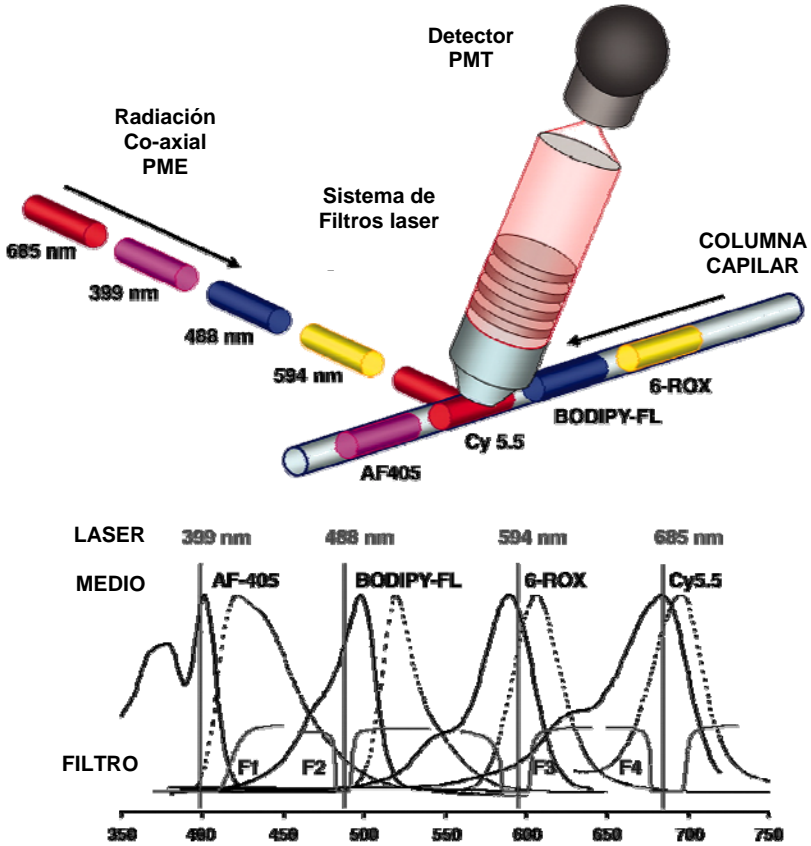


Fig. 2.30. Secuenciación por Electroforesis capilar

Se ha determinado de forma inequívoca que numerosas mutaciones en el DNA se acompañan de alteraciones estructurales en el paciente que le condicionan alteraciones fisiológicas que en muchos casos requieren de un tratamiento agresivo. Las cardiopatías congénitas no son la excepción y alteraciones en el DNA traen como consecuencias auténticos desastres en la conformación del corazón.

Por otro lado nos hemos acostumbrado por inferencia lógica a pensar que determinando la secuencia de nucleótidos de cualquier célula, tendremos la secuencia universal para el individuo en cuestión, ya que tendemos a reconocer que cada una de las células tienen copias “idénticas” de la información genética.

La realidad no puede estar mas alejada de esta lógica, ya que se sabe desde hace mucho tiempo que las células pueden no tener el mismo material genético, de hecho en condiciones normales se sabe por ejemplo que los eritrocitos no tienen siquiera material nuclear y nadie puede dudar que sean células con funcionamiento específico.

Más aún, se conoce ahora que en las mismas células de nuestro cuerpo el DNA contenido en el núcleo no es el mismo que el que se encuentra en las mitocondrias. Mas aún el código genético carece de universalidad en cuanto a la codificación codón-tRNA-proteína en la Mitocondria se refiere ya que este se ve alterado de forma normal.

Si bien en cuanto a los estudios como el cariotipo, o bien en reacciones como la de FISH en donde en la gran mayoría de los casos todas las células de la economía comparten características, el concepto de universalidad es parcialmente cierto a nivel de la secuenciación del DNA y determinación de secuencias exónicas codón por codón no solo no es absoluto sino que además puede ser la constante.

Se ha sugerido que la secuenciación de DNA en leucocitos para una cardiopatía congénita permite establecer las alteraciones que se suceden en el miocardiocito, sin embargo debemos de aceptar que el DNA que se secuencia es el DNA del leucocitos y no el del miocardiocito aceptando ciegamente que “deben” ser iguales.

Sin embargo Goldmuntz en el 2001 realizo un trabajo en donde tomó muestras directamente de especímenes fijados de Fallot encontrando nuevas mutaciones que en los estudios de leucocitos no se habían encontrado sugiriendo que podría haber un mosaicismo “selectivo” al corazón en donde desde los estadios tempranos del desarrollo, los cardiomiocitos tendrían una configuración distinta para estos genes.^{cxlvii}

Por otro lado en el 2005 Reamon-Buettner confirmó la presencia de nuevas mutaciones tomando como base muestras de piezas anatómicas de pacientes con Malformaciones Cardiacas, estableciendo una amplia gamma de ellas las cuales tampoco habían sido reportadas en estudios con linfocitos.^{cxlviii}

Sin embargo estos estudios, pioneros en su tipo tienen varios puntos débiles:

1.- Al ser tomados de tejidos fijados en formol no existe forma de saber si los cambios en las mutaciones fueron debidas al desarrollo embrionario o bien al tratamiento del tejido posterior a la muerte del paciente.

2.- Las mutaciones no fueron comparadas con estudios de linfocitos tomados del paciente lo que constituye el examen estándar de este tipo de alteraciones cromosómica.

Estos dos puntos hacen necesario un estudio en donde se realice la secuenciación de DNA de linfocitos así como de tejidos cardiovasculares en el mismo tiempo aunado a un tratamiento óptimo de los tejidos, de preferencia en el paciente vivo para demostrar la concordancia de sus mutaciones.

IV

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien necesario un estudio en donde se realice la secuenciación de DNA de linfocitos así como de tejidos cardiovasculares en el mismo tiempo aunado a un tratamiento óptimo de los tejidos, de preferencia en el paciente vivo esto plantea muchas dificultades técnicas, entre otras cosas:

- a) No es posible el análisis del genoma completo de linfocitos y de tejidos cardiovasculares que para fines prácticos sería imposible.
- b) La obtención de cardiomiocitos en el paciente vivo representa dificultades obvias.
- c) Se debe de encontrar ¿Que secuenciar?
- d) Debe de plantearse un método sencillo, rápido, inequívoco y barato de secuenciación

En el departamento de cirugía cardiovascular es posible, debido a sus características, la obtención de cardiomiocitos ya que al realizar el evento quirúrgico de los pacientes afectados por cardiopatías congénitas es factible la toma de un fragmento sin que esto constituya un riesgo para el paciente.

Queda determinar el fragmento a secuenciar, de acuerdo a nuestro marco teórico consideramos que Nkx2.5 es el gen a secuenciar debido a que cumple con las siguientes características:

- a) De los genes implicados en el desarrollo de las cardiopatías congénitas, este tiene solo dos exones y de menos de 1700 pares de bases lo que lo hace fácil de secuenciar por métodos automatizados.
- b) Nkx2.5 se encuentra con mutaciones puntuales sinonímicas y no sinonímicas en un sin-numero de cardiopatías congénitas como causa no sidnromática de las mismas.
- c) Es el único Gen estudiado en muestras de especímenes de cardiopatías congénitas.
- d) Los cebadores son muy estables y fácilmente asequibles en el mercado
- e) La experiencia en secuenciación por electroforesis capilar con este Gen lo hace fiable en la detección de mutaciones.

Por tal motivo planeamos a este estudio nuestra pregunta de investigación y que consistirá en nuestro planteamiento del problema:

¿Cuál será la concordancia existente entre las mutaciones puntuales de Nkx-2.5 presentes en los cardiomiocitos y los leucocitos de pacientes con cardiopatías congénitas?

Objetivo Primario:

1.- Determinar si concordancia existente entre las mutaciones puntuales de Nkx-2.5 presentes en los cardiomiocitos y los leucocitos de pacientes con cardiopatías congénitas

Objetivos Secundarios:

1.- Inferir si la determinación de mutaciones puntuales en los leucocitos son un indicador fiable de las mutaciones puntuales presentes en el corazón en los pacientes con cardiopatías congénitas.

2.- Inferir si la determinación de secuenciación de ADN de leucocitos y/o cardiomiocitos es un estudio que puede y debe ser realizado en los pacientes con cardiopatías congénitas.

3.- Contribuir al mejor entendimiento de la génesis de la enfermedad por alteraciones no homogéneas del Genoma en un individuo.

La importancia de este estudio se manifiesta por:

- a) Aumenta el conocimiento que se tiene de la génesis de las cardiopatías congénitas debidas a mutaciones puntuales en el Genoma de un individuo.
- b) Abre la posibilidad de corroborar si estudios como la secuenciación de leucocitos es un indicador fiable de mutación a nivel del corazón.
- c) Ayuda a considerar la génesis de defectos cardíacos como secundarios a mosaicismo NO homogéneo en el individuo en donde al diferenciarse el tubo cardíaco se establece la mutación con lo que la información genética en el corazón y en los diferentes órganos de la economía es diferente.
- d) Aumenta el conocimiento sobre la génesis de las cardiopatías debida a mutaciones no sindrómicas del genoma humano.
- e) A largo plazo podría abrir una puerta de búsqueda de DNA “sano” mediante la secuenciación de diferentes estirpes celulares con el fin de utilizarlo para la clonación de corazones “sanos” en pacientes con cardiopatías congénitas que expresen en su tejido mutaciones.
- f) A largo plazo sentará las bases para aumentar el conocimiento de las diferentes alteraciones puntuales en el DNA de los pacientes con cardiopatías congénitas para un futuro tratamiento por medio de transfección de fagos con material genético indemne.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Mutaciones en los cardiomiocitos.

Tipo: Cualitativa.

Valores: Con mutación
Sin mutación

Definición operacional:

Con mutación.- Pacientes en los que por secuenciación con electrofóresis capilar muestren AL MENOS una mutación puntual en cualquiera de los dos exones de Nkx-2.5 del material genético obtenido de CARDIOMIOCITOS.

Sin mutación.- Pacientes en los que, por secuenciación con electrofóresis capilar NO muestren mutaciones puntuales en ninguno de los dos exones de Nkx-2.5 del material genético obtenido de CARDIOMIOCITOS.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Mutaciones en los leucocitos

Tipo: Cualitativa.

Valores: Con mutación
Sin mutación

Definición operacional:

Con mutación.- Pacientes en los que por secuenciación con electrofóresis capilar muestren AL MENOS una mutación puntual en cualquiera de los dos exones de Nkx-2.5 del material genético obtenido de leucocitos de sangre periférica.

Sin mutación.- Pacientes en los que, por secuenciación con electrofóresis capilar NO muestren mutaciones puntuales en ninguno de los dos exones de Nkx-2.5 del material genético obtenido de leucocitos de sangre periférica.

VARIABLES AJENAS:

1.- Método empleado para la obtención de material genético.

*Forma de control: La metodología , aparatos y sistemas será la misma para las muestras **

2.- Tiempo de la toma de muestra.

Forma de control: Se tomarán al mismo tiempo las muestras de CARDIOMIOCITOS y de leucocitos

3.- Características de la población.

Forma de control: La Población debe ser la misma

4.- Características de la muestra.

Forma de control: Será tomada por el mismo grupo de cirujanos.

* Salvo pasos específicos para la determinación de DNA de acuerdo a si el material genético proviene de leucocitos o CARDIOMIOCITOS, según sea el caso.

HIPÓTESIS VERDADERA:

Si existe una relación directa de concordancia entre la presencia de mutaciones puntuales en el Gen Nkx-2.5 en leucocitos y CARDIOMIOCITOS en pacientes con cardiopatías congénitas no sindromáticos **Y** las mutaciones puntuales se manifiestan por cambios en la secuencia de pares de bases del DNA detectables mediante secuenciación por electroforesis capilar, **ENTONCES** los pacientes con cardiopatías congénitas que tengan mutaciones en el Gen Nkx-2.5 mostrarán los mismos cambios en la secuencia de pares de bases del gen Nkx2.5 mediante secuenciación por electroforesis capilar en los leucocitos de los mismos pacientes.

HIPÓTESIS NULA:

Si existe relación inversa de concordancia entre la presencia de mutaciones puntuales en el Gen Nkx-2.5 en leucocitos y CARDIOMIOCITOS en pacientes con cardiopatías congénitas no sindromáticos **Y** las mutaciones puntuales se manifiestan por cambios en la secuencia de pares de bases del DNA detectables mediante secuenciación por electroforesis capilar, **ENTONCES** los pacientes con cardiopatías congénitas que tengan mutaciones en el Gen Nkx-2.5 **NO** mostrarán **NINGÚN** cambio en la secuencia de pares de bases del gen Nkx2.5 mediante secuenciación por electroforesis capilar en los leucocitos de los mismos pacientes.

HIPÓTESIS ALTERNA:

Si NO existe concordancia entre la presencia de mutaciones puntuales en el Gen Nkx-2.5 en leucocitos y CARDIOMIOCITOS en pacientes con cardiopatías congénitas no sindromáticos **Y** las mutaciones puntuales se manifiestan por cambios en la secuencia de pares de bases del DNA detectables mediante secuenciación por electroforesis capilar, **ENTONCES** los pacientes con cardiopatías congénitas que tengan mutaciones en el Gen Nkx-2.5 **NO** mostrarán cambios constantes en la secuencia de pares de bases del gen Nkx2.5 mediante secuenciación por electroforesis capilar en los leucocitos de los mismos pacientes.

Para lograr nuestros objetivos nos planteamos el siguiente diseño experimental:

POBLACIÓN

De un estudio anterior^{exlix} se obtendrán aquellos pacientes que presenten mutaciones puntuales del gen Nkx-2.5 que constituirá el grupo problema, creándose un grupo similar que NO presente mutaciones y que constituirá el grupo control.

De estos pacientes se tomará copia del electroforetograma y de la secuencia completa de los dos exones de Nkx-2.5 para comparación

Se tomará sangre periférica a los dos grupos y se obtendrá el material genético para determinar si existen mutaciones en Nkx-2.5 en cualquiera de los grupos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) Pacientes con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía en el Instituto Nacional de Cardiología y a los cuales se les haya realizado secuenciación del Gen Nkx-2.5 de cardiomiocitos
- b) Menores todos de 17 años
- c) Con posibilidades de contactarse para toma de leucocitos
- d) Clínicamente sin entidades sindrómicas

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Que no cumplan con los de inclusión y:
- b) Presenten malformaciones extracardiacas
- c) Infección al momento de la cirugía

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- a) Dificultad para la toma de la muestra
- b) Error en el manejo de la misma
- c) Fallo en el protocolo de secuenciación
- d) Detección de síndrome genético en el postoperatorio

MATERIALES Y MÉTODOS:

Para llevar al cabo nuestros objetivos se realizará el siguiente protocolo:

TOMA DE MUESTRAS

PROTOCOLO REALIZADO:

1. Toma de 2 cc de sangre periférica
2. Centrifugación 3 minutos 360 pm
3. Decantación para extracción de la serie blanca
4. Congelamiento a -70° C en nitrógeno líquido

PROTOCOLO DE AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE DNA GRADO SECUENCIACIÓN GENÓMICA DE LEUCOCITOS.

MATERIALES:

1 Kit	Wizard® SV GenomicDNA Purification System (Promega® Corp Cat. 42360) conteniendo cantidad suficiente para el protocolo de 50 extracciones con:
	1 Wizard® SV Minicolumns pack (50 reacciones)
	1 Colección de tubos decantadores (50 piezas)
	50 ml Solución de lisis
	30 ml EDTA 0.5M (pH 8.0)
	50 ml Wizard® SV buffer de lisis
	185 ml Wizard® SV concentrado de solución de lavado
	250 µl Solución de Rnasa A
	2 x 25 ml Agua libre de nucleasas
	1 Protocolo
20 mg	Proteínasa K en solución de 20 mg/ml en solución libre de nucleasas (Promega® Corp. Cat V3021)
1	Cubeta de baño maría c 55° C.
50	Tubos para micro centrifuga de 1.5 ml
1 kit	Sistema de decantación por columna (Vac-Man® Laboratory Vacuum Minifold System Cat A7231)
1	Micropipeta y 150 puntas de dispensión de entre 10 y 1000 µl
1.	Espectrofotómetro para determinación de cantidad de DNA.

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

SOLUCIÓN DE PROTEINCINASA K	<p>Modo de preparación:</p> <p>1.- Se resuspende la Proteínasa K con agua libre de nucleasas hasta una concentración de 20 mg/ml y se almacena a -20°C en hielo seco</p>																		
SOLUCIÓN DE DIGESTIÓN	<p>Modo de preparación para cada muestra.</p> <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Componentes</th> <th style="text-align: left;">Volumen por muestras</th> <th style="text-align: left;">Volumen por N muestras</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Solución de lisis</td> <td>200µl</td> <td>(N + 1) x 200 µl</td> </tr> <tr> <td>0.5M EDTA (pH 8.0)</td> <td>50 µl</td> <td>(N + 1) x 50 µl</td> </tr> <tr> <td>Solución de proteínasa K</td> <td>20 µl</td> <td>(N + 1) x 20 µl</td> </tr> <tr> <td>Solución de Rnasa A</td> <td>5 µl</td> <td>(N + 1) x 5 µl</td> </tr> <tr> <td>Total de Volumen</td> <td>275 µl</td> <td>(N + 1) x 275 µl</td> </tr> </tbody> </table>	Componentes	Volumen por muestras	Volumen por N muestras	Solución de lisis	200µl	(N + 1) x 200 µl	0.5M EDTA (pH 8.0)	50 µl	(N + 1) x 50 µl	Solución de proteínasa K	20 µl	(N + 1) x 20 µl	Solución de Rnasa A	5 µl	(N + 1) x 5 µl	Total de Volumen	275 µl	(N + 1) x 275 µl
Componentes	Volumen por muestras	Volumen por N muestras																	
Solución de lisis	200µl	(N + 1) x 200 µl																	
0.5M EDTA (pH 8.0)	50 µl	(N + 1) x 50 µl																	
Solución de proteínasa K	20 µl	(N + 1) x 20 µl																	
Solución de Rnasa A	5 µl	(N + 1) x 5 µl																	
Total de Volumen	275 µl	(N + 1) x 275 µl																	
SOLUCIÓN DE LAVADO	Se añade etanol al 95% al frasco de solución de lavado del Kit hasta el nivel donde se indica																		

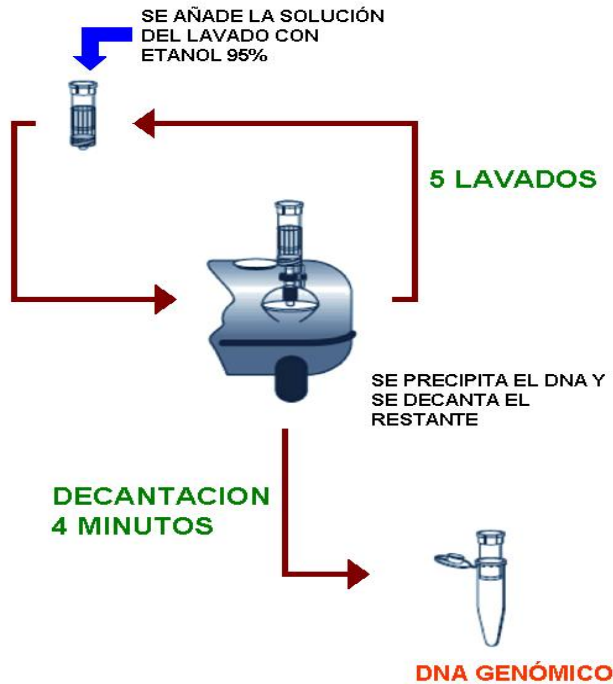
METODOLOGÍA DIGESTIÓN DE LAS MUESTRAS

1. Tejidos y muestra de sangre:
Hasta 20 mg de concentrado sanguíneo (Nosotros colocamos 5 mg) en un tubo de micro centrifugación
2. Se adicionó 275 μ l del buffer de Digestión
3. Se incubó la muestra durante toda una noche a 55°C para digestión sin movilizar el tubo
4. Se agregó 250 μ l de Buffer de lisis por muestra mezclando mediante efecto vortex.
5. Se realizó el procesamiento tan pronto como se concluyó este paso.

METODOLOGÍA PURIFICACIÓN DEL DNA

MÉTODO DE MICROPURIFICACIÓN EN COLUMNA

1. Se colocó el producto del lizado en un tubo para separación en columna por lavado.
2. Posteriormente se transfirió a un sistema de separación en columna (Wizard® SV Minicolumn)
3. Nos aseguramos que, en este momento se encuentre el etanol adicionado a la solución de lavado.
4. Se añadieron 800 μ l de solución de lavado observando el paso por la columna de separación
5. Se repitió el lavado cinco veces
6. Posteriormente se dejó abierta la columna de decantación durante 4 minutos
7. Finalmente se añade agua libre de Nucleasas para obtener DNA geonómico.
8. Se procede posteriormente a determinar mediante espectrofotometría la concentración de DNA en las muestras, a 260 nm, tomando como una unidad de absorción = 40 μ g de DNA geonómico/ml



PROTOCOLO DE PCR

MATERIALES

1 kit	PCR Core System I® Equipo para la realización de PCR (Promega® Corp. Cat. M7665) con capacidad para 200 reacciones de 50 µl cada una que incluye:
	250 U.I. <i>Taq</i> -DNA Polimerasa
	1.2 ml Buffer de reacción para DNA Polimerasa termofílica 10X libre de MgCl ₂
	1.2 ml Solución de MgCl ₂
	1.2 ml Buffer de reacción para DNA Polimerasa termofílica 10X con MgCl ₂ al 15M
	200 µl Mezcla de Nucleótidos para PCR 10 mM
	1 Protocolo
10 ml	Aceite mineral libre de Nucleasas (Promega® Corp. Cat DY115)
2 X 20 ML	Agua libre de Nucleasas (Nucelase-Free Water PR® Cat P1193)
10 µl	Primers (Cebadores) en secuencia 3'→5' y 5'→3'.

