



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de
variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías
familiares

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Company Rubio, Víctor

Tutor/a: Costa Sánchez, Mireia

Cotutor/a: Pastor López, Oscar

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi cotutor Oscar Pastor López por ofrecerme la oportunidad de realizar este Trabajo Fin de Grado, y a mi tutora Mireia Costa Sánchez por toda su dedicación y sus consejos durante todos estos meses de trabajo.

Para continuar, a toda mi familia por su apoyo incondicional durante toda esta etapa que me ha hecho llegar hasta aquí. También me gustaría mencionar a mis amigas y compañeras de piso: Marta, Edí y Natàlia, pues empezamos esta etapa juntos y la hemos acabado de la misma manera. Sin ellas todos estos años no habrían sido lo mismo.

Por último, agradecer a mis compañeras de clase y también amigas: Eva, Irene y María por haber hecho estos 4 años más fáciles y mejores. Habéis sido fundamentales para mí durante todo este camino.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

RESUMEN

Los avances en las técnicas de secuenciación masiva durante estas últimas décadas (*Next generation sequencing*, NGS) han permitido secuenciar genomas individuales en un menor tiempo y coste. Esto ha abierto la posibilidad de llevar a cabo una medicina genómica de precisión, en la que se ofrece a los pacientes diagnósticos en función de lo que dice su genoma.

El proyecto OGMIOS, busca hacer esta medicina de precisión una realidad en la práctica clínica automatizando todo el proceso de análisis de una secuencia genómica, desde el proceso de anotación de variaciones, hasta el proceso de clasificación. En este ámbito, la clasificación de variaciones es una tarea tediosa debido a la elevada carga manual que supone, así como el uso de múltiples fuentes de información que requiere. En el marco del proyecto OGMIOS, se busca realizar una automatización de este proceso, con el desarrollo de herramientas capaces de extraer implicaciones pronósticas y terapéuticas de la información genómica en múltiples ámbitos clínicos.

Uno de los ámbitos de estudio de OGMIOS es el de las cardiopatías familiares, que son enfermedades que tienen afección al corazón o a los grandes vasos que le rodean y son producidas por alteraciones genéticas. En el algoritmo de clasificación propuesto inicialmente en el proyecto, los expertos han detectado dos problemas: i) limitación de los fenotipos considerados relevantes, y ii) inexistencia de evaluaciones LoF/GoF.

Por tanto, con tal de dar solución a estos problemas se plantean dos objetivos. El primero ha sido la investigación de fenotipos de interés asociados a cardiopatías familiares, con tal de incorporarlos al algoritmo de clasificación. El segundo, ha consistido en ampliar dicho algoritmo con la introducción de predicciones *Loss-of-Function (LoF)/Gain-of-Function (GoF)*, tanto a nivel de variaciones como a nivel de gen. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de posibles herramientas o bases de datos, cuya información se podría incluir en el proceso de clasificación.

Finalmente, se ha realizado una evaluación de los resultados a partir de resultados genómicos de pacientes del '*Hospital Universitari i Politènic La Fe*'.

Palabras clave: OGMIOS, cardiopatías familiares, fenotipo, LoF/GoF, variaciones

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

RESUM

Els avanços en les tècniques de seqüenciació massiva durant aquestes últimes dècades (*Next generation sequencing*, NGS) han permès seqüenciar genomes individuals en un menor temps i cost. Això ha obert la possibilitat de dur a terme una medicina genòmica de precisió, en la qual s'ofereix als pacients diagnòstics en funció del que diu el seu genoma.

El projecte OGMIOS, busca fer aquesta medicina de precisió una realitat en la pràctica clínica automatitzant tot el procés d'anàlisi d'una seqüència genòmica, des del procés d'anotació de variacions, fins al procés de classificació. En aquest àmbit, la classificació de variacions és una tasca tediosa a causa de l'elevada càrrega manual que suposa, així com l'ús de múltiples fonts d'informació que requereix. En el marc del projecte OGMIOS, es busca realitzar una automatització d'aquest procés, amb el desenvolupament d'eines capaces d'extraure implicacions pronòstiques i terapèutiques de la informació genòmica en múltiples àmbits clínics.

Un dels àmbits d'estudi de OGMIOS és el de les cardiopaties familiars, que són malalties que tenen afecció al cor o als grans vasos que l'envolten i són produïdes per alteracions genètiques. En l'algorisme de classificació proposat inicialment en el projecte, els experts han detectat dos problemes: i) limitació dels fenotips considerats rellevants, i ii) inexistència d'avaluacions LoF/GoF.

Per tant, amb la condició de donar solució a aquests problemes es plantegen dos objectius. El primer ha sigut la investigació de fenotips d'interès associats a cardiopaties familiars, amb la condició d'incorporar-los a l'algorisme de classificació. El segon, ha consistit a ampliar aquest algorisme amb la introducció de prediccions *Loss-of-Function* (LoF)/*Gain-of-Function* (GoF), tant a nivell de variacions com a nivell de gen. Per a això, s'ha dut a terme una revisió bibliogràfica de possibles eines o bases de dades, la informació de les quals es podria incloure en el procés de classificació.

Finalment, s'ha realitzat una avaluació dels resultats a partir de resultats genòmics de pacients del '*Hospital Universitari i Politècnic La Fe*'.