CEBADORES

REACCION	DIRECCIÓN	SECUENCIA	PRODUCTO
01 A	3'→5'	CGC CTC TCC TGC CCC TTG	561 pb
01 B	5'→3'	CGC TAC CGT TGG GTA GGG	
02-1 A	3'→5'	GAT AGA TAG GCC CTG GAT TA	494 pb
02-1 B	5'→3'	GGA CGT CGG GAC CGA TGT	
02-2 A	3'→5'	ACC CCG CCT ATC CGG GT	650 pb
02-2 B	5'→3'	AAC GAC ATT CTT TAC TGC	

LOCALIZACIÓN DE LAS SECUENCIAS DE CEBADORES EN EL EXON 1
SECUENCIA
GCCTGGTCC CGCCTCTCCTGCCCCCTTGTGC
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGACACATCCA
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC
GTGGGCAGCGCCGCTTTCTGCCGCCACCT
GGCGTGTGAGACTGGCGCTGCCACCATGT
TCCCCAGCCCTGCTCTCACGCCACGCCCT
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG
AGCTCTCTGCCCGCCTGGAGGCGACCCTGG
CGCCCTCCTCCTGCATGCTGGCCGCCCTCA
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG
CTGCGCCGGGCCCTCCAGAGCTGCGCGCAG
AGCTGGGCCGCGCCCTTACCCGGCCAAGT
GTGCGTCTGCCTTTCCCGCCGCCCCCGCCT
TCTATCCACGTGCCTACAGCGACCCCGACC
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG
CGCGCAGGATCGCGGTGCGATAGATAGATAG
CGCGCGATGGCAACCCATCCC

LOCALIZACIÓN DE LAS SECUENCIAS DE CEBADORES EN EL EXON 1
SECUENCIA
GGGATAGATAGGCCCTGGATTA
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC
TGGAGAAGACAGAGGCCGACAACGCGGAGC
GGCCCCGGGCGCGACGGCCGGAGGAAGCCGC
GCGTGCTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT
ACCTGTCGGCCCCCGAACCGGACCAGCTGG
CCAGCGTGCTGAAACTCACGTCCACGCAGG
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA
AGTGCAAGCGGCAGCGGCAGGACCAGACTC
TGGAGCTGGTGGGGCTGCCCCCGCCGCCGC
CGCCGCCTGCCCGCAGGATCGCGGTGCCAG
TGCTGGTGC GCGATGGCAAGCCATGCCTAG
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG
GCGTGGCCCTCAATCCCTACGGTTATAACG
CCT ACCCCGCCTATCCGGGT TACGGCGGGCG
CGG CCTGCAGCCCTGGCTACA GTGCACTG
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC
AGCCGGCCACTGCCCGCCAACAACAACCT
TCGTGAACTTCGGCGTCCGGGACTTGAATG
CGGTTCCAGAGCCCCGGGATCCCGCAGAGCA
ACTCGGGAGTGTCACGCTGCATGGTATCC
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG
CGACCCTGACCGATCCCACCTCAACAGCTC
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA
ACATGACCCTGAGTCCCCTGGATTTTGCAT
TCACTCCTGCGGAGACCTAGGAACTTTTTTC
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCGCACGG
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG
CAATGAGTGATCCTGCAGCCTGGTGTCTTA
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT
CCATGGGCACCCCCGGTTGGAAGTGGGACT
GAGCTCGGGCACGCAGGGCCTGAGATCTGG
CCGCCAATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC
CCGGGCCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC
CCACGCACCACCCGATTTTATGTTTTTAC
CT ATTGCTGAAGAAATGAC GATCC

METODOLOGÍA

- Se combinaron los siguientes componentes en microtubos de centrifugación de 0.5 ml:

<i>Componente</i>	<i>Volumen</i>	<i>Concentración Final</i>
MgCl ₂ solución al 25 mM	3 µl	1.5 mM
Buffer de reacción de Polimerasa libre de Mg	5 µl	1.0 X
Mezcla de Nucleótidos para PCR a concentración de 20 mM para c/nucleótido (doble concentración)	1 µl	100µM
Cebador 3' → 5'	5 – 50 pmol	0.1 – 1.0 µM
Cebador 5' → 3'	5 – 50 pmol	0.1 – 1.0 µM
Taq-DNA polimerasa a razon de 5 U.I. / 1 MMI	0.25 µl	1.25/50 µl
DNA templado	Variable	< 0.5 µg/50 µl
Agua libre de nucleasas necesaria para un volumen final de	50 µl	

- Se añaden 50 µl de aceite mineral para prevenir evaporación durante el ciclo
- Posteriormente se centrifugo la mezcla durante 5 segundos
- En termociclador (Promega Ther.Cicl-PCR® se realiza el proceso de PCR:

NUMERO DE CICLOS	TIEMPO	TEMPERATURA	TIPO DE EVENTO
40	30 seg.	94° C	Desnaturalización
	01 min.	60°, 55°, ó 44° C*	Acoplamiento
	02 min.		Extensión
01	07min.	68° C	Extensión final
01	x	4° C	Almacenamiento

- Posteriormente se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa para determinar que los productos fueron los obtenidos y se almaceno a -20°C

SECUENCIACIÓN POR ELECTROFORESIS EN CAPILAR

PROTOCOLO REALIZADO:

El producto de la amplificación del DNA es colocado en una bandeja de capilaridad para realizar la reacción añadiendo los dAXP y ddAXP estos últimos marcados con cromatoforos y Taq1. DNasa

Por medio de ciclaje de temperatura se realiza el protocolo de elongación de ADN aproximadamente unas 95 veces

Posteriormente se procede a colocar el templado en la cubeta del capilar del espectrofotómetro EBI-PRISM 310

Se esperan 24 horas y se procede a leer por medio de procesos automatizados.

Se imprime el electroforetograma correspondiente.

Ante todo, y en todo momento se establecerá como política de esta investigación las siguientes Declaraciones sobre ética y procedimientos peligrosos para investigaciones medicas en seres humanos:

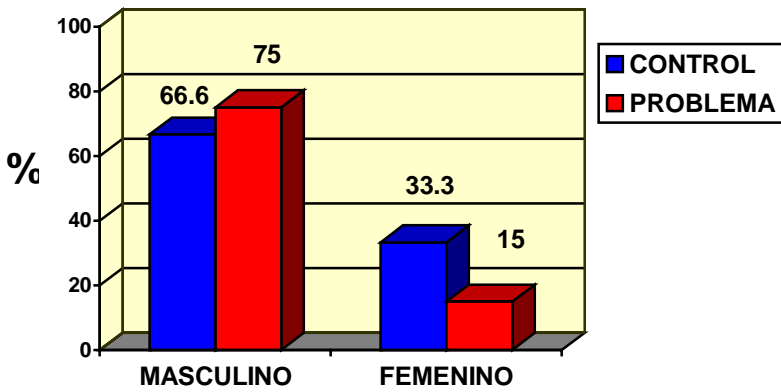
- a) Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; Adaptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en Junio de 1964.
- b) Primera enmienda a la Declaración de Helsinki, en la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en Octubre de 1975.
- c) Segunda enmienda a la Declaración de Helsinki, en la 35ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en Octubre de 1983.
- d) Tercera enmienda a la Declaración de Helsinki en la 41ª Asamblea Médica Mundial en Hong Kong, en Septiembre de 1989.
- e) Cuarta enmienda a la Declaración de Helsinki en la 48ª Asamblea General Médica en Somerset West, Sudáfrica en Octubre de 1996.
- f) Quinta enmienda en la 52ª Asamblea General de las Naciones Unidas en Edimburgo, Escocia en Octubre del 2000.
- g) Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Washington en 2002.
- h) Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Tokio en el 2004.
- i) Declaración Universal de los derechos Humanos discutida y vigente en el consenso sobre Derechos Humanos en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Santiago de Chile Mayo 2005.
- j) Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre Genética y Medicina adoptada por la Asamblea general de la AMM en Santiago 2005.
- k) Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la Reforma de la Responsabilidad Médica, Adoptada por la Asamblea general de la AMM en Santiago del 2005.
- l) Declaración de Portugal Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los derechos del Paciente, Adoptada por la Adoptada por la 34ª Asamblea Médica Mundial en Lisboa, Portugal en Septiembre / Octubre de 1981 y enmendada por la 47ª Asamblea General Bali, Indonesia, Septiembre 1995 y revisada su redacción en la 171ª Sesión del Consejo, Santiago, Chile, octubre 2005

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

12 pacientes del grupo control y 12 pacientes del grupo problema

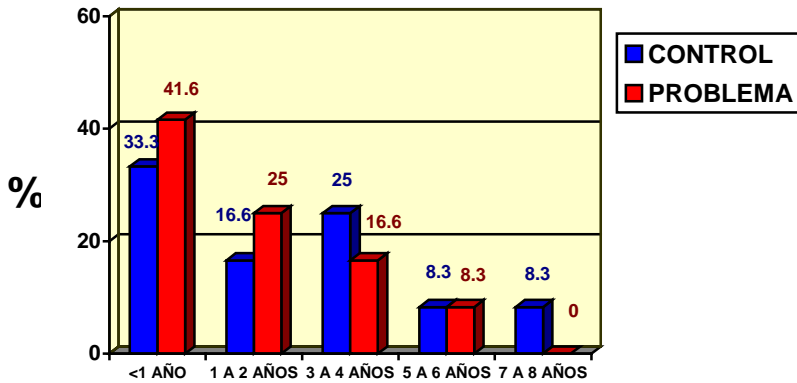
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

Sexo:



Grafica. 11.1. Distribución por sexo de los pacientes

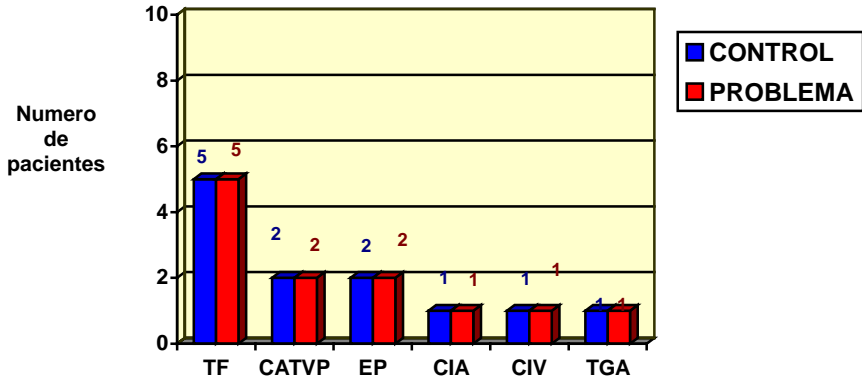
Edad:



Grafica. 11.2. Distribución por edad de los pacientes

Patología:

Debido a la gran cantidad de pacientes incluidos en un estudio previo del cual se tomaron los casos de mutación, fue fácil realizar la homogeneización de los grupos



Grafica. 11.2. Distribución por patología de los pacientes

TF = TETRALOGÍA DE FALLOT
 CATVP = CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES
 EP = ESTENOSIS PULMONAR VALVULAR O SUPRAVALVULAR
 CIA = COMUNICACIÓN INTERATRIAL
 CIV = COMUNICACIÓN INTEVENTRICULAR
 TGA = TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

Tabla 3.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS PACIENTE POR PACIENTE

PACIENTE	TIPO	SEXO	EDAD	SX GENETICO	# MUTACION	DX
1	CONTROL	M	3M	NO	0	CATVP
2	CONTROL	M	2M	NO	0	CATVP
3	CONTROL	M	5	NO	0	CIA
4	CONTROL	M	7	NO	0	CIV
5	CONTROL	M	2	NO	0	EP
6	CONTROL	M	1	NO	0	EP
7	CONTROL	M	7	NO	0	TF
8	CONTROL	M	4	NO	0	TF
9	CONTROL	F	4	NO	0	TF
10	CONTROL	F	3	NO	0	TF
11	CONTROL	F	7M	NO	0	TF
12	CONTROL	F	1M	NO	0	TGA
1	PROBLEMA	M	2M	NO	1	CATVP
2	PROBLEMA	M	3M	NO	2	CATVP
3	PROBLEMA	M	4	NO	1	CIA
4	PROBLEMA	M	6	NO	3	CIV
5	PROBLEMA	M	3	NO	1	EP
6	PROBLEMA	M	2	NO	1	EP
7	PROBLEMA	M	5M	NO	3	TF
8	PROBLEMA	M	7M	NO	2	TF
9	PROBLEMA	M	10M	NO	3	TF
10	PROBLEMA	F	2	NO	2	TF
11	PROBLEMA	F	2	NO	2	TF
12	PROBLEMA	F	1M	NO	1	TGA

RESULTADOS DE LA SECUENCIACION

Los resultados son presentados de acuerdo al siguiente esquema lógico:

a) En un primer término la secuenciación

Debido al emplame de cebadores para la secuenciación se presenta solo el resultado final de la secuenciación recogido por la máquina.

En este caso solamente dos secuencias (Primero y último cebadores) quedan como ignoradas, en este estudio se especifica cuales son.

b) Posteriormente el resultado de la secuenciación

Diferenciando en cardiomiocitos y leucocitos los hallazgos, el numero que indica es el de la secuencia específica para el banco de datos de la base genoma humano, mientras que el número del nucleótido es el numero de pares de bases a partir del primer codón que codifica para un aminoácido después del splicing del mRNA de la proteína de Nkx-2.5

Cuando la mutación dé origen a un cambio en el codón pero no a un cambio en el aminoácido resultante (Sinonimia) solo se indica el aminoácido de la cadena.

c) Finalmente el registro electroforetoográfico que lo avala.

En el caso de los pacientes del primer grupo (Sin mutaciones) con la final de no ser repetitivos, se añade un solo ejemplo de la secuenciación normal de Nkx-2.5 a partir de la reconstrucción en EBI-PRISM 310 de la secuenciación final[†]

En los casos de pacientes del segundo grupo Solamente se incluye la parte del electroforetograma específica para la mutación con fines de ahorrar espacio.

[†] Nkx-2.5 tiene 1585 pares de bases que codifican dos exones para un gen; EBI-PRISM 310 con actualización para secuenciación de cadenas largas permite secuenciar fragmentos de hasta 1800 pb por lo que se incluye en una solo capilar requiriendo solamente de dos cebadores.

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

001

CLAVE DEL ESTUDIO:

C001-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCGCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
GA		
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGATC	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGATC	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

001

CLAVE DEL ESTUDIO:

C001-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCGAGGCGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCGAGGCGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

002

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C002-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
002

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C002-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

003

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C003-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGGACACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGGACACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCCTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCCTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
003

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C003-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

004

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C004-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

004

LINFOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C004-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

005

CLAVE DEL ESTUDIO:

C005-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

005

LINFOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C005-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
006

CARDIOMIOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C006-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
006

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C006-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCACCCTGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCACCCTGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

007

CLAVE DEL ESTUDIO:

C007-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
007

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C007-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

008

CLAVE DEL ESTUDIO:

C008-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGCCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGCCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
008

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C008-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
009

CARDIOMIOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C009-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCCTGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCCTGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
009

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C009-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCACCCTGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCACCCTGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

010

CLAVE DEL ESTUDIO:

C010-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

010

LINFOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C010-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATGCCATG	TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATGCCATG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGCAAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGCAAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CONTROL

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

011

CLAVE DEL ESTUDIO:

C011-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
011

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C011-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL

012

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

C012-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATGCCATG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATGCCATG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:
CLAVE DEL PACIENTE:

CONTROL
012

LINFOCITOS
CLAVE DEL ESTUDIO: C012-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCTGCAGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCTGCAGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGACCCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGACCCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

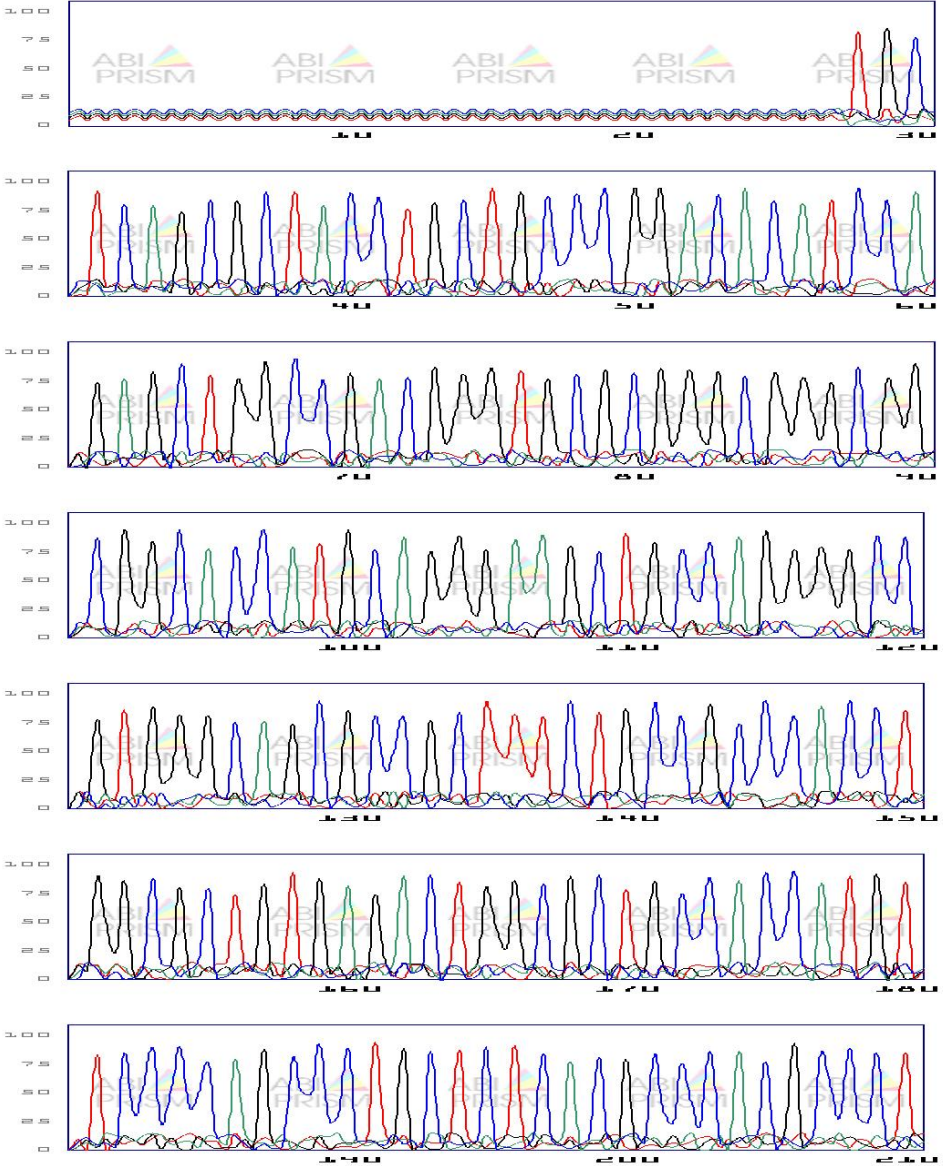


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4882 T1
22→4882 T1
Lane 22

Signal: G:528 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nkx2-5 exon 1
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 1 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
16:09:33
NAME:
TISSUE:



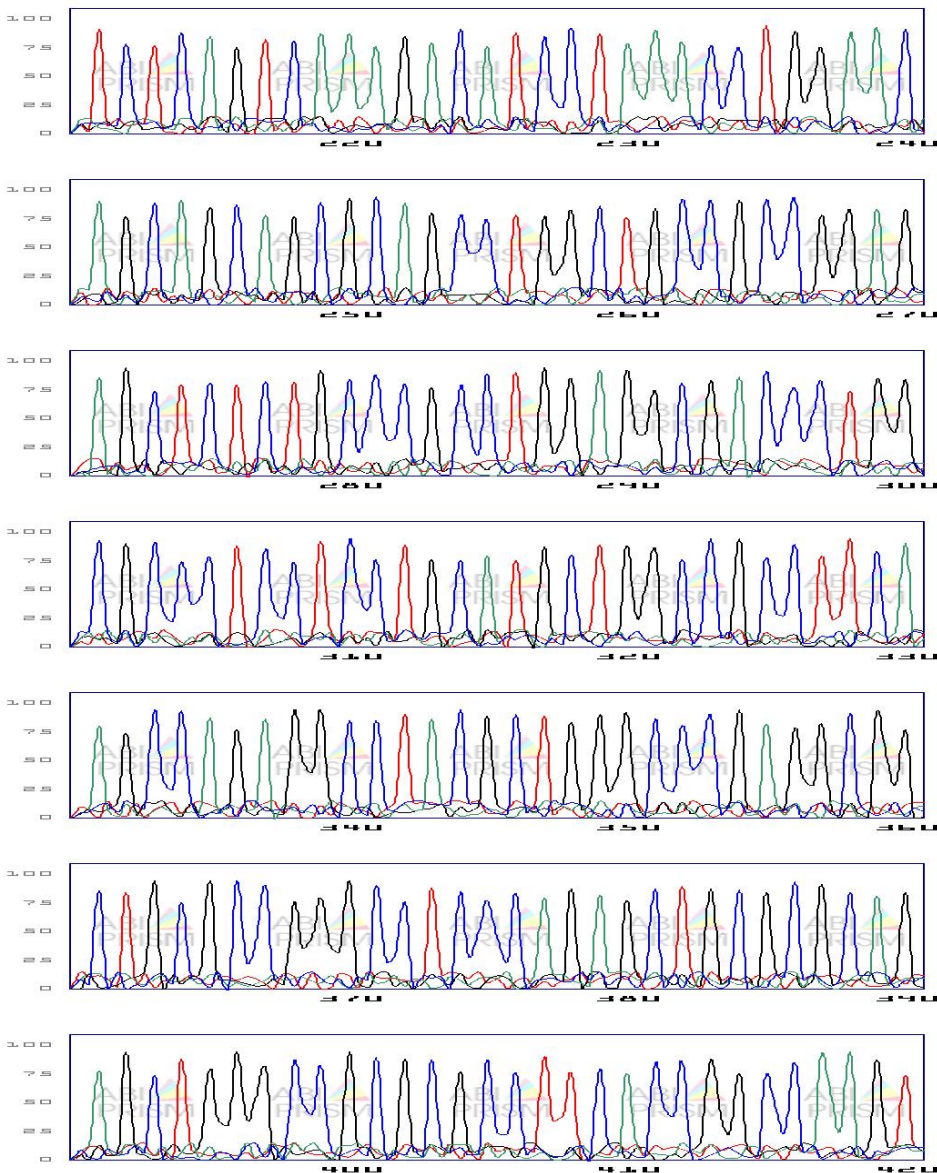


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4882 T1
22→4882 T1
Lane 22

Signal: G:528 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nkx2-5 exon 1
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 2 of 8
DATE:
Thursday, October 17, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



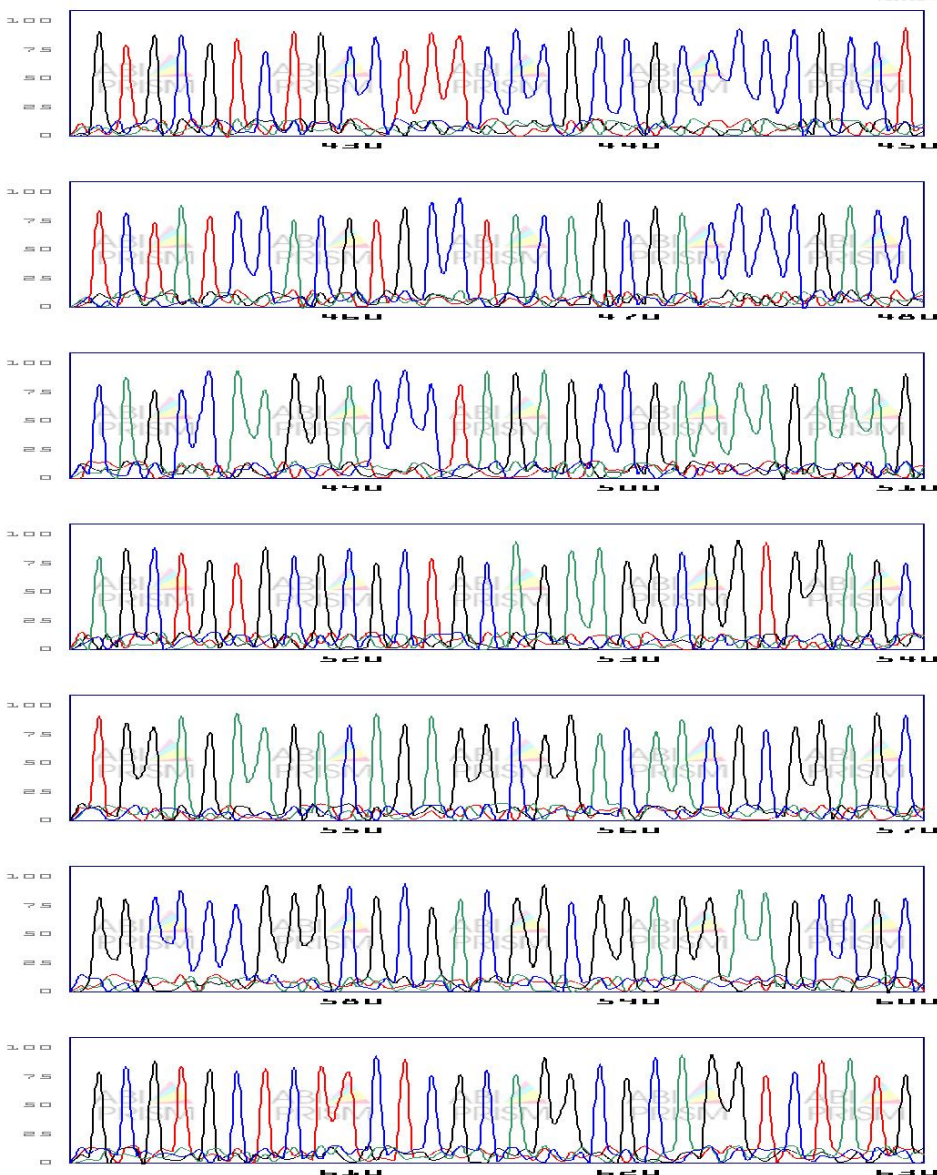


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4882 T1
22→4882 T1
Lane 22

Signal: G:528 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nkx2-5 exon 1
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 3 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



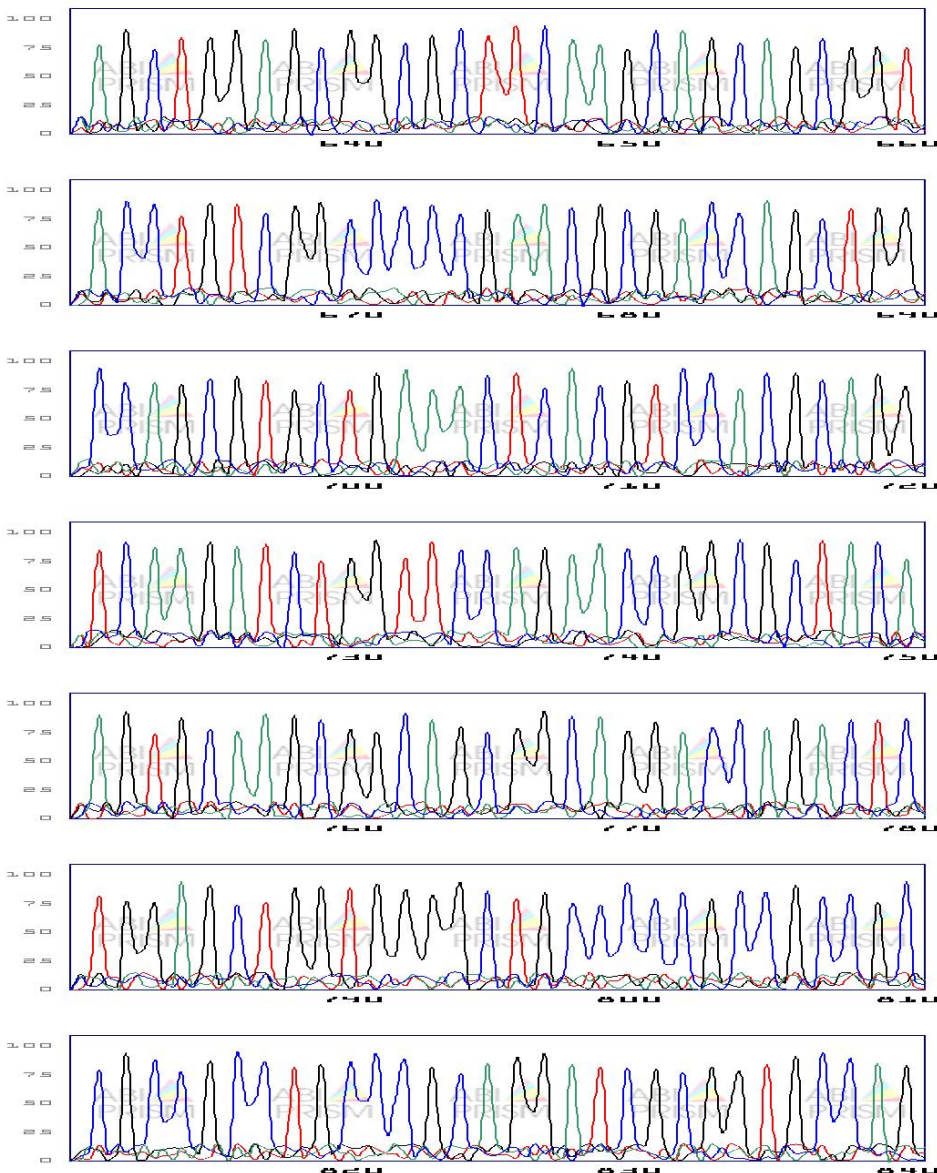


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4662 T1
22→4662 T1
Lane 22

Signal: G:526 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nx2.5 exon 1
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 4 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



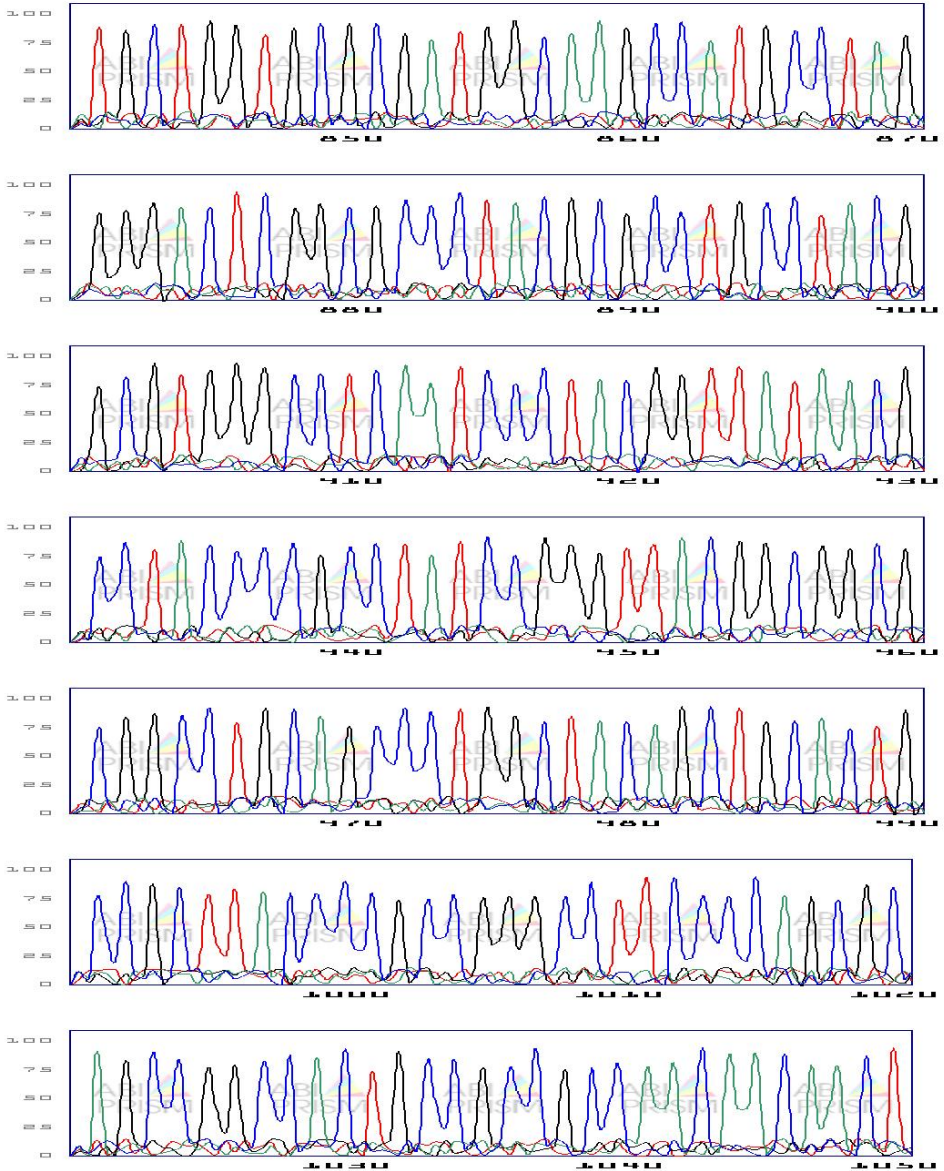


Model 377
Vers on 3-0
ABI1100
Version 3-0

22→4662 T1
22→4662 T1
Lane 22

Signal: G:528 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nkx2-5 exon 1
S: VICTOR HUGO RAHOS CANO

Page: 5 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



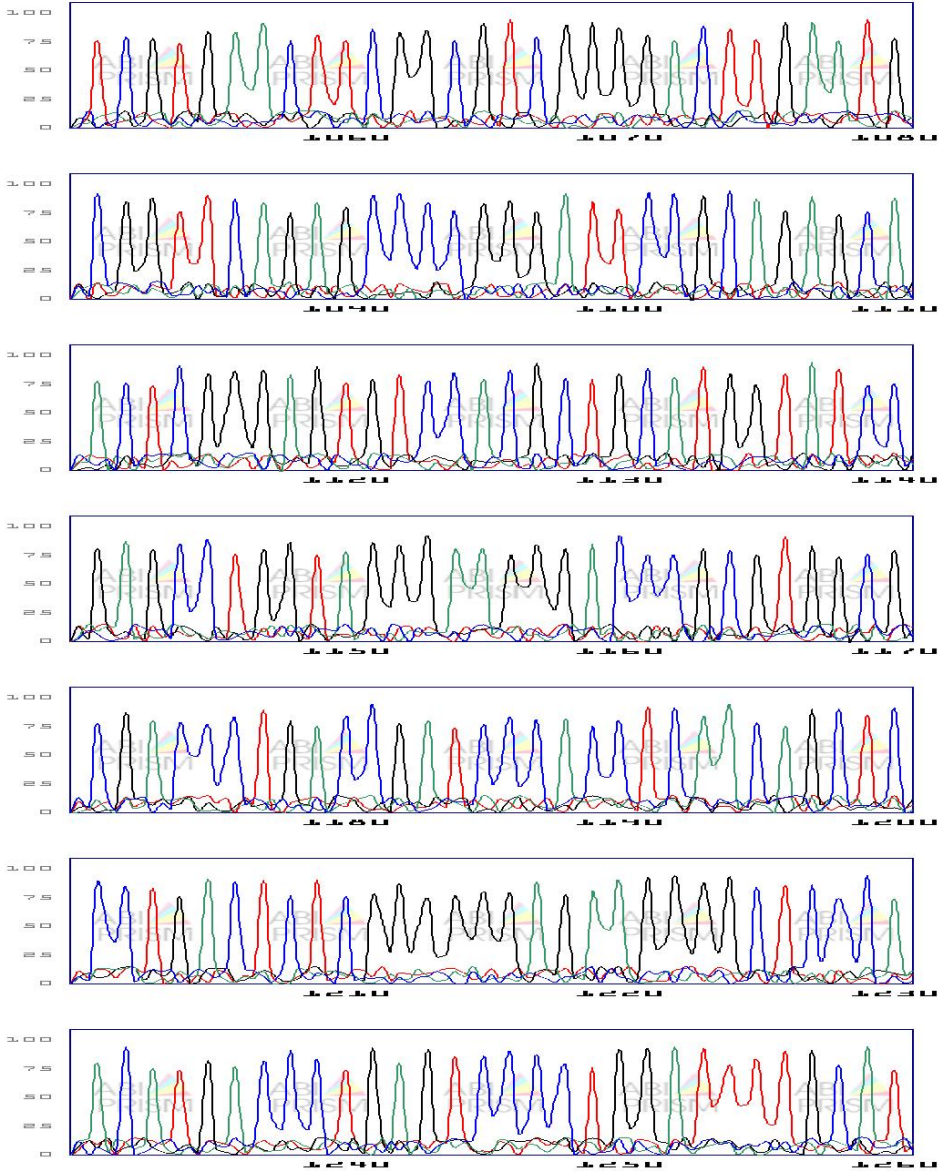


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22-94882 T1
22-94882 T1
Lane 22

Signal: G:528 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nkx2-5 exon 3
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 6 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



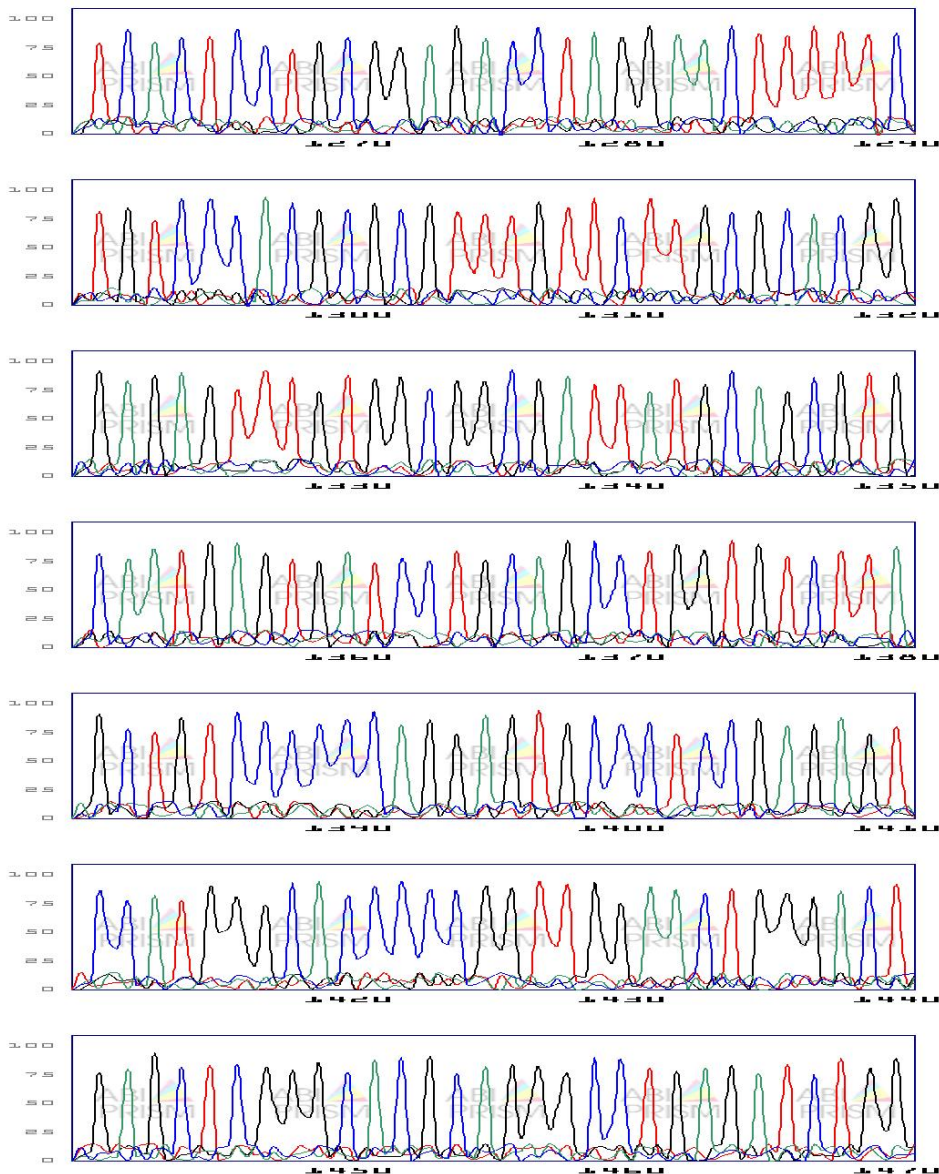


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4662 T1
22→4662 T1
Lane 22

Signal: G:526 A:547 T:432 C:350
BT (Set any primer)
MATRIX E
Nxx2.5 exon 3
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 7 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
00:50:15
NAME:
TISSUE:



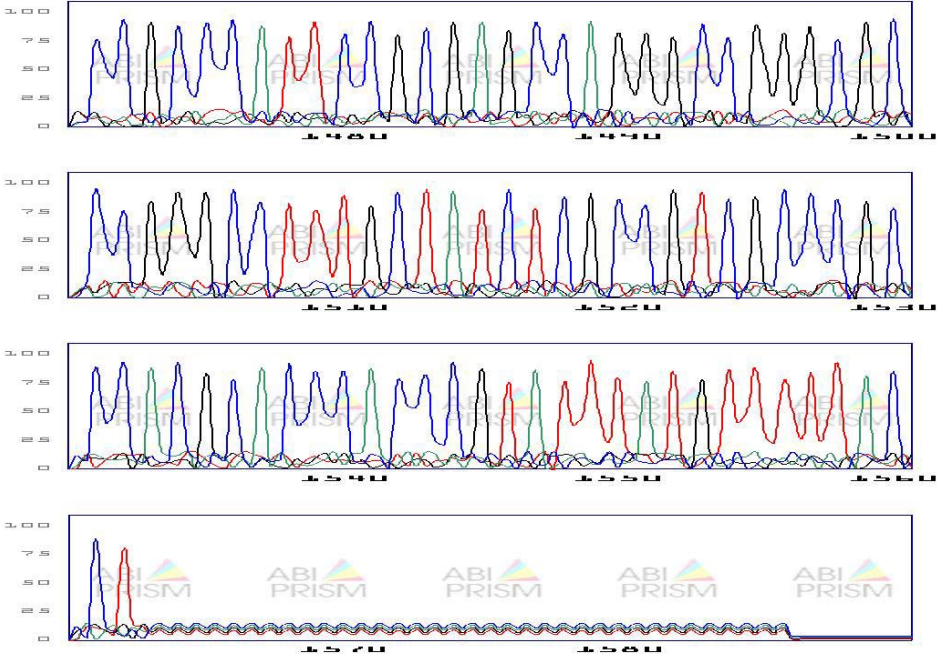


Model 377
Vers on 3-0
ABI100
Version 3-0

22→4662 T1
22→4662 T1
Lane 22

Signal: G:526 A:547 T:432 C:350
DT (Set any primer)
MATRIZ E
Nxx2.5 exon 3
S: VICTOR HUGO RAMOS CANO