Paraules clau: OGMIOS, cardiopaties familiars, fenotip, LoF/GoF, variacions

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

ABSTRACT

Advances in next generation sequencing (NGS) techniques over the last few decades have made it possible to sequence individual genomes in a shorter time and at lower cost. This has opened up the possibility of carrying out precision genomic medicine, in which patients are offered diagnoses based on what their genome says.

The OGMIOS project seeks to make this precision medicine a reality in clinical practice by automating the entire process of analyzing a genome sequence, from the process of annotating variations to the classification process. In this field, variation classification is a tedious task due to the high manual workload involved, as well as the use of multiple sources of information it requires. The OGMIOS project aims to automate this process by developing tools capable of extracting prognostic and therapeutic implications from genomic information in multiple clinical settings.

One of the areas of study of OGMIOS is familial heart diseases, which are diseases that affect the heart or the large vessels surrounding it and are caused by genetic alterations. In the classification algorithm initially proposed in the project, the experts have detected two problems: i) limitation of the phenotypes considered relevant, and ii) non-existence of LoF/GoF evaluations.

Therefore, in order to solve these problems, two objectives were set. The first one was to investigate phenotypes of interest associated with familial heart disease in order to incorporate them into the classification algorithm. The second one, was to extend the algorithm with the introduction of Loss-of-Function (LoF)/Gain-of-Function (GoF) predictions, both at the level of variations and at the gene level. To this end, a bibliographic review of possible tools or databases, whose information could be included in the classification process, has been carried out.

Finally, an evaluation of the results has been carried out based on genomic results of patients from the *'Hospital Universitari i Politècnic La Fe'*.

Keywords: OGMIOS, familial heart disease, phenotype, LoF/GoF, variations

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto
- Anexos

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Medicina de Precisión	1
1.2. Dificultades del proceso de interpretación de variaciones	2
1.3. Motivación	3
1.4. Contexto cardiopatías familiares	5
1.5. Estructura del trabajo	6
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	9
4. INVESTIGACIÓN DEL PROBLEMA	11
4.1. Ficheros de entrada al algoritmo	11
4.2. Versión preliminar del algoritmo	13
4.3. Limitaciones detectadas en la plataforma	18
4.3.1. Limitación de los fenotipos considerados como relevantes	19
4.3.2. Inexistencia de predicciones LoF/GoF	20
5. DISEÑO DE SOLUCIÓN	24
5.1. Solución problema 1: Ampliación de fenotipos relevantes	24
5.2. Solución problema 2: Predictores LoF/GoF	28
5.2.1. Criterios de inclusión de predictores	28
5.2.2. Búsqueda bibliográfica de predictores	29
5.2.2.1. LoGoFunc	29
5.2.2.2. ALoFT	30
5.2.2.3. LOFTEE en gnomAD	32
5.2.2.4. VPatho	34

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

5.2.2.5. HMMvar-func	36
5.2.2.6. Resumen de los predictores	38
5.3. Relación variaciones LoF/GoF en genes con fenotipos	39
5.4. Inclusión de los cambios en el algoritmo	42
6. RESULTADOS DE LA SOLUCIÓN	48
6.1. Casos de entrada por fenotipo	48
6.2. Casos con predicciones LoF/GoF	52
6.3. Casos de entrada por fenotipo y con predicciones LoF/GoF	55
7. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO	58
7.1. Respuesta a las preguntas de investigación	58
7.1.1. Objetivo específico 1: Investigación del problema	58
7.1.2. Objetivo específico 2: Diseño y desarrollo del algoritmo.....	59
7.1.3. Objetivo específico 3: Validación del algoritmo	60
7.2. Trabajo futuro	61
8. BIBLIOGRAFÍA	62

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. Necesidad del presupuesto	1
2. Presupuesto desglosado	1
3. Presupuesto total	3

ÍNDICE DE LOS ANEXOS

1. ANEXO 1: Listado ampliado de fenotipos relevantes	1
2. ANEXO 2: Genes secuenciados en cardiología	15
3. ANEXO 3: Relación de variaciones LoF/GoF en genes con fenotipos	17

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1: Ciclo de ingeniería	10
2. Figura 2: Diagrama de flujo del algoritmo de clasificación preliminar.....	14
3. Figura 3: Primera etapa del algoritmo de clasificación preliminar.....	15
4. Figura 4: Segunda etapa del algoritmo de clasificación preliminar.....	16
5. Figura 5: Tercera etapa del algoritmo de clasificación preliminar	17