Page: 8 of 8
DATE:
Thursday, October 19, 2006
16:09:33
NAME:
TISSUE:



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

001

CLAVE DEL ESTUDIO:

P001-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCGCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCGCGCCCTTACCGGCAAGT	AGCTGGGCGCGCCCTTACCGGCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCGAGATCTGGTTCCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	MUTADO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

001

CLAVE DEL ESTUDIO:

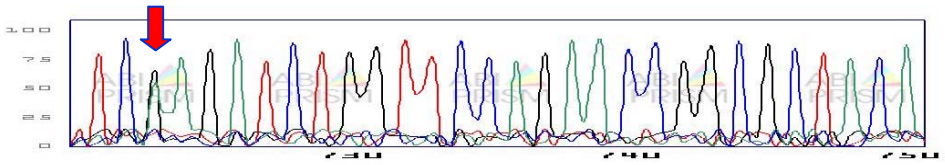
P001-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

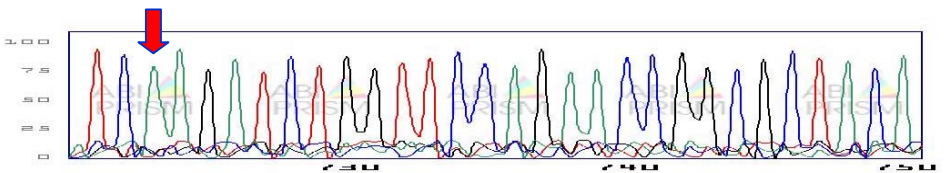
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
1	723 A-->G		183 Lys -->Glu	547

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

002

CLAVE DEL ESTUDIO:

P002-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCGCGCGCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCGCGCGCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGTGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	MUTADO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

PROBLEMA

002

LINFOCITOS

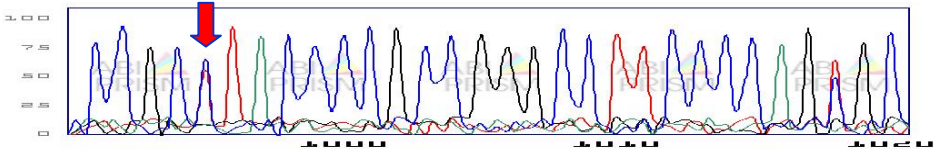
CLAVE DEL ESTUDIO:

P002-B

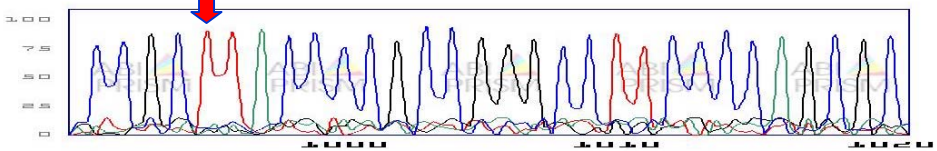
SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTCAGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTCAGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
2	995 T-->C		273 Ala

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS

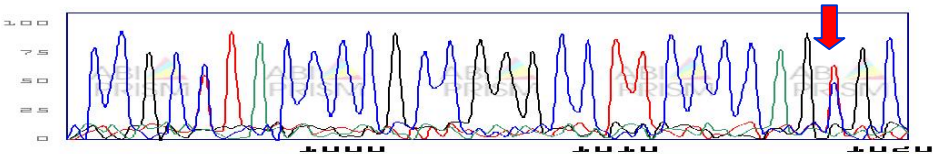


ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS

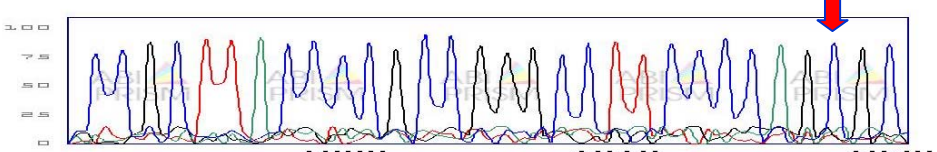


NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
2	1018 C-->T		281 Ala --> Val

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

003

CLAVE DEL ESTUDIO:

P003-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGCCGCGCCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGCCGCGCCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGCCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCGATGCCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
A TTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	MUTADO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGATC	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGATC	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

003

CLAVE DEL ESTUDIO:

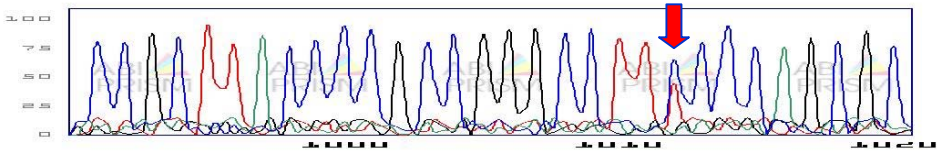
P003-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCCTGGTACAGCTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	CGACCCGTGACCCATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

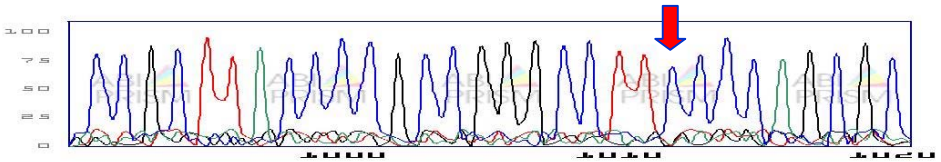
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
3	1012 C-->T		279 Ser --> Phe 836

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

004

CLAVE DEL ESTUDIO:

P004-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGTGC G CGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	MUTADO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTA C G	GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	MUTADO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGG C TTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	MUTADO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

004

CLAVE DEL ESTUDIO:

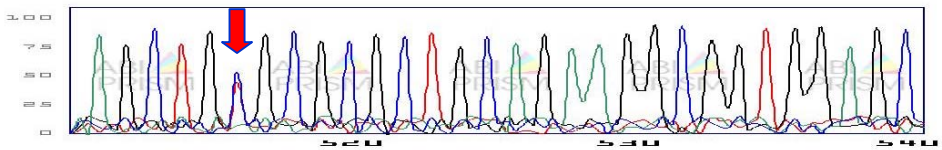
P004-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

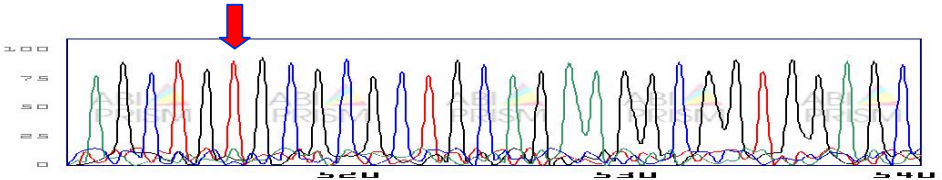
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
4	516 T-->C		114 Cys --> Arg	340

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



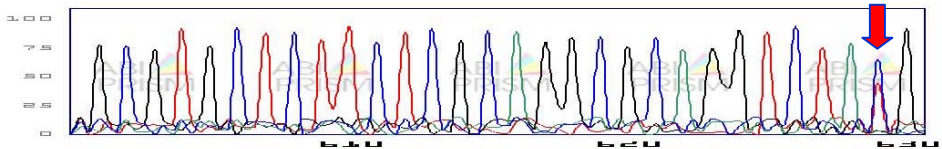
ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



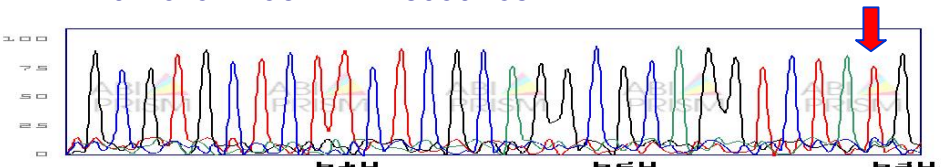
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
4	629 T-->C		151 Tyr	453

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



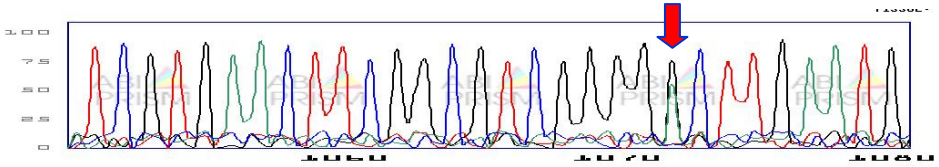
ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



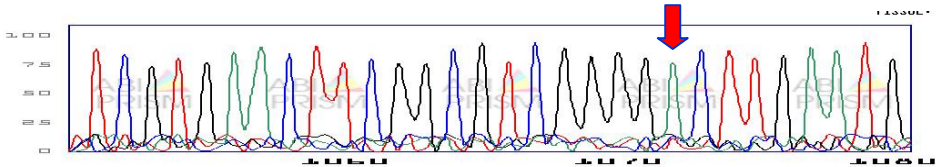
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
4	1072 A-->G		299 Asp --> Gly	896

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

005

CLAVE DEL ESTUDIO:

P005-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGGCTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	MUTADO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGCAAT	ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGCAAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

005

CLAVE DEL ESTUDIO:

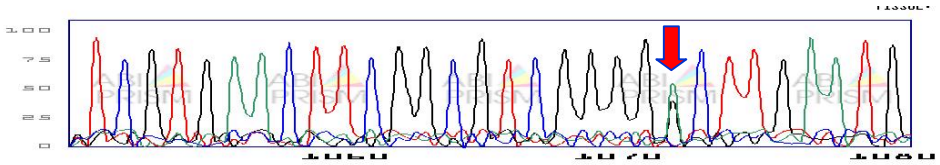
P005-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

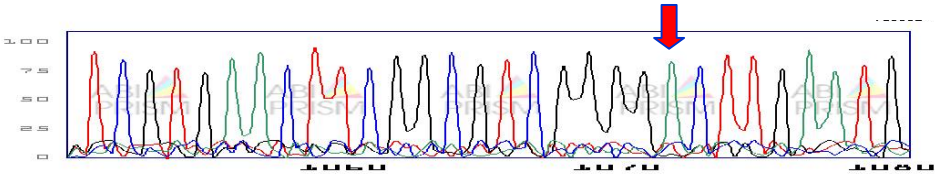
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
5	1072 A-->G		299 Asp --> Gly	896

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

PROBLEMA

006

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

P006-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCSCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCSCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAAC	IDENTICO
TCGTGAACCTCGCGCTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGCGCTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATAGATACC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATAGTATCC	MUTADO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCGAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCGAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

006

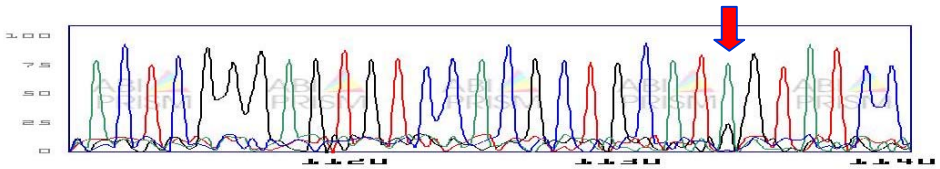
CLAVE DEL ESTUDIO:

P006-B

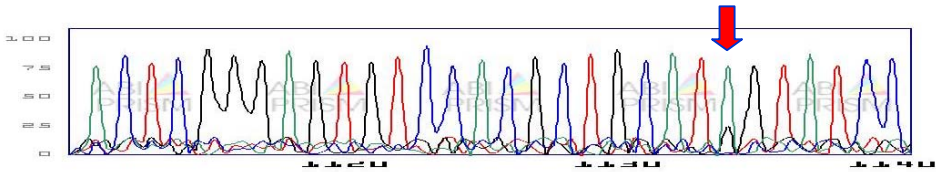
SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATAGATACC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATAGTATCC	MUTADO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGCAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCGAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCGAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
6	1134 G-->A	1134 G-->A	320 Gly --> Ser 958

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

007

CLAVE DEL ESTUDIO:

P007-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	MUTADO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCGAGATCTGGTTCCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCCAGAACCGGCGCTACA	MUTADO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGTGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	MUTADO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGACGCGAGGGCCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGACGCGAGGGCCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

PROBLEMA

007

LINFOCITOS

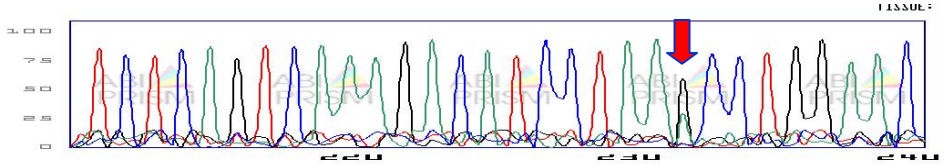
CLAVE DEL ESTUDIO:

P007-B

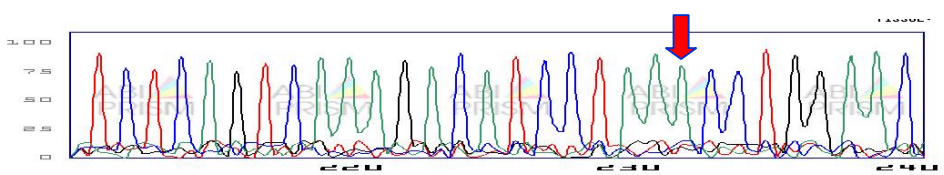
SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATACCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
7	232 A-->G	19 Asn --> Ser	56

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS

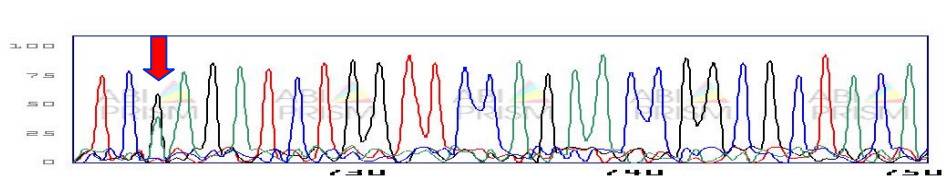


ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS

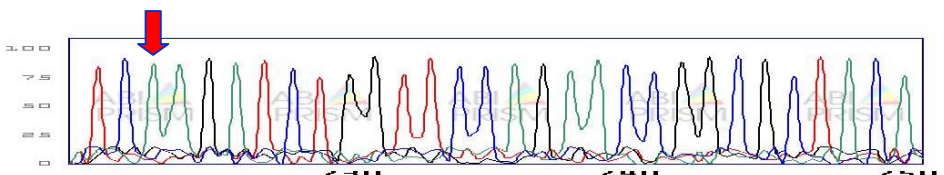


NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
7	723 A-->G	183 Lys --> Glu	547

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMIOCITOS

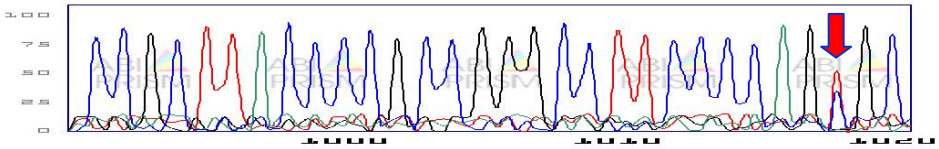


ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS

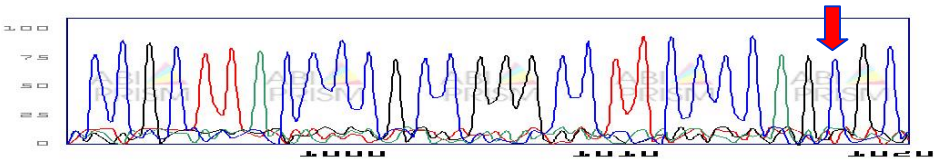


NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
7	1018 C-->T		281 Ala --> Val 842

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICOCITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

PROBLEMA

008

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

P008-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	MUTADO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACCTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	MUTADO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGCAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGTCAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGTCAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

008

CLAVE DEL ESTUDIO:

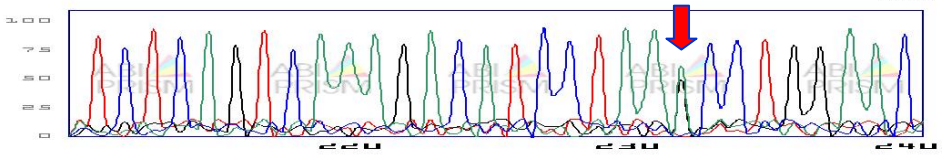
P008-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGACGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCG	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACCGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGACGCGAGGCGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

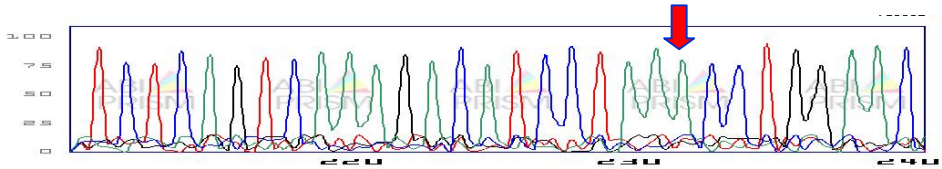
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
8	232 A-->G		19 Asn --> Ser	56

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICITOS



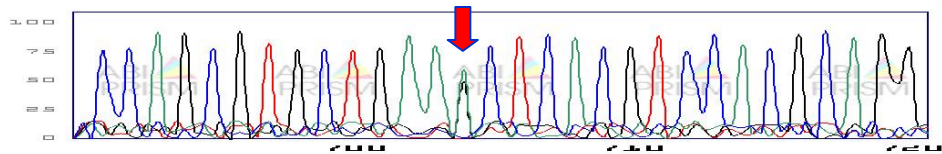
ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



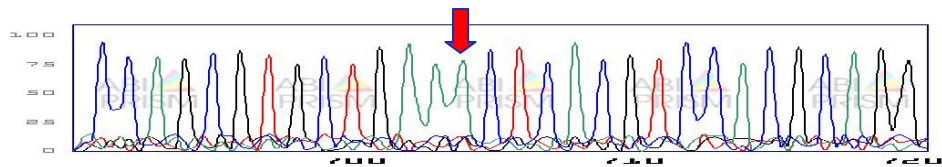
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
8	704 A-->G		176 Lys	528

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

009

CLAVE DEL ESTUDIO:

P009-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTCACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTCACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGATAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	MUTADO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCAGTGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCAGCGC	MUTADO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

009

CLAVE DEL ESTUDIO:

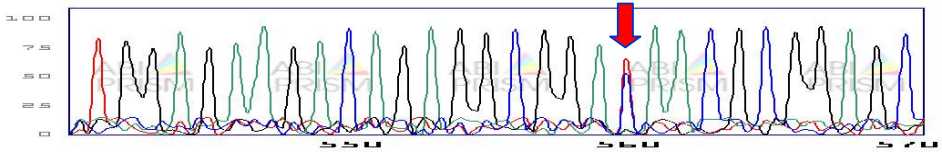
P009-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCAGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCAGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAAGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

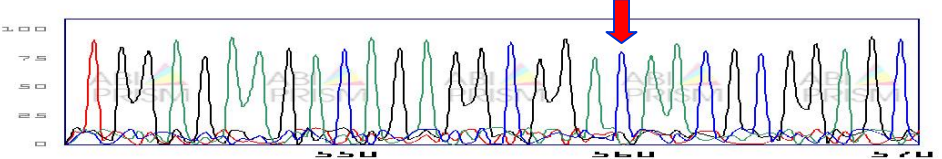
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
9	560 C-->T		128 Asp	384

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICIOTIS



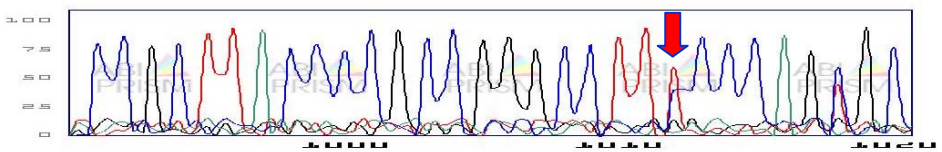
ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



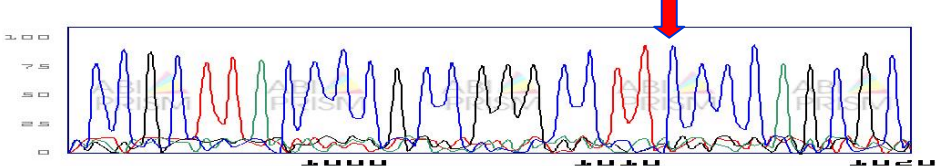
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
9	1012 C-->T		279 Ser --> Phe	836