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

6. Figura 6: Cuarta etapa del algoritmo de clasificación preliminar.....	18
7. Figura 7: Ejemplo de salida de la predicción de LoGoFunc.....	29
8. Figura 8: Ejemplo de inclusión de la información contenida en la base de datos HGMD	30
9. Figura 9: Ejemplo de salida del anotador ALoFT	31
10. Figura 10: Anotaciones de LoF en gnomAD v2.1.1 para algunas variaciones del gen PCSK9.....	33
11. Figura 11: Formato de entrada de las variaciones a VPatho.....	35
12. Figura 12: Extracto del resultado de salida obtenido en VPatho	35
13. Figura 13: Posibles efectos de los cuatros tipo de mutaciones sobre un gen normal	36
14. Figura 14: Extracto de los <i>scores</i> precalculados para el gen BRAF.....	38
15. Figura 15: Diagrama de flujo de la nueva versión del algoritmo de clasificación	43
16. Figura 16: Primera etapa del algoritmo de clasificación final	44
17. Figura 17: Segunda etapa del algoritmo de clasificación final.....	45
18. Figura 18: Cuarta etapa del algoritmo de clasificación final	46
19. Figura 19: Quinta etapa del algoritmo de clasificación final.....	47
20. Figura 20: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para la variación '14:64685182'.	51
21. Figura 21: Nuevo camino de clasificación para la variación '14:64679707', '14:64463876', '14:50585294', '7:140500172' y '19:46274624'.....	51
22. Figura 22: Nuevo camino de clasificación para las variaciones '2:179446732' y '7:91652199'.....	54
23. Figura 23: Nuevo camino de clasificación para las variaciones '10:88441437' y '12:33031955'.	55
24. Figura 24: Nuevo camino de clasificación para las variaciones '6:152605190' y '14:64560092'	56
25. Figura 25: Nuevo camino de clasificación para la variación '14:50605451'.....	57

ÍNDICE DE TABLAS

Documento 1: Memoria

1. Tabla 1: Representación del <i>Header</i> del fichero VCF.....	11
2. Tabla 2: Listado de las 11 cardiopatías familiares consideradas como relevantes	19

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

3. Tabla 3: Diferentes tipos de variaciones genómicas existentes	20
4. Tabla 4: Características discriminatorias generales entre variaciones LoF y GoF	22
5. Tabla 5: Fenotipos considerados relevantes para la familia de miocardiopatías ..	26
6. Tabla 6: Fenotipos considerados relevantes para la familia de canalopatías.....	26
7. Tabla 7: Fenotipos considerados relevantes para la familia de aortopatías y enfermedades vasculares	27
8. Tabla 8: Fenotipos considerados relevantes para la familia de defecto septal cardíaco	27
9. Tabla 9: Fenotipos considerados relevantes para la familia de enfermedad valvular cardíaca	27
10. Tabla 10: Tabla resumen de las características principales de cada predictor.....	38
11. Tabla 11: Relación entre gen afectado por una variación, efecto funcional de dicha variación y el fenotipo desarrollado	40
12. Tabla 12: Variaciones de entrada por nuevos fenotipos relevantes	49
13. Tabla 13: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones de entrada por fenotipo	50
14. Tabla 14: Variaciones con predicciones LoF/GoF registradas	52
15. Tabla 15: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones con predicciones LoF/GoF	53
16. Tabla 16: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones de entrada por fenotipo y con predicciones LoF/GoF	55

Documento 2: Presupuesto

1. Tabla 17: Costes de Personal	2
2. Tabla 18: Costes de software	2
3. Tabla 29: Costes de <i>hardware</i>	3
4. Tabla 20: Presupuesto total del Trabajo Fin de Grado	4

Documento 3: Anexos

1. Tabla A1: Fenotipos considerados relevantes para la familia de miocardiopatías	1
2. Tabla A2: Fenotipos considerados relevantes para la familia de canalopatías.....	5
3. Tabla A3: Fenotipos considerados relevantes para la familia de aortopatías y enfermedades cardiovasculares	8

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

4. Tabla A4: Fenotipos considerados relevantes para la familia de defecto septal cardíaco	10
5. Tabla A5: Fenotipos considerados relevantes para la familia de enfermedades valvulares cardíacas	13
6. Tabla A6: Listado de genes secuenciados en el área de cardiología	15
7. Tabla A7: Listado de relación entre variaciones LoF/GoF con fenotipos junto a las referencias	17

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

MEMORIA

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Documento I

Víctor Company Rubio
Grado en Ingeniería Biomédica
2022/2023

1. INTRODUCCIÓN

En este Trabajo Final de Grado se va a llevar a cabo el diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas en el ámbito de las cardiopatías familiares. Partiendo de una versión preliminar del algoritmo, se va a realizar una extensión del mismo proponiendo soluciones a los principales problemas identificados por los expertos clínicos, con el objetivo de mejorar la clasificación y detectar cardiopatías familiares de forma más precisa.

En este capítulo se establecerá el contexto del trabajo incluyendo una aproximación al ámbito de la medicina de precisión, las dificultades presentes en el proceso de clasificación de variaciones, la motivación de la cual surge la necesidad de realizar este Trabajo Fin de Grado, el contexto de las cardiopatías familiares y, por último, la estructura que se ha seguido para redactar la memoria del mismo.

1.1. Medicina de Precisión

La medicina de precisión es un nuevo enfoque de la medicina que busca personalizar el tratamiento y la prevención de enfermedades teniendo en cuenta las diferencias en factores genéticos, ambientales o incluso en estilo de vida, que son específicas de grupos de personas (Hurtado, 2022).

Se puede afirmar que el gran avance de la medicina de precisión surge a partir de la expansión de las nuevas técnicas de secuenciación masiva del genoma humano (*Next generation sequencing*, NGS), pues una parte fundamental de la medicina de precisión se basa en el estudio del contexto genético de los pacientes. Las tecnologías de secuenciación masiva, ofrecen la posibilidad de obtener millones de secuencias de ADN con una alta velocidad y a un coste cada vez menor. De esta manera, se pueden determinar el orden de los nucleótidos en genomas completos o regiones específicas de ADN o ARN y, así, poder identificar variaciones genómicas.