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICIOTIS

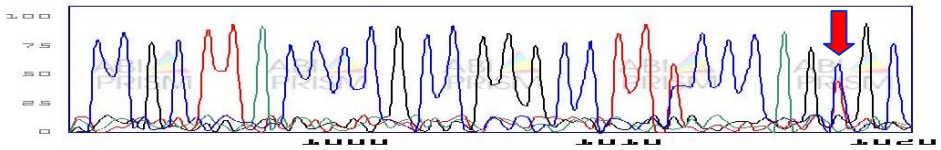


ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS

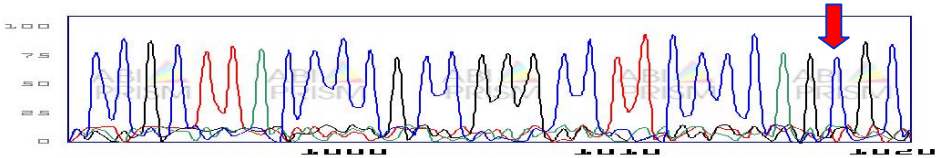


NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
9	1018 C-->T	281 Ala --> Val	842

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

010

CLAVE DEL ESTUDIO:

P010-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SECUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGTGC G CGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	MUTADO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGCAGCGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGAGCAGACTC	AGTGCAAGCGCGCAGCGGACGAGCAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTG T GCCGCCAACAACT	AGCCGGCCACTGCCGCCAACAACT	MUTADO
TCGTGAACCTCGCGCTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGCGCTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGCCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGCCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTGTCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTGTCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCGTATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCGTATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

010

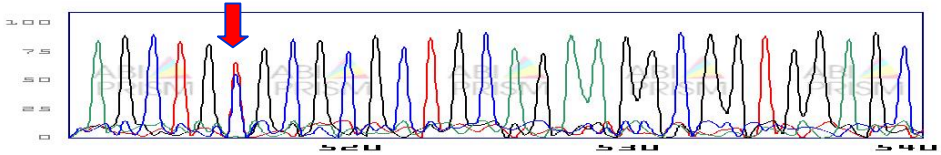
CLAVE DEL ESTUDIO:

P010-B

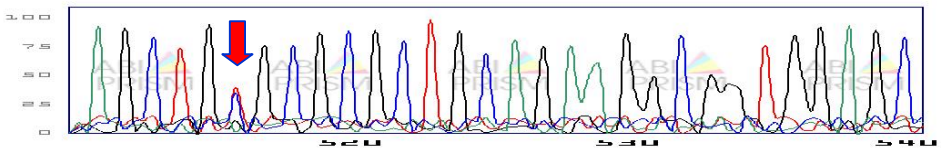
SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCAGCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGTGC ^G CGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	MUTADO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGCCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGC ^C CCCCGCCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGC ^C CCCCGCCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCAC	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCGGGCCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCTGCCGCCAACAACA	AGCCGGCCACTGCCGCCAACAACA	MUTADO
TCGTGAACCTCGGCTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGCT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTGCT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAAC ^T TTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAAC ^T TTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC ^T GGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC ^T GGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION		AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
10	516 T-->C	516 T-->C	114 Cys --> Arg	340

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICIOTIS

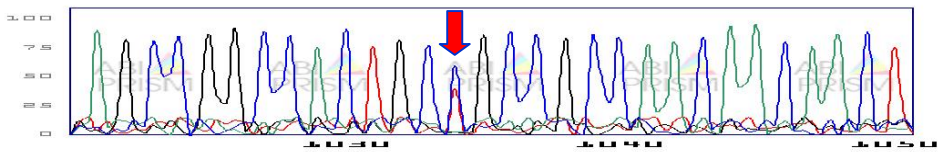


ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS

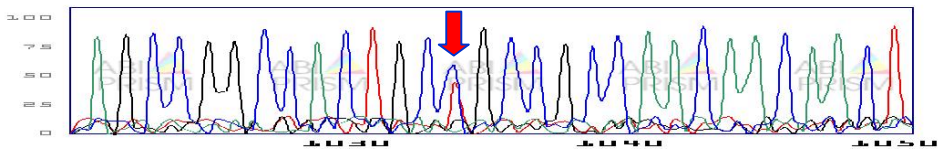


NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION		AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
10	1034 C-->T	1034 C-->T	286 Ala	858

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICIOTIS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

PROBLEMA

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

011

CLAVE DEL ESTUDIO:

P011-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCCGCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCGACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTAC G	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	MUTADO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGCAGGATCG T GGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGCAGGATCGCGGTGCCAG	MUTADO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCCATGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCCATGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGCGCTCGGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGCGCTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCGCGAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTGCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	GCTGTGCCCCAGGAGTGCCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC T GGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCGAGGGCCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCGAGGGCCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCCGGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCCGGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	CCGGGCTTTGCTATCTCGCCGTCGCCCGC	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

011

CLAVE DEL ESTUDIO:

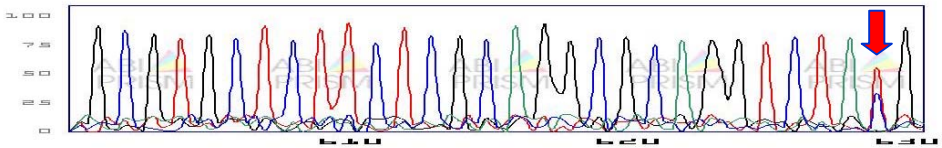
P011-B

SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTCAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGTGCAGAAAGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

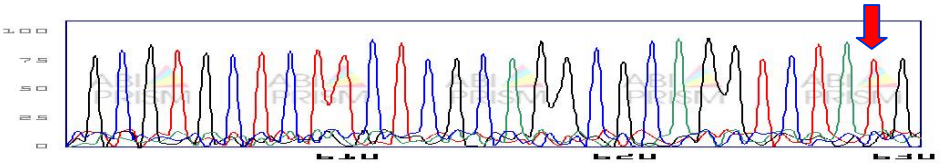
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
11	629 T-->C		151 Tyr	453

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICITOS



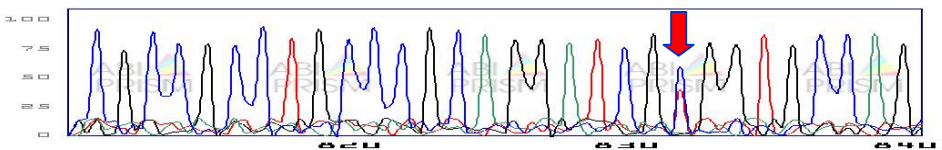
ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



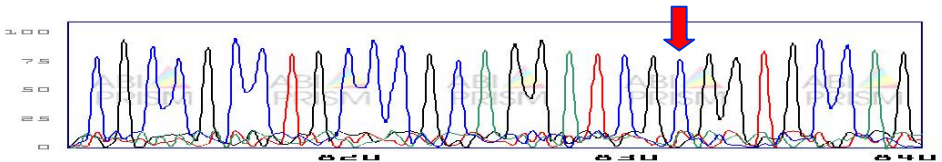
NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
---------------------------------------	----------	-----------------------	---------------------

	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS		
11	832 C—T		219 Ala --> Val	656

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICITOS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



GRUPO:

CLAVE DEL PACIENTE:

PROBLEMA

012

CARDIOMIOCITOS

CLAVE DEL ESTUDIO:

P012-A

SECUENCIACIÓN DE ADN EN CARDIOMIOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCCGCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGGCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	TGCTGGTGCAGCGATGGCAAGCATTGCCATG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGTCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGTCCGCCCGCAACAACAACCT	MUTADO
TCGTGAACTTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACTTCGGCGTCGGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGAT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACTTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGCACAGG	IDENTICO
GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAAC TGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTGAAGAAATGACGATCC	

GRUPO:

PROBLEMA

LINFOCITOS

CLAVE DEL PACIENTE:

012

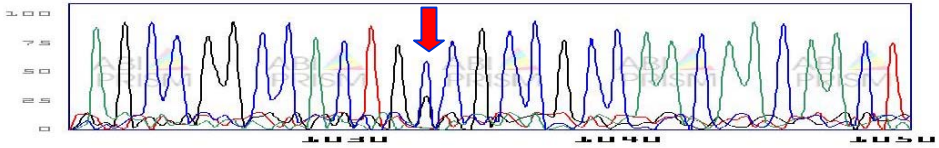
CLAVE DEL ESTUDIO:

P012-B

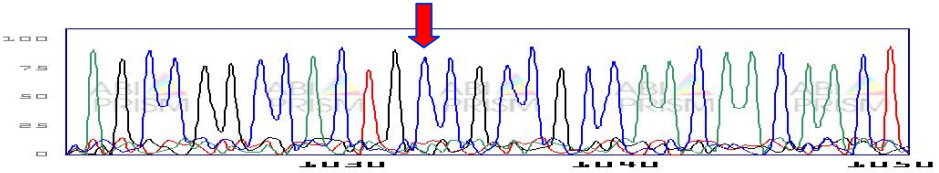
SECUENCIACIÓN DE ADN EN LINFOCITOS		
ELECTROFORETOGRAMA (RESULTADO DE 4 SECUENCIACIONES)	NM_004387.2 GENOMA HUMANO NCBI	CONTRASTE
EXON 1		
+1,+2,+3,+4,+5,+6,+7,+8,+9 -PRIMER SEQUENCE-TGC	GCCTGGTCCCGCCTCTCCTGCCCTTGTGC	
TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	TCAGCGCTACCTGCTGCCCGGACACATCCA	IDENTICO
GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	GAGCTGGCCGACGGGTGCGCGGGCGGGCGG	IDENTICO
CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	CGGCACCATGCAGGGAAGCTGCCAGGGGCC	IDENTICO
GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	GTGGGCAGCGCGCTTCTGCCGCCACCT	IDENTICO
GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	GGCGCTGTGAGACTGGCGTGCCACCATGT	IDENTICO
TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	TCCCCAGCCCTGCTCTACGCCACGCCT	IDENTICO
TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	TCTCAGTCAAAGACATCCTAAACCTGGAAC	IDENTICO
AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	AGCAGCAGCGCAGCCTGGCTGCCGCCGGAG	IDENTICO
AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	AGCTCTCTGCCCGCTTGAAGCCACCTGG	IDENTICO
CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	CGCCCTCCTCTGCATGCTGGCCGCTTCA	IDENTICO
AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	AGCCAGAGGCCTACGCTGGGCCGAGGCGG	IDENTICO
CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	CTGCGCCGGGCTCCAGAGCTGCGCGCAG	IDENTICO
AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	AGCTGGGCCGCGCCTTACCGGCCAAGT	IDENTICO
GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	GTGCGTCTGCCTTCCCGCCGCCCGCCT	IDENTICO
TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	TCTATCCACGTGCTACAGCGACCCCGACC	IDENTICO
CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	CAGCCAAGGACCCTAGAGCCGAAAAGAAAG	IDENTICO
EXON 02		
AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	AGCTGTGCGCGCTGCAGAAGGCGGTGGAGC	IDENTICO
TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	TGGAGAAGACAGAGGCGGACAACGCGGAGC	IDENTICO
GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	GGCCCCGGGCGGACGGCGGAGGAAGCCGC	IDENTICO
GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	GCGTGTCTTCTCGCAGGCGCAGGTCTATG	IDENTICO
AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	AGCTGGAGCGCGCTTCAAGCAGCAGCGGT	IDENTICO
ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	ACCTGTGCGCCCCGAACGCGACCAGCTGG	IDENTICO
CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	CCAGCGTGTGAAACTCAGCTCCACGCAGG	IDENTICO
TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	TCAAGATCTGGTTCAGAACCGGCGCTACA	IDENTICO
AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	AGTGCAAGCGCGGACGGCAGGACAGACTC	IDENTICO
TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	TGGAGCTGGTGGGGTGCCTCCCGCCGCCGC	IDENTICO
CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	CGCCGCTGCCCGAGGATCGCGGTGCCAG	IDENTICO
TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	TGCTGTGCGCGATGGCAAGCATTGCCTAG	IDENTICO
GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	GGGACTCGGCGCCCTACGCGCCTGCCTACG	IDENTICO
GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	GCGTGGGCTCAATCCTACGGTTATAACG	IDENTICO
CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	CCTACCCCGCTATCCGGGTTACGGCGGCG	IDENTICO
CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	CGGCCGTGACGCCCTGGCTACAGCTGCACCTG	IDENTICO
CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	CCGCTTACCCCGCCGGGCTTCCCCAGCGC	IDENTICO
AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	AGCCGGCCACTGCCCGCCCAACAACAACCT	IDENTICO
TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	TCGTGAACCTCGGCGTCGGGACTTGAATG	IDENTICO
CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	CGGTTACAGAGCCCCGGGATTCCGCAGAGCA	IDENTICO
ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	ACTCGGGAGTGTCCACGCTGCATGGTATCC	IDENTICO
GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	GAGCCTGGTAGGGAAGGGACCCGCGTGGCG	IDENTICO
CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	CGACCTGACCGATCCCACTCAACAGCTC	IDENTICO
CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	CCTGACTCTCGGGGGGAGAAGGGGCTCCCA	IDENTICO
ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	ACATGACCCCTGAGTCCCTGGATTTTGACT	IDENTICO
TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	TCACTCTGCGGAGACTAGGAACCTTTTC	IDENTICO
TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	TGTCCCACGCGGTTTGTCTTGGCACGG	IDENTICO
GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	GAGAGTTGTGGCGGCGATTATGCAGCGTG	IDENTICO
CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	CAATGAGTGATCTGCAGCCTGGTGTCTTA	IDENTICO
GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	GCTGTCCCCCAGGAGTGCCTCCGAGAGT	IDENTICO
CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	CCATGGGCACCCCGGTTGGAACCTGGGACT	IDENTICO
GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	GAGCTCGGGCAGCAGGGGCTGAGATCTGG	IDENTICO
CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	CCGCCATTCCGCGAGCCAGGGCCGGGCGC	IDENTICO
CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	CCGGGCTTTGCTATCTCGCGTCCGCCG	IDENTICO
CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	CCACGCACCCACCCGATTTATGTTTTTAC	IDENTICO
CTA-PRIMER SEQUENCE- +1582,+1583,+1584,+1585	CTATTGCTGTAAAGAAATGACGATCC	

NUMERO DE PACIENTE DEL GRUPO PROBLEMA	MUTACION	AMINOACIDO RESULTANTE	NUCLEÓTIDO AFECTADO
	MIOCARDIOCITOS	LEUCOCITOS	
12	1033 C-->T		286 Ala --> Val 857

ELECTROFORETOGRAMA CARDIOMICIOTIS



ELECTROFORETOGRAMA LEUCOCITOS



CONCENTRADO DE DATOS DE MUTACIONES ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES

AGLUTINADO DE MUTACIONES DE PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA					
GRUPO	PTE.	NO. DE MUTACIÓN	CARDIOMIOCITOS	LEUCOCITOS	CONSECUENCIAS
PROBLEMA	1	1	723 A-->G	SIN MUTACION	183 Lys -->Glu
	2	1	995 T-->C	SIN MUTACION	273 Ala
		2	1018 C-->T	SIN MUTACION	281 Ala --> Val
	3	1	1012 C-->T	SIN MUTACION	279 Ser --> Phe
	4	1	629 T-->C	SIN MUTACION	151 Tyr
		2	1072 A-->G	SIN MUTACION	299 Asp --> Gly
		3	516 T-->C	SIN MUTACION	114 Cys --> Arg
	5	1	1072 A-->G	SIN MUTACION	299 Asp --> Gly
	6	1	1134 G-->A	1134 G-->A	320 Gly --> Ser
	7	1	1018 C-->T	SIN MUTACION	281 Ala --> Val
		2	232 A-->G	SIN MUTACION	19 Asn --> Ser
		3	723 A-->G	SIN MUTACION	183 Lys -->Glu
8	1	704 A-->G	SIN MUTACION	176 Lys	
	2	232 A-->G	SIN MUTACION	19 Asn --> Ser	
9	1	1018 C-->T	SIN MUTACION	281 Ala --> Val	
	2	1012 C-->T	SIN MUTACION	279 Ser --> Phe	
	3	560 C-->T	SIN MUTACION	128 Asp	
10	1	1034 C-->T	1034 C-->T	286 Ala	
	2	516 T-->C	516 T-->C	114 Cys --> Arg	
11	1	629 T-->C	SIN MUTACION	151 Tyr	
	2	832 C-->T	SIN MUTACION	219 Ala --> Val	
12	1	1033 C-->T	SIN MUTACION	286 Ala --> Val	
CONTROL	1	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	2	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	3	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	4	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	5	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	6	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	7	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	8	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	9	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	10	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	11	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION
	12	NO	SIN MUTACION	SIN MUTACION	SIN MUTACION

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA;

22 Mutaciones fueron encontradas en los cardiomiocitos del grupo problema, de estas llama la atención que casi la cuarta parte (27%) son sinonímicas[‡], lo que aparentemente no afectaría el resultado en la adición de aminoácidos a la proteína en el ribosoma, sin embargo habla de algún modo de alteraciones en la secuencia de ADN que, probablemente se repitan en otros genes y en otras proteínas.

Solamente dos pacientes (tres mutaciones) que representan el 16.6% de los pacientes mostraron congruencia entre el análisis de Nkx-2.5 de leucocitos y cardiomiocitos

INCIDENCIA DE MUTACIONES (CARDIOMOCITOS)			
A	232 A-->G	19 Asn --> Ser	2
B	516 T-->C	114 Cys --> Arg	2
C	560 C-->T	128 Asp	1
D	629 T-->C	151 Tyr	2
E	704 A-->G	176 Lys	1
F	723 A-->G	183 Lys -->Glu	2
G	832 C-->T	219 Ala --> Val	1
H	995 T-->C	273 Ala	1
I	1012 C-->T	279 Ser --> Phe	2
J	1018 C-->T	281 Ala --> Val	3
K	1033 C-->T	286 Ala --> Val	1
L	1034 C-->T	286 Ala	1
M	1072 A-->G	299 Asp --> Gly	2
n	1134 G-->A	320 Gly --> Ser	1

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Variables demográficas:

SEXO:

GRUPO CONTROL:

HOMBRES: 66.6%

MUJERES: 33.3%

GRUPO PROBLEMA:

HOMBRES: 75%

MUJERES: 25%

$$\chi^2_{(HOMBRES \times HOMBRES)} = 0.086563$$

$$\chi^2_{(MUJERES \times MUJERES)} = 0.1992$$

Se concluye que los grupos son similares en cuanto a sexo.

[‡] Las mutaciones sinonímicas, a pesar de que muestran un cambio puntual en el orden de las pares de bases dan como resultado el mismo aminoácido, así la proteína es la misma y cumple la misma función.

EDAD:

Prueba t para edad		
	CONTROL	PROBLEMA
Media	2.75	1.583333333
Varianza	7.113636364	3.901515152
Observaciones	12	12
Coefficiente de correlación de Pearson	0.409834438	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	1.561702285	
P(T<=t) una cola	0.073324933	
Valor crítico de t (una cola)	1.795883691	
P(T<=t) dos colas	0.146649865	
Valor crítico de t (dos colas)	2.200986273	

Por lo que se deduce que los grupos son similares

PATOLOGÍA: Al ser idéntica en los dos grupos se consideran similar

ANÁLISIS DE LAS SECUENCIAS DE NKX-2.5

Se realizó el análisis de χ^2 de acuerdo al predicho Vs obtenido:

PORCENTAJE DE CONCORDANCIA ENTRE PACIENTES CON MUTACIONES DE CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN EL GRUPO PROBLEMA:

ESPERADO: 100%

ENCONTRADO: 16.6%

Valor estadístico: 4.62356347

P ($H_0 \rightarrow H_1$): 0.00065465

Se concluye que, la diferencia encontrada entre la concordancia de los pacientes con mutaciones de cardiomiocitos y leucocitos en el grupo problema es significativa, por lo que NO EXISTE CONCORDANCIA

PORCENTAJE DE CONCORDANCIA ENTRE PACIENTES CON MUTACIONES DE CARDIOMIOCITOS Y LEUCOCITOS EN EL GRUPO CONTROL:

ESPERADO: 100%

ENCONTRADO: 100%

Valor estadístico: 12.3988984

P ($H_0 \rightarrow H_1$): 0.4665

Se concluye que, la diferencia encontrada entre la concordancia de los pacientes con mutaciones de cardiomiocitos y leucocitos en el grupo problema NO es significativa, por lo que EXISTE CONCORDANCIA

Por lo que se acepta que en este estudio, NO EXISTE concordancia entre las mutaciones puntuales del Gen Nkx-2.5 en cardiomiocitos y leucocitos en los pacientes portadores de cardiopatía congénita sometidos a corrección quirúrgica.

El desarrollo de los conocimientos sobre la embriogenética del sistema cardiovascular ha permitido detectar diferentes complejos sindromáticos que de una u otra forma coalecen en malformaciones cardiovasculares y de otros órganos.

Sin embargo, si bien, se sabe que en muchos de los casos estos complejos sindromáticos existe la posibilidad de encontrarse con formulas genéticas distintas en un mismo individuo, entidad conocida como mosaicismo y que se presume como el resultado de la aparición de dos linajes diferentes en edades embrionarias muy tempranas.

Con esto se da por entendido y sentado que todos los tejidos que conforman a un organismo con mosaicismo deben tener una mezcla de linajes celulares, por lo que cualquier tejido sería suficiente para tener información detallada u precisa de los mismos, así la el hígado expresaría todos los linajes celulares que expresa el cerebro o el corazón.