Por tanto, en el ámbito de la medicina de precisión resulta esencial definir el concepto de variación genómica. Una variación genómica se refiere a los posibles cambios presentes en una secuencia de ADN entre individuos o poblaciones respecto a un genoma de referencia (*assembly*). Este genoma de referencia fue construido a partir de la secuencia de ADN de múltiples individuos gracias al Proyecto del Genoma Humano, y sirve como base o plantilla para toda la información genómica y bases de datos genómicos (Ballouz et al., 2019).

Sin embargo, la presencia de variaciones en nuestra secuencia de ADN no implica directamente la aparición de patologías. Mientras que, algunas de estas variaciones pueden tener un impacto directo en la función biológica o causar una enfermedad

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

genética, otras no tienen efectos biológicos y responden a la propia variabilidad entre individuos.

Así, a causa de las variaciones genómicas, pueden aparecer enfermedades genéticas, siendo en algunos casos hereditarias y, en otros, aparecer de forma súbita debido a la presencia de alguna mutación nueva (*de novo*) por la influencia de agentes externos: factores ambientales, infecciones... (González-Lamuño & García Fuentes, 2008). La forma en la que estas enfermedades de base genética se expresan de manera observable en el individuo es lo que se conoce como fenotipo (Wojczynski & Tiwari, 2008).

No cabe duda de la importancia de ser capaces de determinar el rol que tiene una variación en el desarrollo de un determinado fenotipo. Este proceso es conocido como interpretación de variaciones y permite conocer los efectos que van a producir determinadas variaciones sobre un individuo. Esto, a su vez, puede permitir diagnosticar enfermedades de manera precoz o seleccionar tratamientos más efectivos, hecho que resulta clave en el ámbito de la medicina de precisión (Peterson et al., 2013).

Sin embargo, el proceso de interpretar el rol de las variaciones para poder determinar los efectos que van a provocar en un individuo es muy complejo y costoso (Rubio et al., 2020), ya que requiere de herramientas bioinformáticas potentes y de un amplio conocimiento genómico. Como consecuencia, los expertos clínicos se enfrentan a múltiples problemáticas del proceso de interpretación que dificultan la explotación de la medicina de precisión en el ámbito clínico. En la siguiente sección, se explican en mayor detalle los retos que existen actualmente en la interpretación de variaciones.

1.2. Dificultades del proceso de interpretación de variaciones

En la actualidad, existen diferentes guías y estándares que buscan dar soporte a los expertos clínicos en el proceso de interpretación. Uno de los más extendidos y aceptados es el propuesto por la *American College of Medical and Genomics*, y la *Association for Molecular Pathology* (ACMG/AMP), donde se recomienda clasificar las variaciones en cinco categorías que representan su patogenicidad, en base a 28 criterios, incluyendo información poblacional, información funcional o computacional y predictiva. Estas cinco categorías, también conocidas como *significado clínico* son: patogénico, probablemente patogénico, significado incierto (VUS, *variant of uncertain significance*), probablemente benigno y benigno (Richards et al., 2015).

Sin embargo, la aplicación de estas guías es compleja, dificultando trasladar la medicina de precisión a la práctica clínica real. En este ámbito, la complejidad nace de lo que se conoce como ‘*caos de datos genómicos*’, concepto que resume las tres principales problemáticas presentes en el ámbito de la explotación de datos genómicos en la actualidad: i) falta de acuerdo ontológico, ii) dispersión de la información genómica disponible y, iii) calidad de la información. Estas tres problemáticas son descritas a continuación.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

En primer lugar, existe una falta de acuerdo ontológico en la definición de conceptos clave. Por ejemplo, si se clasifica una variación como de significado incierto en un grupo de investigación, los criterios que han hecho que esa variación se clasifique como VUS deberían ser los mismos que en otros grupos de investigación, de manera que, cuando se hable de variaciones VUS todos se estén basando en los mismos criterios y no haya lugar a confusiones. Sin embargo, esta situación ideal no ocurre en la comunidad científica actualmente, por lo que la difusión o e intercambio de información no se puede realizar de una manera completamente fiable. Esto refleja la necesidad de establecer estándares y guías a nivel internacional con las que poder compartir terminología y, así, asegurar la correcta búsqueda y explotación de la información disponible.

En segundo lugar, existe una gran dispersión de toda la información genómica disponible. Existen, a día de hoy, miles de fuentes de información que contienen información asociada a las variaciones genómicas, siendo algunas de las más conocidas ClinVar (Landrum et al., 2018), GWAS Catalog (J. MacArthur et al., 2017), Ensembl (Cunningham et al., 2022) y LOVD (Fokkema et al., 2011). Esta dispersión de la información hace que la interpretación de las variaciones sea una tarea muy tediosa y de elevada carga manual. Por tanto, se puede afirmar que se necesitan herramientas o algoritmos adecuados que faciliten a los expertos trabajar con una elevada cantidad de información de manera eficiente.

Por último, a pesar de esta gran cantidad de información accesible, existe una gran variabilidad en cuanto a la calidad de esta información. Algunos de los principales problemas de calidad que pueden aparecer son: presencia de información desactualizada, incongruencias en cuanto a la interpretación proporcionada por expertos clínicos diferentes, estudios con criterios propios que no se basan en estándares generales, entre otros. Así, el proceso de interpretación de variaciones también tiene que contar con un proceso que garantice la calidad de la información utilizada.

En esta sección se han puesto de manifiesto las dificultades actuales para trasladar la medicina de precisión a la práctica clínica, donde el acceso, manejo e interpretación de las variaciones supone un gran reto para la medicina del futuro. Es de estos problemas, de donde surge la principal motivación para la realización de este Trabajo Fin de Grado, tal y como va a detallarse en la sección 1.3.

1.3. Motivación

La principal motivación de este Trabajo Fin de Grado se centra en las problemáticas de la interpretación de las variaciones genómicas. En concreto, se busca poder abordar la amplia heterogeneidad y diversidad de datos clínicos para poder conseguir interpretaciones de variaciones genómicas fiables y concluyentes. Alcanzar este objetivo es fundamental, pues, una incorrecta interpretación de las variaciones podría tener graves consecuencias sobre los pacientes, tanto en el caso de falsos positivos como de falsos negativos.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Sin embargo, todos los problemas detallados en la sección 1.2. hacen que surjan discrepancias en la determinación de la interpretación de una variación entre diferentes expertos. De esta forma, una misma variación puede ser considerada de significado incierto para un experto, mientras que para otro puede ser considerada como patogénica.

Bajo este contexto, se pone en marcha el desarrollo del proyecto OGMIOS que se define como: *‘Desarrollo de una plataforma inteligente para facilitar y promover el acceso a los datos clínicos y genómicos a los investigadores y expertos clínicos, con el objetivo de ayudarles a hacer realidad la medicina de precisión.’* El desarrollo de este proyecto es realizado por parte del grupo PROS (Grupo en Métodos de Producción de Software), perteneciente al Instituto Valenciano de Inteligencia Artificial (VRAIN, <https://vrain.upv.es/>).

Como objetivo principal, OGMIOS pretende convertir la medicina de precisión en una realidad de la práctica clínica con la automatización de todo el proceso de análisis de una secuencia genómica, desde el proceso de anotación de variaciones hasta el proceso de clasificación de las mismas. El proceso de anotación de variaciones consiste en la adición de información funcional sobre las variaciones genómicas, que puede incluir desde predicciones de patogenicidad, medidas de conservación de la secuencia o información evolutiva, hasta efectos en la función o estructura de las proteínas (McCarthy et al., 2014).

En concreto, la plataforma es desarrollada para el estudio de predisposición genética al cáncer pediátrico y a las enfermedades cardiovasculares (cardiopatías familiares con riesgo de muerte súbita), aunque se prevé que la infraestructura conseguida en el proyecto pueda ser extendida a otras enfermedades y contextos en un futuro.

El caso de las cardiopatías familiares, supone un caso de especial interés, pues existe un riesgo elevado de que estas patologías puedan desencadenar una muerte repentina a los pacientes afectados, tal y como se va a explicar en mayor detalle en la sección 1.5. Por tanto, una interpretación de variaciones precisa es fundamental, para permitir una detección precoz de la enfermedad tanto en los pacientes como en posibles familiares afectados.

Por tanto, se necesita el desarrollo de algoritmos capaces de trabajar con la gran cantidad de datos disponibles para ofrecer una interpretación precisa de las variaciones, para poder así apoyar a la práctica clínica habitual, y realizar el diagnóstico y tratamiento avanzado de pacientes.

Son innegables los numerosos beneficios que ocasionaría en la comunidad científica y en los pacientes la detección precoz y precisa de variaciones genómicas patológicas o potencialmente patológicas. Algunos de estos beneficios son: proporcionar información más detallada del pronóstico, realizar estudios genéticos familiares, mejorar el entendimiento del desarrollo de la enfermedad o adaptar el tratamiento médico al más adecuado, entre otros (Kesserwan et al., 2016; Lu et al., 2014).

Entonces, dentro del desarrollo del proyecto OGMIOS que tiene como objetivo enfrentar estas dificultades, se ha llevado a cabo la elaboración de este Trabajo Fin de Grado.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

En la siguiente sección se va a presentar el contexto de una de las áreas clínicas escogidas para el desarrollo del proyecto OGMIOS: las cardiopatías familiares.

1.4. Contexto cardiopatías familiares

Las cardiopatías familiares son un grupo de enfermedades que afectan al corazón o a los grandes vasos que le rodean y tienen un origen genético. La base genética de estas enfermedades hace que el diagnóstico genético se utilice de forma habitual para identificar las variaciones causantes de dichas patologías (Barriales-Villa et al., 2016).

Además, esto también ocasiona que cuando una persona se ve afectada por una cardiopatía de este tipo, se deba examinar a los demás miembros de la familia para determinar si existe la posibilidad de que otros familiares también se encuentren afectados (Barriales-Villa et al., 2016).

Según el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España¹, este conjunto de enfermedades cardiovasculares se puede dividir en diversos grupos dependiendo de la zona afectada, siendo los grupos más generalizados: miocardiopatías, canalopatías y aortopatías. Las miocardiopatías hacen referencia a enfermedades del músculo cardíaco, las canalopatías a enfermedades producidas por defectos en los canales iónicos del corazón y las aortopatías a enfermedades heredables de la aorta.