Con el advenimiento de la secuenciación genética de diferentes exones de genes que tienen que ver con el desarrollo cardiovascular se han descubierto varias mutaciones puntuales en pacientes no sindromáticos que, se supone de forma tan científica como permite la ciencia actual, considerarlos como causas de dichas cardiopatías; mas aún contando con la información detallada de la secuenciación del genoma humano completo, se tiene un método de comparación de la secuencia obtenida de la que en condiciones normales se presenta.

Sin embargo con las técnicas de extracción del material genético de piezas anatómicas aún fijadas en formol, se repitió la búsqueda de mutaciones ahora obteniendo un numero considerablemente mayor de las mismas.

Quedaba por analizar una situación importante: El número de mutaciones en pacientes con cardiopatías congénitas en Nkx-2.5 era mucho mayor en los tejidos en donde se secuenciaban cardiomiocitos que en los que se secuenciaban leucocitos o células epiteliales, lo que conduce a pensar en que tal vez el desarrollo de linajes no sea tan temprano como se propone en los mosaicismos, sin embargo faltaría un estudio de contraste entre los cariomiocitos y los leucocitos, lo que constituye el propósito de esta tesis.

Las mutaciones encontradas en los pacientes son sorprendentemente similares a las halladas por varios investigadores.

Goldmuntz et al^{cl} encuentra en leucocitos mutaciones de alanina por valina en la posición 286 la cual también encontramos nosotros, asimismo Kasahara^{cli} describe varias mutaciones sinonímicas de las cuales nosotros encontramos dos (560 C→T y 629 T→C).

Sin embargo el estudio mas completo de mutaciones y ahora no en leucocitos ni en cultivos de células endoteliales sino en piezas anatómicas de diversas cardiopatías congénitas del Gen Nkx 2.5 fue el de Reamon-Buettner^{clii} quien describe el mayor numero de mutaciones de Nkx 2.5 del que se tenga idea en la literatura coincidiendo con los hallazgos que en nuestro estudio reportamos, sin embargo nuestro numero de mutaciones fue menor, probablemente porque el numero también lo fue.

Es importante determinar que si bien los resultados arrojan una diferencia significativa entre la secuenciación de NKx 2.5 de cardiomiocitos y leucocitos, este margen podría verse reducido con muestras mas grandes y si se incluyen pacientes con complejos sindrómicos en donde las afecciones al ser totales afectan a varios órganos y sistemas.

Si bien NKx 2.5 es uno de los genes mas estudiados en cuanto a cardiopatías congenitas se refieren faltan estudios encaminados a la detección de mutaciones puntuales en diferentes genes como GATA4, Tbx5, CFC, Pitx2 etc.

Table 2. NKX2-5 Mutation Summary

Nucleotide change (NM004387)	Nucleotide reference (coding region)	Amino acid change	Location	No. of positive patients (VSD)	No. of positive patients (ASD)	No. of positive patients (AVSD)	PCR-RFLP assay
Nonsynonymous							
196 T→C	20	7 Leu→Pro	Exon 1			1	
232 A→G	56	19 Asn→Ser	Exon 1, TN domain	18			
249 C→T	73	25 Arg→Cys	Exon 1	1			HhaI, create site
309 T→C	133	45 Ser→Pro	Exon 1	1			
327 T→C	151	51 Phe→Leu	Exon 1	1			
382 T→C	206	69 Leu→Pro	Exon 1	1			
406 C→T	230	77 Pro→Leu	Exon 1	1			
516 T→A	340	114 Cys→Ser	Exon 2		3	2	
516 T→C	340	114 Cys→Arg	Exon 2	8	6	8	
529 A→G	353	118 Lys→Arg	Exon 2	4	1		
547 A→G	371	124 Lys→Arg	Exon 2	6			
553 A→T	377	126 Glu→Val	Exon 2	4	2	5	
573 C→T	397	133 Pro→Ser	Exon 2	6			
579 G→A	403	135 Ala→Thr	Exon 2		1	8	AvaI, abolish site
607 T→C	431	144 Leu→Pro	Exon 2		3	8	
709 C→T	533	178 Thr→Met	Exon 2, HD	5			NlaIII, create site
723 A→G	547	183 Lys→Glu	Exon 2, HD, 3rd helix		7	22	TaqI, create site
735 C→T	559	187 Gln→Ter	Exon 2, HD, 3rd helix	6			XbaI, create site
751 A→C	575	192 Lys→Thr	Exon 2, HD, 3rd helix	6			TaqI, create site
751 A→G	575	192 Lys→Arg	Exon 2, HD, 3rd helix	2			BfmI, create site
757 A→G	581	194 Lys→Arg	Exon 2, HD, 3rd helix	2			BsgI, create site
790 T→A	614	205 Val→Glu	Exon 2	6			
832 C→T	656	219 Ala→Val	Exon 2, NK2-SD	10			
852 G→A	676	226 Asp→Asn	Exon 2	2			
918 T→C	742	248 Tyr→His	Exon 2	5			
1011 T→C	835	279 Ser→Pro	Exon 2	3			
1012 C→T	836	279 Ser→Phe	Exon 2	11		13	
1018 C→T	842	281 Ala→Val	Exon 2	24	5	5	BmrI, create site
1033 C→T	857	286 Ala→Val	Exon 2	3	11	8	
1056 A→C	880	294 Asn→His	Exon 2	2		14	
1072 A→G	896	299 Asp→Gly	Exon 2	9	6	21	
1089 A→G	913	305 Ser→Gly	Exon 2	1			
1134 G→A	958	320 Gly→Ser	Exon 2	8	4	5	
1141 G→A	965	322 Arg→Gln	Exon 2	2			
1149 T→C	973	Stop→Gln	Exon 2	3	2	7	
Synonymous							
239 A→G	63	21 Glu	Exon 1, dbSNP	2AA: 26 AG	12 AG	6AA: 17 AG	BpmI, create site
560 C→T	384	128 Asp	Exon 2		6	19	
614 G→T	438	146 Ser	Exon 2		3	10	
629 T→C	453	151 Tyr	Exon 2, HD	22	5	1	AccI, create site
677 A→G	501	167 Glu	Exon 2, HD	2			
680 C→T	504	168 Arg	Exon 2, HD	5			
704 A→G	528	176 Lys	Exon 2, HD		6	18	
779 T→C	603	201 Thr	Exon 2	2			
902 C→G	726	242 Gly	Exon 2	10			
995 T→C	819	273 Ala	Exon 2	28	4	6	
1034 C→T	858	286 Ala	Exon 2		2	17	
1079 T→C	903	301 Asn	Exon 2	1			
1118 A→G	942	314 Gly	Exon 2	4	6	8	
1142 A→G	966	322 Arg	Exon 2	28	1	1	MspI, create site
Untranslated region							
113 C→T			Exon 1, 5' UTR	1			
141 C→T			Exon 1, 5' UTR	1			
1156 G→A			Exon 2, 3' UTR	13	13	23	
1212 T→G			Exon 2, 3' UTR, dbSNP	28 GT	1GG: 14 GT	12 GG: 11 GT	
Intronic region							
-24 IVS C→A			Intron	28		1	
-11 IVS T→C			Intron		4	1	

- A) La incidencia de mutaciones en el tejido cardiaco en los pacientes con cardiopatías congénitas no es despreciable.
- B) La gran mayoría de los pacientes de nuestra población son mosaicismos que sugieren que en el desarrollo temprano embrionario se sucedió mutación puntual por intercambio sinonímica o no sinonímica que afecta al corazón y no a otros tejidos.
- C) Esto explicaría el que los paciente desarrollen cardiopatías congénitas por mutaciones no sindromáticas
- D) Los leucocitos y otros tejidos en los que tradicionalmente se realiza la secuenciación NO permiten descartar al ciento por cien la ausencia de mutaciones en los pacientes con cardiopatías congénitas no sindromáticos.
- E) Al tener mosaicismo, los pacientes con cardiopatías congénitas no sindromáticos podrían ser sujetos de un programa futuro de clonación de corazones humanos sin necesidad de re-estructurar el DNA alterado mediante ingeniería genética.
- F) Nuestros resultados coinciden con lo reportado en la literatura mundial.
- G) Queda determinar un método que, sin ser invasivo como la toma de tejido del corazón de forma directa permita ser elemento fiable al caracterizar las mutaciones puntuales que dan origen a las cardiopatías congénitas.
- H) Faltan estudios encaminados a determinar mutaciones puntuales en cardiomiocitos y leucocitos en otros genes.

ANEXO 1

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con

las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsible para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.
23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.
29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados. A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29
30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Nota de Clarificación del Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

Nota de Clarificación del Párrafo 30 de la Declaración de Helsinki

Por la presente, la AMM reafirma su posición de que es necesario durante el proceso de planificación del estudio identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. Los arreglos para el acceso después del ensayo u otra atención deben ser descritos en el protocolo del estudio, de manera que el comité de revisión ética pueda considerar dichos arreglos durante su revisión.

La Declaración de Helsinki (Doc. 17.C) es un documento oficial de la Asociación Médica Mundial, organismo representante mundial de los médicos. Fue adoptada por primera vez en 1964 (Helsinki, Finlandia) y revisada en 1975 (Tokio, Japón), 1983 (Venecia, Italia), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset West, Sudáfrica) y 2000 (Edimburgo, Escocia). Nota de Clarificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

9.10.2004

ANEXO 2

Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la Genética y la Medicina

Adoptada por la Asamblea General de la AMM, Santiago 2005

Introducción

1. Durante los últimos años, el campo de la genética ha experimentado rápidos cambios y avances. Las áreas de terapia génica e ingeniería genética y el desarrollo de nuevas tecnologías presentan posibilidades que no se podían imaginar hace sólo algunas décadas.
2. El Proyecto Genoma Humano abrió nuevas posibilidades de investigación. Sus aplicaciones también resultaron útiles para la atención clínica, al permitir que el médico utilice los conocimientos sobre el genoma humano para diagnosticar futuras enfermedades y también individualizar terapias medicinales (farmacogenómica).
3. Debido a esto, la genética ha pasado a ser parte integral de la medicina de atención primaria. Considerando que antes la genética médica estaba dedicada al estudio de los trastornos genéticos más bien raros, el Proyecto Genoma Humano ha establecido una contribución genética para una variedad de enfermedades comunes. Por esto, es obligatorio que todos los médicos tengan conocimientos prácticos en este campo.
4. La genética es un área de la medicina con enormes consecuencias médicas, sociales, éticas y legales. La AMM ha elaborado esta Declaración para abordar algunas de estas inquietudes y orientar a los médicos. Estas normas deben ser actualizadas conforme a los avances en el campo de la genética.

Temas Principales:

Exámenes Genéticos

5. La identificación de los genes relacionados con enfermedades ha producido un aumento en la cantidad de exámenes genéticos disponibles que detectan una enfermedad o el riesgo de una persona de contraer esa enfermedad. Puesto que la cantidad y el tipo de dichos exámenes y las enfermedades que detectan aumentan, existe preocupación sobre la fiabilidad y las limitaciones de estos exámenes, al igual que las consecuencias del examen y su informe. La capacidad del médico para interpretar los resultados del examen y aconsejar a sus pacientes también ha sido puesta a prueba por la proliferación de conocimientos.
6. El examen genético se puede realizar antes de casarse o de tener hijos para detectar la presencia de genes portadores que pueden afectar la salud del futuro bebé. Los médicos deben fomentar los exámenes antes del casamiento o del

embarazo en las poblaciones que tengan una alta frecuencia de ciertas enfermedades genéticas. Se debe proporcionar orientación genética a las personas o parejas que optan por someterse a estos exámenes.

7. Los exámenes genéticos durante el embarazo se deben ofrecer como una opción. En los casos en los que no es posible una intervención médica después del diagnóstico, esto debe ser explicado a la pareja antes de que tomen la decisión de someterse al examen.
8. Durante los últimos años, con la llegada de la FIV, los exámenes genéticos se han extendido al diagnóstico genético de preimplantación de embriones (PGD). Esto puede ser una herramienta útil en los casos en que una pareja tiene muchas posibilidades de concebir un hijo con una enfermedad genética.
9. Como el objetivo de la medicina es tratar, en casos en que no existe enfermedad o discapacidad, la selección genética no debe ser empleada como un medio para producir niños con características predeterminadas. Por ejemplo, la selección genética no debe utilizarse para elegir el sexo, a menos que exista una enfermedad relacionada con el sexo. Asimismo, los médicos no deben tolerar el uso de estos exámenes para promover atributos personales que no tengan relación con la salud.
10. El examen genético sólo debe realizarse con el consentimiento informado de la persona o de su representante legal. El examen genético por predisposición a una enfermedad sólo debe realizarse en adultos que otorguen su consentimiento, a menos que exista tratamiento disponible para su condición y que los resultados del examen faciliten la instigación temprana de este tratamiento.
11. El consentimiento informado total para el examen genético debe incluir los siguientes factores:
 - a. Las limitaciones del examen genético, incluido el hecho de que la presencia de un gen específico puede indicar una predisposición a la enfermedad más bien que la enfermedad misma y no pronostica definitivamente la posibilidad de desarrollar una cierta enfermedad, en particular con trastornos por diversos factores.
 - b. El hecho de que una enfermedad puede manifestarse de una o varias formas y en diversos grados.
 - c. Información sobre la naturaleza y el pronóstico de la información recibida de los exámenes.
 - d. Los beneficios del examen, incluido el alivio de la incertidumbre y la capacidad de tomar decisiones informadas, incluida la posibilidad de aumentar o disminuir las selecciones y revisiones regulares para implementar medidas destinadas a reducir el riesgo.
 - e. Las consecuencias de un diagnóstico positivo y las posibilidades de tratamiento.

- f. Las posibles consecuencias para los familiares del paciente en cuestión.
12. En el caso de un diagnóstico positivo que pueda tener consecuencias para terceros, como parientes cercanos, se debe incitar a la persona que fue examinada a que analice los resultados del examen con esos individuos. En los casos en que el no dar a conocer los resultados implique una amenaza directa e inminente para la vida o la salud de una persona, el médico puede revelar los resultados a terceros, pero debe consultar esto generalmente con el paciente primero. Si el médico tiene acceso a un comité de ética, es preferible consultarlo antes de revelar los resultados a terceros.

Orientación Genética

13. Por lo general, la orientación genética se ofrece antes de casarse o de la concepción, a fin de evitar la posibilidad de concebir un niño con problemas, durante el embarazo para determinar la condición del feto o a un adulto para establecer si está expuesto a cierta enfermedad.
14. A las personas que tienen un mayor riesgo de concebir un niño con una enfermedad específica se les debe ofrecer orientación genética antes de la concepción o durante el embarazo. Por otra parte, a los adultos con más riesgo a diversas enfermedades como el cáncer, las enfermedades mentales o neurodegenerativas, en las que se puede probar el riesgo, debe dárseles a conocer la posibilidad de la orientación genética.
15. Debido a la complejidad científica de los exámenes genéticos y a las consecuencias prácticas y emocionales de los resultados, la AMM considera que es muy importante entregar educación y formación a los estudiantes de medicina y los médicos sobre la orientación genética, en especial la orientación relacionada con el diagnóstico presintomático de la enfermedad. Los orientadores genéticos independientes también cumplen una función importante. La AMM reconoce que pueden producirse situaciones muy complejas que necesiten la participación de especialistas médicos en genética.
16. En todos los casos en que se ofrezca la orientación genética debe ser sin directivas y debe proteger el derecho del paciente a negarse a ser examinado.
17. En el caso de una orientación que se da antes o durante el embarazo, se debe entregar información a los futuros padres que sirva de base para tomar una decisión informada sobre la maternidad, pero no debe ser influenciada por la opinión personal del médico sobre el tema, además el médico debe tener cuidado de no imponer su propio juicio moral al juicio de los futuros padres. Cuando un médico sea moralmente contrario a la anticoncepción o al aborto puede optar por no prestar estos servicios, pero debe advertir a los futuros padres que existe un problema genético potencial y debe hacer notar la opción de la anticoncepción o del aborto y también las posibilidades de tratamientos, los exámenes genéticos pertinentes y la disponibilidad de la orientación genética.

Confidencialidad de los Resultados

18. Al igual que todos los historiales médicos, los resultados de los exámenes genéticos deben mantenerse en estricto secreto y no deben ser revelados a terceros sin el consentimiento de la persona examinada. Los terceros a quienes bajo ciertas circunstancias se pueden revelar los resultados están identificados en el párrafo 12.
19. Los médicos deben apoyar la aprobación de leyes que garanticen que ninguna persona debe ser discriminada en base a su estructura genética en materia de derechos humanos, empleo y seguros.

Terapia Génica e Investigación Genética

20. La terapia génica representa una combinación de técnicas utilizadas para corregir los genes defectuosos que producen enfermedades, en particular en el campo de la oncología, hematología y trastornos inmunes. La terapia génica todavía no es una terapia activa, todavía está en una etapa de investigación clínica. Sin embargo, debido al continuo avance en esta actividad, se debe proceder conforme a los siguientes principios:
 - a. La terapia génica que se realiza en el contexto de la investigación debe cumplir con los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki, mientras que la terapia realizada en el marco de un tratamiento debe cumplir con las normas de la práctica médica y responsabilidad profesional.
 - b. Siempre debe obtenerse el consentimiento informado del paciente sometido a la terapia. Este consentimiento informado debe incluir los riesgos de la terapia génica, incluso el hecho de que el paciente puede tener que realizar múltiples terapias génicas, el riesgo de una respuesta inmune y los problemas potenciales que surjan de la utilización de vectores virales.
 - c. La terapia génica sólo se debe realizar después de efectuar un cuidadoso análisis de los riesgos y beneficios que implica y una evaluación de la efectividad observada de la terapia, comparada con los riesgos, efectos secundarios, disponibilidad y efectividad de otros tratamientos.
21. Ahora es posible efectuar una selección de embriones para producir células madre u otras terapias destinadas a un hermano que sufra de un trastorno genético. Esto puede considerarse una práctica médica aceptable cuando no existe evidencia de que se crea un embrión exclusivamente con este objetivo.
22. Los descubrimientos genéticos deben compartirse lo máximo que sea posible entre países para beneficiar a la humanidad y evitar la duplicación de la investigación y el riesgo inherente a la investigación en este campo.
23. En el caso de la investigación genética realizada con grandes grupos de población, se debe tratar de evitar la posible estigmatización.

Clonación

24. Los últimos avances en la ciencia han permitido la clonación de mamíferos y crean la posibilidad de utilizar dichas técnicas de clonación en seres humanos.
25. La clonación incluye la clonación terapéutica, específicamente la clonación de células madre individuales para producir una copia sana de un tejido u órgano enfermo para utilizarla en trasplante y la clonación reproductiva, es decir, la clonación de un mamífero existente para producir un duplicado de dicho mamífero. La AMM se opone a la clonación reproductiva y en muchos países se considera que plantea más problemas éticos que la clonación terapéutica.
26. Los médicos deben actuar conforme a los códigos de ética médica de sus países respecto a la clonación y tener presente la legislación que regula esta actividad.

ANEXO 3

Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la Reforma de la responsabilidad médica

Adoptada por la Asamblea General de la AMM, Santiago 2005

1. En el mundo existe un aumento de la cultura del litigio que afecta de manera negativa la práctica de la medicina y la disponibilidad y calidad de los servicios de salud. Algunas asociaciones médicas nacionales informan sobre una crisis de responsabilidad médica en la que la práctica de pleitos produce un incremento de los costos de salud, lo que restringe el acceso a los servicios de salud y obstaculiza los esfuerzos por mejorar la seguridad del paciente y la calidad. En otros países, las demandas por responsabilidad médica no son tan numerosas, pero las asociaciones médicas nacionales de dichos países deben estar alertas frente a los problemas y consecuencias que puede producir un aumento en la frecuencia y gravedad de las demandas por responsabilidad médica contra los médicos.
2. Las demandas por responsabilidad médica han aumentado mucho los costos de salud, lo que ha desviado los escasos recursos de salud hacia el sistema legal y los ha alejado de la atención directa del paciente, la investigación y la formación del médico. La cultura del pleito también ha dificultado la distinción entre negligencia y resultados adversos inevitables, lo que produce con frecuencia una determinación aleatoria del nivel de atención. Esto ha contribuido a la percepción general de que cualquier persona puede demandar por casi cualquier cosa, con la idea de obtener un gran premio. Esta práctica engendra el cinismo y la desconfianza tanto en el sistema médico como en el legal con graves consecuencias para la relación médico-paciente.
3. Al adoptar esta declaración, la Asociación Médica Mundial hace un llamamiento urgente a todas las asociaciones médicas nacionales para exigir la creación de un sistema de justicia médica confiable en sus respectivos países. Los sistemas legales deben asegurar que los pacientes estén protegidos de las prácticas dañinas, los médicos estén protegidos de los juicios sin méritos y las determinaciones del nivel de atención sean consistentes y seguras, de modo que todas las partes sepan en qué contexto funcionan.
4. En esta declaración, la Asociación Médica Mundial desea informar a las asociaciones médicas nacionales sobre algunos de los hechos y problemas relacionados con las demandas por responsabilidad médica. Las leyes y los sistemas jurídicos en cada país, como las tradiciones sociales y condiciones económicas, influirán en la aplicación de ciertos elementos de esta declaración para cada asociación médica nacional, pero no disminuirán la importancia fundamental de esta declaración.