Por otra parte, la gran mayoría de estas enfermedades son consideradas enfermedades raras con una prevalencia que oscila entre 1:5.000 – 1:10.000 individuos afectados. Sin embargo, en algunos casos particulares como la miocardiopatía hipertrófica, pueden ser mucho más comunes, llegando a afectar a uno de cada 400 o 500 individuos (Trujillo-Quintero et al., 2018), por lo que este caso ya no se consideraría como una enfermedad rara.

Como ya se ha mencionado al principio de esta sección, las cardiopatías familiares tienen un origen genético. Esto implica que son causadas por variaciones genómicas heredables de manera familiar. El tipo de herencia específico es variable dependiendo del tipo concreto de cardiopatía, aunque la mayoría presentan una herencia autosómica dominante. Esto significa que la enfermedad puede manifestarse simplemente con la recepción de una o varias variaciones genómicas por parte de uno de los progenitores. Con esto, tanto el riesgo de heredar esta enfermedad como la probabilidad de transmitirlo a su descendencia esta enfermedad es el mismo para hombres que para mujeres, un 50%¹.

A pesar de que la herencia autosómica dominante es mayoritaria, también se puede encontrar cardiopatías familiares con un patrón de herencia autosómico recesivo, en el que es necesario la recepción una o varias variaciones por parte de ambos progenitores y algún caso aislado de herencia ligada al sexo, en el que el gen anormal afecta al cromosoma X (Trujillo-Quintero et al., 2018).

¹ Información extraída de: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp37.pdf>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

A pesar de que exista una gran variabilidad genética entre las diferentes cardiopatías, todas ellas están asociadas con una alta probabilidad de aparición de muerte súbita (Barriales-Villa et al., 2016), siendo ésta la única forma de manifestación de la patología en algunas ocasiones (Trujillo-Quintero et al., 2018). En la muerte súbita, el corazón deja de latir de forma repentina o no lo hace de manera suficiente como para mantener la perfusión y, por tanto, la vida (Yow et al., 2022). Este tipo de muertes tiene un gran impacto social, mediático y económico, llegando a producir unas 8.100 al año en España. Así, las cardiopatías familiares son la causa principal de muerte súbita en jóvenes menores de 35 años¹.

Otra de las características fundamentales de este grupo de enfermedades es la gran heterogeneidad que presentan en cuanto a su manifestación y afectación en el individuo. Primeramente, variaciones en genes diferentes pueden desembocar en el mismo tipo de cardiopatía familiar, escenario que dificulta la interpretación de la relación genotipo – fenotipo. Por otra parte, también ocurre el caso contrario, en el que una misma variación puede dar lugar a diferentes fenotipos, lo que dificulta todavía más la interpretación del rol de una variación en el desarrollo de enfermedad (Ximena Reyes & Gustavo Tortajada, 2022).

Con todo este contexto, se puede afirmar que las cardiopatías familiares presentan una gran variabilidad y heterogeneidad tanto clínica como genética dentro de las enfermedades cardiovasculares. Por tanto, desarrollar algoritmos de clasificación y diagnóstico genético con los que identificar variaciones genéticas causantes de enfermedad de manera realmente efectiva y precisa es todo un desafío.

1.5. Estructura del trabajo

En esta sección se presenta la estructura seguida para la realización de este Trabajo Fin de Grado:

- **Capítulo 1. Introducción:** Se introduce el contexto del Trabajo Fin de Grado y la motivación que lleva a su desarrollo, así como el proyecto en el que se engloba y el ámbito clínico que abarca.
- **Capítulo 2. Objetivos:** Se exponen los objetivos principales y específicos de este Trabajo Fin de Grado.
- **Capítulo 3. Metodología:** Se explica la metodología seguida en el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado, en este caso, Ciencia del Diseño (más conocido como *Design Science*).
- **Capítulo 4. Investigación del problema:** Se presenta el punto de partida de este Trabajo Fin de Grado y se detallan los problemas a los que se busca hacer frente en el mismo.
- **Capítulo 5. Diseño de solución:** Se especifica la búsqueda y diseño de una solución para cada uno de los problemas propuestos en el capítulo anterior, con lo

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

que se consigue desarrollar un nuevo algoritmo de clasificación de variaciones genómicas.

- **Capítulo 6. Resultados de la solución:** Se realiza la implementación de las mejoras propuestas en el algoritmo de clasificación y se valoran los resultados.
- **Capítulo 7. Conclusiones y trabajo futuro:** Se expresan las conclusiones obtenidas tras la elaboración de este Trabajo Fin de Grado, así como las posibles futuras líneas de trabajo en el ámbito de la clasificación de variaciones genómicas a raíz de este Trabajo Fin de Grado.
- **Capítulo 8. Bibliografía:** Se muestra la bibliografía consultada para el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es diseñar y desarrollar un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares, con el objetivo de dar solución a los problemas presentes en el algoritmo de clasificación preliminar. Para ello, se parte de una versión preliminar del algoritmo de clasificación desarrollada dentro del contexto del proyecto OGMIOS. Con tal de conseguir este objetivo principal, se han definido tres objetivos específicos junto a una serie de preguntas de investigación a las que se va a dar respuesta para completar cada uno de los objetivos específicos:

Objetivo específico 1. Investigación del problema.

1. ¿Cuáles son los usuarios objetivo (*stakeholders*)?
2. ¿Con qué tipo de datos se va a trabajar?
3. ¿Qué limitaciones presenta el algoritmo de partida?