5. El aumento de la frecuencia y la gravedad de las demandas por responsabilidad médica puede ser el resultado, en parte, de una o más de las siguientes circunstancias:
 - a. El progreso en los conocimientos médicos y de la tecnología médica permite que los médicos logren proezas que eran imposibles en el pasado, pero estos logros implican riesgos importantes en muchos casos.
 - b. La presión ejercida en los médicos por organizaciones privadas de atención administrada o sistemas de salud manejados por gobiernos para limitar los costos de la atención médica.
 - c. La confusión entre el derecho a la atención médica, que es accesible, y el derecho a lograr y mantener la salud, que no se puede garantizar.
 - d. El papel que representa la prensa, al fomentar la desconfianza en los médicos y cuestionar su capacidad, conocimientos, conducta y control del paciente y al sugerir a éstos que presenten reclamos contra los médicos.
6. Se debe hacer una distinción entre el daño producido por la negligencia médica y el accidente desafortunado durante la atención médica y el tratamiento, sin que haya responsabilidad del médico.
 - a. La lesión causada por negligencia es el resultado directo de la falla del médico a la conformidad de las normas de la atención para el tratamiento de la condición del paciente, o la falta de conocimiento del médico al prestar atención al paciente.
 - b. Un accidente desafortunado es una lesión producida durante un tratamiento médico, que no fue el resultado de falta de conocimiento por parte del médico tratante, de la cual el médico no es responsable.
7. La indemnización de los pacientes víctimas de accidente médico debe ser determinada por sistemas diferentes si se trata de una demanda por responsabilidad médica o de un accidente desafortunado que ocurre durante la atención médica y el tratamiento, al menos que exista un sistema alternativo en marcha, como un sistema sin faltas o un sistema de solución alternativa.
 - a. En el caso de un accidente desafortunado sin responsabilidad del médico, cada país debe determinar si se debe indemnizar al paciente por el accidente y si es así, el origen de los fondos para cancelar dicha indemnización. Las condiciones económicas del país determinarán si existen dichos fondos de solidaridad para indemnizar al paciente, sin estar a expensas del médico.
 - b. Las leyes de cada nación deben prever los procedimientos necesarios a fin de establecer la responsabilidad de las demandas por responsabilidad médica y determinar la cantidad de la indemnización del paciente, en los casos en que se compruebe la negligencia.

8. Las asociaciones médicas nacionales deben considerar algunas o todas de las siguientes actividades, a fin de proporcionar un tratamiento equitativo y justo a pacientes y médicos:
- a. Crear para el público, campañas de información sobre los riesgos inherentes a ciertos tratamientos médicos y cirugía avanzados; para los profesionales, programas de formación sobre la necesidad de obtener un consentimiento informado de los pacientes sobre dichos tratamientos y cirugía.
 - b. Implementar campañas de sensibilidad pública para mostrar los problemas en medicina y la prestación de atención médica, según la estricta necesidad del control de los costos.
 - c. Elevación del nivel y de la calidad de educación médica para todos los médicos, incluyendo el mejoramiento de la formación clínica.
 - d. Crear y participar en programas destinados a los médicos encargados de mejorar la calidad de la atención médica y de los tratamientos.
 - e. Implementar una política apropiada de formación para médicos que tienen conocimientos insuficientes, incluyendo una política de limitación del ejercicio profesional hasta que dichas insuficiencias sean corregidas.
 - f. Informar al público y al gobierno sobre el peligro del desarrollo de diferentes formas de medicina defensiva (aumento de atención o al contrario, abstención de médicos, desinterés de parte de médicos jóvenes por ciertas especialidades a alto riesgo o la renuencia de los médicos u hospitales a tratar pacientes con mayor riesgo).
 - g. Informar al público sobre la posibilidad de accidentes durante un tratamiento médico que no son negligencia del médico y crear procedimientos simples para que los pacientes reciban explicaciones en casos adversos y para ser informado de las medidas que se deben adoptar destinadas a obtener compensación, si existen.
 - h. Solicitar protección legal para los médicos cuando los pacientes sufren accidentes que no son resultado de negligencia médica y participar en las decisiones sobre la conveniencia de entregar compensaciones por pacientes afectados durante el tratamiento médico sin ninguna negligencia.
 - i. Participar en la formulación de leyes y procedimientos aplicables a las demandas por responsabilidad médica.
 - j. Oponerse firmemente a demandas poco serias y a cobros por contingencia de parte de los abogados.

- k. Explorar procedimientos innovativos de resolución de pleitos para tratar las demandas por responsabilidad médica, como acuerdos entre las partes, en lugar de un proceso judicial.
- l. Promover la idea de que los médicos se aseguren contra demandas por negligencia médica, cancelando el seguro el mismo médico o el empleador si el médico está empleado.
- m. Promover la creación de sistemas voluntarios, confidenciales y protegidos legalmente para informar sobre accidentes desafortunados o errores médicos, con el fin de realizar un análisis y presentar recomendaciones destinadas a disminuir los accidentes desafortunados y mejorar la seguridad del paciente y la calidad de la atención médica.
- n. Manifestarse en contra de la creciente criminalización o responsabilidad penal de los actos médicos de parte de los tribunales.

ANEXO 4

Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los Derechos del Paciente

Adoptada por la 34ª Asamblea Médica Mundial Lisboa, Portugal, Septiembre/Octubre 1981 y enmendada por la 47ª Asamblea General Bali, Indonesia, Septiembre 1995 y revisada su redacción en la 171ª Sesión del Consejo, Santiago, Chile, octubre 2005

INTRODUCCION

La relación entre los médicos, sus pacientes y la sociedad toda ha sufrido importantes cambios en los últimos años. Aunque el médico siempre debe actuar de acuerdo a su conciencia y en el mejor interés del paciente, se deben hacer los mismos esfuerzos a fin de garantizar la autonomía y justicia con el paciente. La siguiente Declaración representa algunos de los derechos principales del paciente que la profesión médica ratifica y promueve. Los médicos y otras personas u organismos que proporcionan atención médica, tienen la responsabilidad conjunta de reconocer y respetar estos derechos. Cuando la legislación, una medida del gobierno, o cualquier otra administración o institución niega estos derechos al paciente, los médicos deben buscar los medios apropiados para asegurarlos o restablecerlos.

PRINCIPIOS

1. Derecho a la atención médica de buena calidad
 - a. Toda persona tiene derecho, sin discriminación, a una atención médica apropiada.
 - b. Todo paciente tiene derecho a ser atendido por un médico que él sepa que tiene libertad para dar una opinión clínica y ética, sin ninguna interferencia exterior.
 - c. El paciente siempre debe ser tratado respetando sus mejores intereses. El tratamiento aplicado debe ser conforme a los principios médicos generalmente aprobados.
 - d. La seguridad de la calidad siempre debe ser parte de la atención médica y los médicos, en especial, deben aceptar la responsabilidad de ser los guardianes de la calidad de los servicios médicos.
 - e. En circunstancias cuando se debe elegir entre pacientes potenciales para un tratamiento particular, el que es limitado, todos esos pacientes tienen derecho a una selección justa para ese tratamiento. Dicha elección debe estar basada en criterios médicos y debe hacerse sin discriminación.

- f. El paciente tiene derecho a una atención médica continua. El médico tiene la obligación de cooperar en la coordinación de la atención médicamente indicada, con otro personal de salud que trata al paciente. El médico puede no discontinuar el tratamiento de un paciente mientras se necesite más tratamiento indicado médicamente, sin proporcionar al paciente ayuda razonable y oportunidad suficiente para hacer los arreglos alternativos para la atención.

2. Derecho a la libertad de elección

- a. El paciente tiene derecho a elegir o cambiar libremente su médico y hospital o institución de servicio de salud, sin considerar si forman parte del sector público o privado.
- b. El paciente tiene derecho a solicitar la opinión de otro médico en cualquier momento.

3. Derecho a la autodeterminación

- a. El paciente tiene derecho a la autodeterminación y a tomar decisiones libremente en relación a su persona. El médico informará al paciente las consecuencias de su decisión.
- b. El paciente adulto mentalmente competente tiene derecho a dar o negar su consentimiento para cualquier examen, diagnóstico o terapia. El paciente tiene derecho a la información necesaria para tomar sus decisiones. El paciente debe entender claramente cuál es el propósito de todo examen o tratamiento y cuáles son las consecuencias de no dar su consentimiento.
- c. El paciente tiene derecho a negarse a participar en la investigación o enseñanza de la medicina.

4. El Paciente inconsciente

- a. Si el paciente está inconsciente o no puede expresar su voluntad, se debe obtener el consentimiento de un representante legal, cuando sea posible.
- b. Si no se dispone de un representante legal, y se necesita urgente una intervención médica, se debe suponer el consentimiento del paciente, a menos que sea obvio y no quede la menor duda, en base a lo expresado previamente por el paciente o por convicción anterior, que éste rechazaría la intervención en esa situación.

- c. Sin embargo, el médico siempre debe tratar de salvar la vida de un paciente inconsciente que ha intentado suicidarse.

5. El Paciente legalmente incapacitado

- a. Incluso si el paciente es menor de edad o está legalmente incapacitado, se necesita el consentimiento de un representante legal en algunas jurisdicciones; sin embargo, el paciente debe participar en las decisiones al máximo que lo permita su capacidad.
- b. Si el paciente incapacitado legalmente puede tomar decisiones racionales, éstas deben ser respetadas y él tiene derecho a prohibir la entrega de información a su representante legal.
- c. Si el representante legal del paciente o una persona autorizada por el paciente, prohíbe el tratamiento que, según el médico, es el mejor para el paciente, el médico debe apelar de esta decisión en la institución legal pertinente u otra. En caso de emergencia, el médico decidirá lo que sea mejor para el paciente.

6. Procedimientos contra la voluntad del paciente

El diagnóstico o tratamiento se puede realizar contra la voluntad del paciente, en casos excepcionales sola y específicamente si lo autoriza la ley y conforme a los principios de ética médica.

7. Derecho a la información

- a. El paciente tiene derecho a recibir información sobre su persona registrada en su historial médico y a estar totalmente informado sobre su salud, inclusive los aspectos médicos de su condición. Sin embargo, la información confidencial contenida en el historial del paciente sobre una tercera persona, no debe ser entregada a éste sin el consentimiento de dicha persona.
- b. Excepcionalmente, se puede retener información frente al paciente cuando haya una buena razón para creer que dicha información representaría un serio peligro para su vida o su salud.
- c. La información se debe entregar de manera apropiada a la cultura local y de tal forma que el paciente pueda entenderla.
- d. El paciente tiene el derecho a no ser informado por su solicitud expresa, a menos que lo exija la protección de la vida de otra persona.
- e. El paciente tiene el derecho de elegir quién, si alguno, debe ser informado en su lugar.

8. Derecho al secreto

- a. Toda la información identificable del estado de salud, condición médica, diagnóstico y tratamiento de un paciente y toda otra información de tipo personal, debe mantenerse en secreto, incluso después de su muerte. Excepcionalmente, los descendientes pueden tener derecho al acceso de la información que los prevenga de los riesgos de salud.
- b. La información confidencial sólo se puede dar a conocer si el paciente da su consentimiento explícito o si la ley prevé expresamente eso. Se puede entregar información a otro personal de salud que presta atención, sólo en base estrictamente de "necesidad de conocer", a menos que el paciente dé un consentimiento explícito.
- c. Toda información identificable del paciente debe ser protegida. La protección de la información debe ser apropiada a la manera del almacenamiento. Las sustancias humanas que puedan proporcionar información identificable también deben protegerse del mismo modo.

9. Derecho a la Educación sobre la Salud

Toda persona tiene derecho a la educación sobre la salud para que la ayude a tomar decisiones informadas sobre su salud personal y sobre los servicios de salud disponibles. Dicha educación debe incluir información sobre los estilos de vida saludables y los métodos de prevención y detección anticipada de enfermedades. Se debe insistir en la responsabilidad personal de cada uno por su propia salud. Los médicos tienen la obligación de participar activamente en los esfuerzos educacionales.

10. Derecho a la dignidad

- a. La dignidad del paciente y el derecho a su vida privada deben ser respetadas en todo momento durante la atención médica y la enseñanza de la medicina, al igual que su cultura y sus valores.
- b. El paciente tiene derecho a aliviar su sufrimiento, según los conocimientos actuales.
- c. El paciente tiene derecho a una atención terminal humana y a recibir toda la ayuda disponible para que muera lo más digna y aliviadamente posible.

11. Derecho a la Asistencia Religiosa

El paciente tiene derecho a recibir o rechazar asistencia espiritual y moral, inclusive la de un representante de su religión.

ANEXO 5

NOMENCLATURA DE AMINOÁCIDOS

AMINOÁCIDO	ABREVIATURA (TRES LETRAS)	ABREVIATURA (UNA LETRA)
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Fenilalanina	Phe	F
Glicina	Gly	G
Glutámico	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Prolina	Pro	P
Tirosina	Tyr	Y
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Serina	Ser	S
Valina	Val	V

- ⁱ Moore, K. L. And Persaud. **Embriología Clínica**. Elsevier. 7a. España. 2004
- ⁱⁱ Angelini Paolo. **Embriology and Congenital Heart defects**. Texas H. Inst. J. 1995;22(1):1-12.
- ⁱⁱⁱ Schultheiss T.M. et al. **A role of bone morphogenetic proteins in the induction of cardiac myogenesis**. Gen Dev 1997;11:451-62.
- ^{iv} Shi Y et al. **BMP signalling is required for heart formation in vertebrates**. Dev. Biol. 2000;224:226-37.
- ^v Manasek F.J. **Embryonic Development of the heart** J. Morphol. 1998;125:329-66.
- ^{vi} Beddington Rosa et al. **Axis Development and Early Asimetry in Mammals**. Cell. 1999;96:195-209.
- ^{vii} Moorman AFM Lamers et al. **Molecular anatomy of the developing heart**. Trends Cardiovasc. Med. 1994;4:257-64.
- ^{viii} Franco D. et al. **Patterns of gene expression in the developing myocardium: towards a morphologically integrated transcriptional model**. Cardiovasc. Res. 1998;38:25-63.
- ^{ix} De Jong F, Viragh S.Z et al. **Cardiac Development: a morphologically integrated molecular approach**. Cardiol Young. 1997;7:131-46.
- ^x Webb. S. et al **The structure of the mouse heart in late fetal stages**. Anat Embryol. 1996;194:37-47.
- ^{xi} García Martínez et al. **Primitive-streak origin of the cardiovascular system in avian embryos**. Dev Biol. 1993;159:706-19.
- ^{xii} Moorman AF. Et al. **Patterns of expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and phospholamban mARNs during rat heart development**. Circ. Res. 1995;76:616-25.
- ^{xiii} Moorman AF. Et al **Presence of functional sacroplasmic reticulum in the developing heart and its confinement to chamber myocardium**. Dev. Biol. 2000;223:279-90.
- ^{xiv} Lints TJ, Parsons LM, Hartley L, Lyons I, Harvey RP.. **Nkx2.5: a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cells and their myogenic descendants**. Development 1993;119:419-31
- ^{xv} Raffin M, Leong LM, Ronés MS, Sparrow D, Mohun T, Mercola M.. **Subdivision of the cardiac Nkx2.5 expression doamin into myogenic and nonmyogenic compartments**. Dev Biol 2000;218: 326-40.
- ^{xvi} Piedra ME, Icardo JM, Albajar M, Rodríguez-Rey JC, Ros MA.. **Pitx2 participates in the late phase of the pathway controlling left-right asymmetry**. Cell 1998;94:319-24.
- ^{xvii} Campione M, Steinbeisser H, Schweickert A, Deissler K, van Bebber F, Lowe LA, et al.. **The homeobox gene Pitx2: mediator of asymmetric left-right signalling in vertebrate heart and gut looping**. Development 1999;126:1225-34.
- ^{xviii} Campione M, Ros MA, Icardo JM, Piedra E, Christoffels VM, Schweickert A, et al.. **Pitx-2 expression defines a left cardiac lineage and provides evidence for the existence of ventricular isomerism in iv mice**. Dev Biol 2001;231:252-69.
- ^{xix} Bruneau BG, Bao Z-Z, Tanaka M, Schott JJ, Izumo S, Cepko CL, et al.. **Cardiac expression of the ventricle-specific homeobox gene Irx4 is modulated by Nkx2.5 and dHAND**. Dev Biol 2000;217:266-77.
- ^{xx} Molkenin JD, Lin Q, Duncan SA, Olson EN.. **Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis**. Genes Dev 1997;11:1061-72.
- ^{xxi} Kuo CT, Morrissey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, et al.. **GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation**. Genes Dev 1997;11: 1048-60.
- ^{xxii} Koutsourakis M, Langeveld A, Patient R, Beddington R, Grosveld F.. **The transcription factor GATA6 is essential for early extraembryonic development**. Development 1999;126:723-32.

-
- ^{xxiii} Heikinheimo M, Scandrett JM, Wilson DB.. **Localization of transcription factor GATA-4 to regions of the mouse embryo involved in cardiac development.** *Dev Biol* 1994;164:361-73.
- ^{xxiv} Morrisey EE, Ip HS, Lu MM, Parmacek MS.. **GATA-6: a zinc finger transcription factor that is expressed in multiple cell lineages derived from lateral mesoderm.** *Dev Biol* 1996;177:309-22.
- ^{xxv} Morrisey EE, Ip HS, Tang Z, Lu MM, Parmacek MS.. **GATA-5: A transcriptional activator expressed in a novel temporally and spatially-restricted pattern during embryonic development.** *Dev Biol* 1997;183:21-36.
- ^{xxvi} Durocher D, Charron F, Warren R, Schwartz R, Nemer M.. **The cardiac transcription factors Nkx2.5 and GATA-4 are mutual cofactors.** *EMBO J* 1997;16:5687-96.
- ^{xxvii} Edmondson DG, Lyons GE, Martin JF, Olson EN.. **Mef2 gene expression marks the cardiac and skeletal muscle lineages during mouse embryogenesis.** *Development* 1994;120:1251-63.
- ^{xxviii} Lin Q, Schwarz J, Bucana C, Olson EN.. **Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF2C.** *Science* 1997;276:1404-7.
- ^{xxix} Cserjesi P, Brown D, Lyons GE, Olson EN.. **Expression of the novel basic Helix-loop-Helix gene eHAND in neural crest derivatives and extraembryonic membranes during mouse development.** *Dev Biol* 1995;170:664-78.
- ^{xxx} Srivastava D, Cserjesi P, Olson EN.. **A subclass of bHLH Proteins Required for Cardiac Morphogenesis.** *Science* 1995;270:1995-9.
- ^{xxxi} Srivastava D, Thomas T, Lin Q, Kirby ML, Brown D, Olson EN.. **Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND.** *Nature Genetics* 1997;16:154-60.
- ^{xxxii} Riley P, Anson-Cartwright L, Cross JC.. **The Hand1 bHLH transcription factor is essential for placentation and cardiac morphogenesis.** *Nature Genetics* 1998;18:271-5.
- ^{xxxiii} McGrew MJ, Pourquie O.. **Somitogenesis: segmenting a vertebrate.** *Curr Opin Genet Dev* 1998;8:487-93.
- ^{xxxiv} Nakagawa O, Nakagawa M, Richardson JA, Olson EN, Srivastava D.. **HRT1, HRT2 and HTR3: a new subclass of bHLH transcription factors marking specific cardiac, somitic and pharyngeal arch segments.** *Dev Biol* 1999;216:72-84.
- ^{xxxv} Saga Y, Hata N, Kobayashi S, Magnuson T, Seldin MF, Taketo MM.. **MesP1:a novel basic helix-loop-helix protein expressed in the nascent mesodermal cells during mouse gastrulation.** *Development* 1996;122:2769-78.
- ^{xxxvi} Zou Y, Evans S, Chen J, Kuo HC, Harvey RP, Chien KR.. **CARP, a cardiac ankyrin repeat protein, is downstream in the Nkx2.5 homoeobox gene pathway.** *Development* 1997;124:793-804.
- ^{xxxvii} Hosoda T, Monzen K, Hiroi Y, Oka T, Takimoto E, Yazaki Y, et al.. **A novel myocyte-specific gene Midori promotes differentiation of P19CL6 cells into cardiomyocytes.** *J Biol Chem* 2001;276:35978-89.
- ^{xxxviii} Wei Y, Bader D, Litvin J.. **Identification of a novel cardiac-specific transcript critical for cardiac myocyte differentiation.** *Development* 1996;122:2779-89.
- ^{xxxix} Charron F, Paradis P, Bronchain O, Nemer G, Nemer M.. **Cooperative interaction between GATA-4 and GATA-6 regulates myocardial gene expression.** *Mol Cell Biol* 1999;19:4355-65.
- ^{xl} Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, Ikeda Y, Yazaki Y, Nagai R, et al.. **Tbx5 associates with Nkx2.5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation.** *Nature Genet* 2001;28:276-80
- ^{xli} Christoffels VM, Habets PEMH, Franco D, Campione M, de Jong F, Lamers WH, et al.. **Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart.** *Dev Biol* 2000;223: 266-78.
- ^{xlii} He C-Z, Burch JBE.. **The chicken GATA-6 locus contains multiple control regions that confer distinct patterns of heart region-specific expression in transgenic mouse embryos.** *J Biol Chem* 1997;272:28550-6.
- ^{xliiii} Franco D, Kelly R, Moorman AFM, Lamers WH, Buckingham M, Brown NA.. **MLC3F transgene expression in iv mutant mice reveals the importance of left-right signalling pathway for the acquisition of atrial but not ventricular compartment identity.** *Dev Dyn* 2001;221:206-15.