Objetivo específico 2. Diseño y desarrollo del algoritmo

4. ¿Qué proceso se ha llevado a cabo para el diseño de cada una de las soluciones planteadas?
5. ¿Qué limitaciones se han encontrado en el desarrollo de las soluciones?
6. ¿Cómo se introducen estas soluciones en el flujo de clasificación del algoritmo?

Objetivo específico 3. Resultados del algoritmo.

7. ¿Qué proceso se ha seguido para evaluar los resultados del algoritmo?
8. ¿Cuáles han sido los resultados obtenidos?
9. ¿Se han cumplido los objetivos de mejora propuestos?

3. METODOLOGÍA

En este capítulo se va a describir la metodología seguida en este Trabajo Fin de Grado. En concreto, la metodología empleada ha sido la de investigación de ciencia del diseño (*Design Science*), elaborada por Wieringa (Wieringa, 2014), y que se define como el diseño e investigación de artefactos en un contexto específico para resolver un problema dado.

Se entiende por artefacto como el objetivo de conocimiento que se quiere alcanzar como resultado de la investigación que se va a llevar a cabo. En este Trabajo Fin de Grado, el artefacto es diseñar, desarrollar y validar un algoritmo de clasificación y, el contexto en el que se desarrolla el trabajo es el genómico, más concretamente, el de las variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

En esta metodología, se deben tener en cuenta los actores implicados en la investigación, ya que, son los que se van a beneficiar de los resultados de la propia investigación. Estos actores son conocidos como *stakeholders*. Así, los *stakeholders* son personas físicas o legales que se ven afectadas por el abordamiento de un problema y pueden ser conscientes, o no, de que lo son. En el caso de este Trabajo Fin de Grado, estos *stakeholders* serían: los profesionales médicos, los pacientes de cardiopatías familiares, así como los profesionales y expertos en Genómica que puedan trabajar o investigar haciendo uso del algoritmo.

Además, dentro de *Design Science* se distinguen dos tipos de problemas: i) Problemas prácticos en los que se mejora o diseña algo diferente o novedoso, algo que va a producir resultados o productos diferentes que no se tenían antes de la investigación, y ii) Problemas que consisten en dar respuesta a preguntas de conocimiento, donde se investiga en profundidad sobre un tema existente y se consigue ampliar dicho conocimiento. Dependiendo del tipo de problema que se aborde, se debe emplear diferentes ciclos de trabajo.

Para el primer caso se sigue un *ciclo de ingeniería o de diseño*, mientras que para el segundo caso se sigue un *ciclo empírico o experimental*. Considerando que el objetivo de este Trabajo Fin de Grado es diseñar y desarrollar un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares, este trabajo busca dar solución a un problema práctico. Por tanto, este trabajo va a seguir un ciclo de ingeniería, que consta de cinco etapas:

- 1. Investigación del problema.** En primer lugar, se evalúa el problema a resolver, los *stakeholders*, y se especifican los objetivos que se quieren conseguir con los resultados del trabajo.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- 2. Diseño de la solución.** En esta etapa, se propone una solución para el problema planteado con todas sus especificaciones, es decir, se diseña el artefacto que será la solución original y novedosa del problema.
- 3. Resultados del diseño de solución.** Seguidamente, se estudia si la solución propuesta en la etapa anterior cumple con los objetivos propuestos en la primera etapa.
- 4. Implementación de la solución.** Una vez aprobada la solución, se implementa la misma dentro del contexto del problema que se quería resolver.
- 5. Evaluación de la implementación.** Finalmente, se evalúa el rendimiento de la solución propuesta en el problema y se concluye si ha permitido resolver dicho problema o no.

Este Trabajo Fin de Grado se abarcan las tres primeras fases de este ciclo, ya que las etapas correspondientes a la implementación de la solución y su evaluación van más allá de la tarea de investigación, haciendo referencia típicamente al ámbito industrial.

A modo de síntesis, la Figura 1 refleja las etapas que engloban el ciclo de ingeniería seguido en este Trabajo Fin de Grado, destacando las tres primeras que son las abordadas. Adicionalmente, se incluyen los puntos clave sobre los que se basa el progreso por cada una de estas etapas.

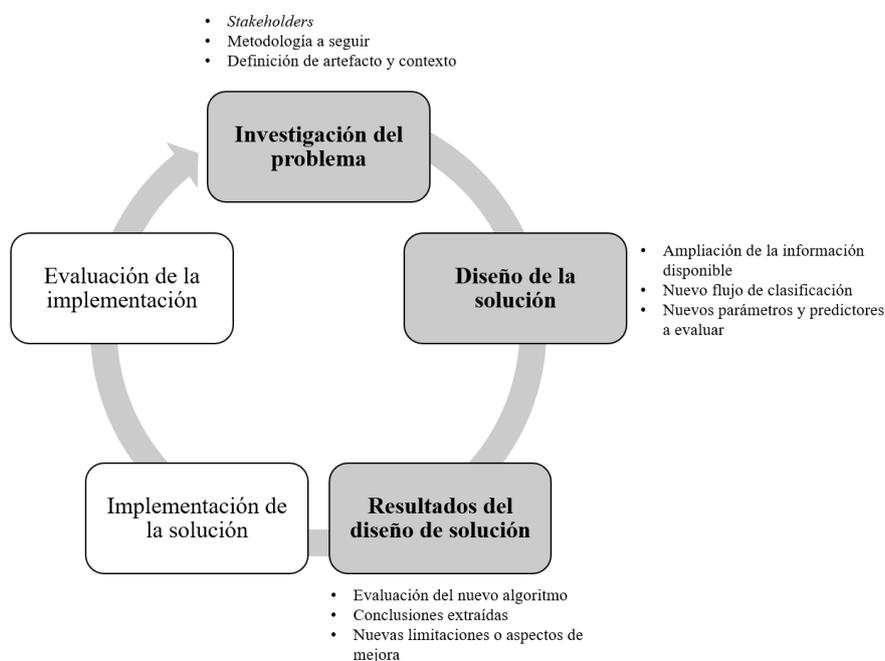


Figura 1: Ciclo de ingeniería. Fuente: Elaboración propia.