-
- ^{xiv} Schiaffino S, Reggiani C.. **Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance.** *Physiol Rev* 1996;76:371-423.
- ^{xv} Yutzey KE, Rhee JT, Bader D.. **Expression of the atrial-specific myosin heavy chain AMHC1 and the establishment of anteroposterior polarity in the developing chicken heart.** *Development* 1994;120:871-83.
- ^{xvi} Bao Z-Z, Bruneau BG, Seidman JG, Seidman CE, Cepko CL.. **Regulation of chamber-specific gene expression in the developing heart by *Irx4*.** *Science* 1999;283:1161-4.
- ^{xvii} Biben C, Harvey RP.. **Homeodomain factor *Nkx2-5* controls left/right asymmetric expression of bHLH gene *eHand* during murine heart development.** *Genes Dev* 1997;11:1357-69.
- ^{xviii} Li L, Miano JM, Mercer B, Olson EN.. **Expression of the SM22alpha promoter in transgenic mice provides evidence for distinct transcriptional regulatory programs in vascular and visceral smooth muscle cells.** *J Cell Biol* 1996;132:849-59.
- ^{xix} Zou Y, Chien KR.. **EFIA/YB-1 is a component of cardiac HF-1A binding activity and positively regulates transcription of the myosin light-chain 2v gene.** *Mol Cell Biol* 1995;15:2972-82.
- ⁱ Ross RS, Navankasattusas S, Harvey RP, Chien KR.. **An HF-1a/HF-1b/MEF-2 combinatorial element confers cardiac ventricular specificity and establishes an anterior-posterior gradient of expression.** *Development* 1996;122:1799-809.
- ⁱⁱ Wright CVE.. **Mechanisms of left-right asymmetry: what's right and what's left?** *Dev Cell* 2001;1:179-86.
- ⁱⁱⁱ Franco D, Markman MWM, Wagenaar GTM, Ya J, Lamers WH, Moorman AFM.. **Myosin light chain 2a and 2v identifies the embryonic outflow tract myocardium in the developing rodent heart.** *Anat Rec* 1999;254:135-46.
- ⁱⁱⁱⁱ Kelly R, Zammit P, Mouly V, Butler-Browne G, Buckingham M.. **Dynamic left/right regionalization of endogenous myosin light chain 3F transcripts in the developing mouse heart.** *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1067-81
- ^{lv} Kelly RG, Zammit PS, Buckingham ME.. **Cardiosensor mice and transcriptional subdomains of the vertebrate heart.** *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:3-10.
- ^{lv} Ausoni S, de Nardi C, Moretti P, Gorza L, Schiaffino S.. **Developmental expression of rat cardiac troponin I mRNA.** *Development* 1991;112:1041-51.
- ^{lvi} Gros DB, Jongsma HJ.. **Connexions in mammalian heart function.** *Bioessays* 1996;18:719-30
- ^{lvii} van Kempen MJA, Fromaget C, Gros D, Moorman AFM, Lamers WH.. **Spatial distribution of connexin-43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart.** *Circ Res* 1991;68:1638-51.
- ^{lviii} van Kempen MJA, Vermeulen JLM, Moorman AFM, Gross DB, Paul DL, Lamers WH.. **Developmental changes of connexin40 and connexin43 mRNA-distribution patterns in the rat heart.** *Cardiovasc Res* 1996;32:886-900.
- ^{lix} Delorme B, Dahl E, Jarry-Guichard T, Marics I, Briand JP, Willecke K, et al.. **Developmental regulation of connexin40 gene expression in mouse heart correlates with the differentiation of the conduction system.** *Dev Dyn* 1995;204:358-71.
- ^{lx} Coppen SR, Dupont E, Rothery S, Severs NJ.. **Connexin45 expression is preferentially associated with the ventricular conduction system in mouse and rat heart.** *Circ Res* 1998;82:232-43.
- ^{lxi} Coppen SR, Severs NJ, Gourdie RG.. **Connexin45 (*6) expression delineates and extended conduction system in the embryonic and mature rodent heart.** *Dev Genet* 1999;24:82-90.
- ^{lxii} Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, Nesterenko VV, Liu DW, Di Diego JM.. **Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: physiological and clinical implications.** In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia: W.B. Sanders Co, 1994: p. 22845.
- ^{lxiii} Bezzina CR, Rook MB, Wilde AAM.. **Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes.** *Cardiovasc Res* 2001;49:257-71.
- ^{lxiv} Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millohland JM, VanRaay TJ, et al.. **Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KvQTL1* mutations cause cardiac arrhythmias.** *Nat Genet* 1996;12:17-23.

-
- bcv Schroeder BC, Waldegger S, Fehr S, Bleich M, Warth R, Greger R, et al.. **A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3.** *Nature* 2000;403:196-99
- bxi Tinel N, Diochot S, Borsotto M, Lazdunski M, Barhanin J.. **KCNE2 confers background current characteristics to cardiac KCNQ1 potassium channel.** *EMBO J* 2000;19:6326-30.
- bxii Zammit PS, Kelly RG, Franco D, Brown N, Moorman AFM, Buckingham ME.. **Suppression of atrial myosin gene expression occurs independently in the left and right ventricles of the developing mouse heart.** *Dev Dyn* 2000;217:75-85.
- bxiii Franco D, Campione M, Kelly R, Zammit PS, Buckingham M, Lamers WH, et al.. **Multiple transcriptional domains, with distinct left and right components, in the atrial chambers of the developing heart.** *Circ Res* 2000;87:984-91.
- bxiv Di Lisi, R, Sandri C, Franco D, Ausoni S, Moorman AFM, Schaiffino S.. **An atrioventricular canal domain defined by cardiac troponin I transgene expression in the embryonic myocardium.** *Anat Embryol* 2000;202:95-101.
- bxi Knotts S, Sánchez A, Rindt H, Robbins J.. **Developmental modulation of a β -myosin heavy chain promoter-driven transgene.** *Dev Dyn* 1996;206:182-92.
- bxvi Renstchler S, Vaidya DM, Tamaddon H, Degenhardt K, Sassoon D, Morley GE, et al.. **Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system.** *Development* 2001;128:1785-92.
- bxvii Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME.. **The arterial pole of the mouse heart forms from FGF10-expressing cells in pharyngeal mesoderm.** *Dev Cell* 2001;1:435-40.
- bxviii Kim JS, Viragh S, Moorman AFM, Anderson RH, Lamers WH.. **Development of the myocardium of the atrioventricular canal and the vestibular spine in the human heart.** *Circ Res* 2001;88: 395-402.
- bxix Moorman AFM, de Jong F, Denyn MMFJ, Lamers WH.. **Development of the conduction system.** *Circ Res* 1998;82:629-44
- bcx Thomas PS, Kasahara H, Edmonson AM, Izumo S, Yacoub MH, Barton PJ, et al.. **Elevated expression of Nkx2.5 in developing myocardial conduction cells.** *Anat Rec* 2001;263:307-13.
- bcxi Lev M. **Pathological diagnosis of positional variations in cardiac chambers in congenital heart disease.** *Lab Invest* 1954; 3:71-78
- bcxii Van Praagh R. **Segmental approach to diagnosis in congenital heart disease.** *Birth Defects* 1972; 8:4.
- bcxiii Shinebourne EA, Macartney FJ, Anderson RH. **Sequential chamber localization. Logical approach to diagnosis in congenital heart disease.** *Br Heart J* 1976; 38:327.
- bcxiv Tse, W. T.; Menninger, J. C.; Yang-Feng, T. L.; Francke, U.; Sahr, K. E.; Lux, S. E.; Ward, D. C.; **Forget, B. G. : Isolation and chromosomal localization of a novel non-erythroid ankyrin gene.** *Genomics* 10: 858-866, 1991.
- bcv Otto, E.; Kunimoto, M.; McLaughlin, T.; Bennett, V. : **Isolation and characterization of cDNAs encoding human brain ankyrins reveal a family of alternatively spliced genes.** *J. Cell Biol.* 114: 241-253, 1991.
- bcvi Mohler, P. J.; et al: **Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death.** *Nature* 421: 634-639, 2003.
- bcvii Mohler, P. J.; Splawski, I.; Napolitano, C.; Bottelli, G.; Sharpe, L.; Timothy, K.; Priori, S. G.; Keating, M. T.; Bennett, V. : **A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 101: 9137-9142, 2004.
- bcviii National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_016354.18&from=38519016&to=38853034
- bcix Monsoro-Burq, A.-H.; le Douarin, N. M. : **BMP4 plays a key role in left-right patterning in chick embryos by maintaining Sonic Hedgehog asymmetry.** *Molec. Cell* 7: 789-799, 2001.

-
- ^{lxvii} van den Wijngaard, A.; van Kraay, M.; van Zoelen, E. J. J.; Olijve, W.; Boersma, C. J. C. : **Genomic organization of the human bone morphogenetic protein-4 gene: molecular basis for multiple transcripts.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 219: 789-794, 1996.
- ^{lxviii} . Kan, L.; Hu, M.; Gomes, W. A.; Kessler, J. A. : **Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype.** *Am. J. Path.*
- ^{lxviiii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NW_925561.1&from=1220729&to=1227884
- ^{lxviiii} Rodriguez Esteban, C. R.; Capdevila, J.; Economides, A. N.; Pascual, J.; Ortiz, A.; Izpisua Belmonte, J. C. I. : **The novel Cer-like protein Caronte mediates the establishment of embryonic left-right asymmetry.** *Nature* 401: 243-251, 1999.
- ^{lxvix} Lah, M.; Brodnicki, T.; Maccarone, P.; Nash, A.; Stanley, E.; Harvey, R. P. : **Human cerberus related gene CER1 maps to chromosome 9.** *Genomics* 55: 364-366, 1999.
- ^{xc} Shawlot, W.; Deng, J. M.; Behringer, R. R. : **Expression of the mouse cerberus-related gene, Cerr1, suggests a role in anterior neural induction and somitogenesis.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 6198-6203, 1998.
- ^{xc} Lah, M.; Brodnicki, T.; Maccarone, P.; Nash, A.; Stanley, E.; Harvey, R. P. : **Human cerberus related gene CER1 maps to chromosome 9.** *Genomics* 55: 364-366, 1999.
- ^{xcii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_008413.17&from=14709731&to=14712715
- ^{xciii} Schier, A. F.; Shen, M. M. : **Nodal signalling in vertebrate development.** *Nature* 403: 385-389, 2000.
- ^{xciv} Goldmuntz, E.; Bamford, R.; Karkera, J. D.; dela Cruz, J.; Roessler, E.; Muenke, M. : **CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle.** *Am. J. Hum. Genet.* 70: 776-780, 2002.
- ^{xcv} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_022135.15&from=20058257&to=20065004
- ^{xcvi} Rius, C.; Smith, J. D.; Almendro, N.; Langa, C.; Botella, L. M.; Marchuk, D. A.; Vary, C. P. H.; Bernabeu, C. : **Cloning of the promoter region of human endoglin, the target gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1.** *Blood* 92: 4677-4690, 1998.
- ^{xcvii} Gougos, A.; Letarte, M. : **Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells.** *J. Biol. Chem.* 265: 8361-8364, 1990.
- ^{xcviii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_008470.18&from=37898499&to=37938189
- ^{xcix} Evans, T.; Reitman, M.; Felsenfeld, G. : **An erythrocyte-specific DNA-binding factor recognizes a regulatory sequence common to all chicken globin genes.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 85: 5976-5980, 1988.
- ^c Huang, W.-Y.; Cukerman, E.; Liew, C.-C. : **Identification of a GATA motif in the cardiac alpha-myosin heavy-chain-encoding gene and isolation of a human GATA-4 cDNA.** *Gene* 155: 219-223, 1995.
- ^{ci} Arceci, R. J.; King, A. A.; Simon, M. C.; Orkin, S. H.; Wilson, D. B. : **Mouse GATA-4: a retinoic acid-inducible GATA-binding transcription factor expressed in endodermally derived tissues and heart.** *Molec. Cell. Biol.* 13: 2235-2246, 1993.
- ^{cii} Huang, W.-Y.; Heng, H. H. Q.; Liew, C.-C. : **Assignment of the human GATA4 gene to 8p23.1-p22 using fluorescence in situ hybridization analysis.** *Cytogenet. Cell Genet.* 72: 217-218, 1996.
- ^{ciii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_077531.3&from=4037103&to=4092859

-
- ^{civ} Ketola, I.; Toppari, J.; Vaskivuo, T.; Herva, R.; Tapanainen, J. S.; Heikinheimo, M. : **Transcription factor GATA-6, cell proliferation, apoptosis, and apoptosis-related proteins Bcl-2 and Bax in human fetal testis.** *J. Clin. Endocr. Metab.*
- ^{cv} Charron F. Et al **Cooperative Interaction between GATA-4 and GATA-6 Regulates Myocardial Gene Expression** *Mol and Cell Biol.* 19(6);6: 4355-65 1999
- ^{cvi} Suzuki, E.; Evans, T.; Lowry, J.; Truong, L.; Bell, D. W.; Testa, J. R.; Walsh, K. : **The human GATA-6 gene: structure, chromosomal location, and regulation of expression by tissue-specific and mitogen-responsive signals.** *Genomics* 38: 283-290, 1996.
- ^{cvi} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_010966.13&from=1238518&to=1271329
- ^{cvi} Knofler, M.; Meinhardt, G.; Bauer, S.; Loregger, T.; Vasicek, R.; Bloor, D. J.; Kimber, S. J.; Husslein, P. : **Human Hand1 basic helix-loop-helix (bHLH) protein: extra-embryonic expression pattern, interaction partners and identification of its transcriptional repressor domains.** *Biochem J.* 361: 641-651, 2002.
- ^{cix} Russell, M. W.; Baker, P.; Izumo, S. : **Cloning, chromosomal mapping, and expression of the human eHAND gene.** *Mammalian Genome* 8: 863-865, 1997.
- ^{cx} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_016354.18&from=38519016&to=38853034
- ^{cx} Srivastava, D.; Thomas, T.; Lin, Q.; Kirby, M. L.; Brown, D.; Olson, E. N. : **Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND.** *Nature Genet.* 16: 154-160, 1997.
- ^{cxii} Russell, M. W.; Kemp, P.; Wang, L.; Brody, L. C.; Izumo, S. : **Molecular cloning of the human HAND2 gene.** *Biochim. Biophys. Acta* 1443: 393-399, 1998.
- ^{cxiii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_022792.17&from=6857641&to=6862115
- ^{cxiv} Zhong, T. P.; Childs, S.; Leu, J. P.; Fishman, M. C. : **Gridlock signalling pathway fashions the first embryonic artery.** *Nature* 414: 216-220, 2001.
- ^{cxv} Leimeister, C.; Externbrink, A.; Klamt, B.; Gessler, M. : **Hey genes: a novel subfamily of hairy- and enhancer of split related genes specifically expressed during mouse embryogenesis.** *Mech. Dev.* 85: 173-177, 1999.
- ^{cxvi} Steidl, C.; Leimeister, C.; Klamt, B.; Maier, M.; Nanda, I.; Dixon, M.; Clarke, R.; Schmid, M.; Gessler, M. : **Characterization of the human and mouse HEY1, HEY2, and HEYL genes: cloning, mapping, and mutation screening of a new bHLH gene family.** *Genomics* 66: 195-203, 2000.
- ^{cxvii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_025741.14&from=30175302&to=30186846
- ^{cxviii} Gray, G. E.; Mann, R. S.; Mitsiadis, E.; Henrique, D.; Carcangiu, M.-L.; Banks, A.; Leiman, J.; Ward, D.; Ish-Horowitz, D.; Artavanis-Tsakonas, S. : **Human ligands of the Notch receptor.** *Am. J. Path.* 154: 785-794, 1999.
- ^{cxix} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_011387.8&from=10558334&to=10594590
- ^{cxix} Trudeau, M. C.; Warmke, J. W.; Ganetzky, B.; Robertson, G. A. : **HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family.** *Science* 269: 92-95, 1995.
- ^{cxix} Warmke, J. W.; Ganetzky, B. : **A family of potassium channel genes related to eag in Drosophila and mammals.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 3438-3442, 1994.
- ^{cxix} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_007914.14&from=11218065&to=11251030

-
- ^{cxixiii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_004559.13&from=2276136&to=2278990
- ^{cxixiv} Kothapalli, R.; Buyuksal, I.; Wu, S.-Q.; Chegini, N.; Tabibzadeh, S. : **Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily: association of gene expression with endometrial bleeding.** *J. Clin. Invest.* 99: 2342-2350, 1997.
- ^{cxixv} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_004559.13&from=2326457&to=2331074
- ^{cxixvi} Gellens, M. E.; George, A. L., Jr.; Chen, L.; Chahine, M.; Horn, R.; Barchi, R. L.; Kallen, R. G. : **Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89: 554-558, 1992.
- ^{cxixvii} Wang, Q.; Li, Z.; Shen, J.; Keating, M. T. : **Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel.** *Genomics* 34: 9-16, 1996.
- ^{cxixviii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_022517.17&from=38529557&to=38631167
- ^{cxixix} Shiojima, I.; Komuro, I.; Inazawa, J.; Nakahori, Y.; Matsushita, I.; Abe, T.; Nagai, R.; Yazaki, Y. : **Assignment of cardiac homeobox gene CSX to human chromosome 5q34.** *Genomics* 27: 204-206, 1995.
- ^{cxixxx} Turbay, D.; Wechsler, S. B.; Blanchard, K. M.; Izumo, S. : **Molecular cloning, chromosomal mapping, and characterization of the human cardiac-specific homeobox gene hCsx.** *Molec. Med.* 2: 86-96, 1996.
- ^{cxixxxi} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_023133.12&from=17468724&to=17471848
- ^{cxixxxii} Lowe, L. A.; Supp, D. M.; Sampath, K.; Yokoyama, T.; Wright, C. V.; Potter, S. S.; Overbeek, P.; Kuehn, M. R. : **Conserved left-right asymmetry of nodal expression and alterations in murine situs inversus.** *Nature* 381: 158-161, 1996.
- ^{cxixxxiii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_008583.16&from=20743226&to=20752578
- ^{cxixxxiv} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_016354.18&from=36086725&to=36106654
- ^{cxixxxv} Dechert, U.; Duncan, A. M. V.; Bastien, L.; Duff, C.; Adam, M.; Jirik, F. R. : **Protein-tyrosine phosphatase SH-PTP2 (PTPN11) is localized to 12q24.1-24.3.** *Hum. Genet.* 96: 609-615, 1995.
- ^{cxixxxvi} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_009775.16&from=3426045&to=3517226
- ^{cxixxxvii} Belloni, E.; Muenke, M.; Roessler, E.; Traverso, G.; Siegel-Bartelt, J.; Frumkin, A.; Mitchell, H. F.; Donis-Keller, H.; Helms, C.; Hing, A. V.; Heng, H. H. Q.; Koop, B.; Martindale, D.; Rommens, J. M.; Tsui, L.-C.; Scherer, S. W. : **Identification of Sonic Hedgehog.** *Nature Genet.* 14: 353-356, 1996.
- ^{cxixxxviii} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_007741.13&from=470420&to=479829
- ^{cxixxxix} Yi, C.-H.; Russ, A.; Brook, J. D. : **Virtual cloning and physical mapping of a human T-box gene, TBX4.** *Genomics* 67: 92-95, 2000.
- ^{cxl} National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NW_925395.1&from=62042932&to=62097462

-
- cxlii National Center for Biotechnology Information- Human Genome Database ON LINE in www.ncbi.nlm.nih.gov Human Genome Resources: Homo Sapiens URL directo a los exones de este gen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/evv.cgi?taxid=9606&contig=NT_007592.14&from=41644814&to=41669906
- cxliii Otto, P. *et al.* Separate isolation of genomic DNA and total RNA from single samples using the SV total RNA Isolation System. *Promega Notes*. 1998; 69: 19.
- cxliiii Chirgwin, J.M. *et al.* **Isolation of biologically active ribonucleic acid from sources enriched in ribonuclease.** *Biochemistry*. 1999; 38: 5294
- cxliv Promega Corp. WIZARD SV GENOMIC DNA PURIFICATION SYSTEM . Promega Corp. 2005.
- cxlv Sanger F, Miklen S, Coulson AR: **DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.** *Proc Natl Acad Sc; USA*, 77:5463-5467, 1977.
- cxlvi Maxam AM, Gilbert W: **A new method for sequencing DNA.** *Proc Natl Acad Sci USA*, 74:560:564, 1977.
- cxlvii Goldmuntz et al. **NKX2.5 Mutations in Patients With Tetralogy of Fallot.** *Circulation* 104(11): 2565-2568 2001
- cxlviii Reamon-Buettner et al **Novel NKX2.5 Mutations in Diseased Heart Tissues of Patients with Cardiac Malformations.** *Am J. Pathol.* 164(6): 2117-125. 2004
- cxlix Banco de Datos del Protocolo de investigación: "Determinacion de mutaciones en NKx2.5, GATA4, TBX5 y CFC en pacientes con cardiopatías congénitas", llevado al cabo en estos momentos por Soulé et al. En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en México, Inicio; noviembre 2005, término: Marzo 2007 (Pimera fase)
- cl Goldmuntz et al. **NKX2.5 Mutations in Patients With Tetralogy of Fallot.** *Circulation* 104(11): 2565-2568 2001
- cli Hideko Kasahara **Loss of function and inhibitory effects of human CSX/NKX2.5 homeoprotein mutations associated with congenital heart disease** *J Clin Invest*, July 2000, 106, 2, 299-308
- clii Stella Marie Reamon-Buettner et al **Novel NKX2-5 Mutations in Diseased Heart Tissues of Patients with Cardiac Malformations** *AJP June 2004, Vol. 164, No. 6 2117 - 2125*