4. INVESTIGACIÓN DEL PROBLEMA

En este capítulo se va llevar a cabo la primera etapa correspondiente a la metodología *Design Science*, que es la investigación del problema. Primeramente, tras presentar una aproximación al tipo de datos con los que se va a trabajar a lo largo del desarrollo del trabajo, se va a realizar una descripción detallada del problema a resolver, exponiendo el punto de partida de este Trabajo Fin de Grado, que es la versión preliminar del algoritmo de clasificación de variaciones genómicas. Una vez conocido el funcionamiento del algoritmo preliminar, se van a detallar las limitaciones presentes en dicho algoritmo identificadas por los expertos clínicos tras una evaluación del mismo.

Tal y como se ha explicado en capítulos anteriores, el principal objetivo de este trabajo es diseñar y desarrollar un algoritmo de clasificación a partir de la mejora y optimización del algoritmo preliminar, por lo que conocer su estado actual y sus principales limitaciones es una parte fundamental de la metodología a seguir, para así, poder definir las necesidades a cubrir.

4.1. Ficheros de entrada al algoritmo

En primer lugar, es imprescindible conocer el tipo de archivos que configuran la entrada del algoritmo y sobre los que se va a trabajar. Tras la secuenciación genómica de los pacientes, se generan archivos VCF, que son ficheros que tienen la finalidad de representar el estado o situación del genoma en las localizaciones secuenciadas en cada caso, por lo que almacena las variaciones encontradas en el proceso de secuenciación². Este tipo de archivo es un formato estándar y reconocido de manera extendida. Así, cuentan con gran flexibilidad en la representación de la información, ya que tienen una estructura fija y otra variable que permite la adición de metadatos con los que se puede ampliar la información proporcionada, adaptándose a cada caso particular de estudio.

Cada fichero VCF comienza con un apartado de metainformación, donde se define el formato y significado de los datos o variables que se va a proporcionar sobre cada variación almacenada en el fichero. A continuación, existe una línea cabecera (*Header*) que especifica qué información está siendo representada en cada columna de los datos (ver Tabla 1).

#CHROM	POS	ID	REF	ALT	QUAL	FILTER	INFO	FORMAT	IDMuestra
--------	-----	----	-----	-----	------	--------	------	--------	-----------

Tabla 1: Representación del *Header* del fichero VCF, encabezado por '#’.

² <https://samtools.github.io/hts-specs/VCFv4.2.pdf>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Siguiendo la descripción proporcionada por la cabecera del fichero (Tabla 1), para cada una de las variaciones registradas en el fichero VCF, se tiene la siguiente información:

- CHROM: Cromosoma
- POS: Posición de la variación en el cromosoma.
- ID: Identificador de la variación.
- REF: Alelo de referencia.
- ALT: Alelo alternativo.
- QUAL: *Score* de calidad PHRED³.
- FILTER: Representación de la información definida en el apartado FILTER, donde se especifican una serie de filtros que se evalúan sobre las variaciones, como: la calidad de la variación o la frecuencia de aparición de la variación.
- INFO: Representación de la información definida en el apartado INFO, donde se define información adicional referente a las variaciones como: Número de muestras, posición final (*END*), número de alelos encontrados para la secuencia...
- FORMAT: Representación de la información representada en el apartado FORMAT, que especifica información detallada de las muestras de una determinada variación.
- IDMuestra: Identificador de la muestra sobre la que se ha hecho la secuenciación.

Tras esta cabecera, se tiene el cuerpo del fichero que contiene las entradas de información pertenecientes a cada variación encontrada en el genoma de la muestra correspondiente.

Cabe destacar que, en el apartado de metainformación, también se define el *assembly* o genoma de referencia, en base al cual se ha realizado la identificación de las variaciones. Entre las diferentes secuencias de referencia disponibles, las más utilizadas actualmente son la GRCh37 (*Genome Reference Consortium human genome build 37*), también conocida como hg19, y la GRCh38 (*Genome Reference Consortium human genome build 38*), también conocida como hg38. La más reciente de las referencias es la GRCh38, sin embargo, en este proyecto se trabaja con el *assembly* GRCh37. Esto va a condicionar la evaluación de herramientas y fuentes de información realizada en el Capítulo 5, puesto que es imprescindible que trabajen con el mismo *assembly* que se utiliza en los ficheros VCF para evitar incompatibilidades y resultados erróneos.

Finalmente, una vez los ficheros VCF son recibidos por parte del grupo PROS, se lleva a cabo una primera fase de anotación sobre ellos, de manera que se incorpora toda la información referente al estudio concreto sobre los mismos, y pasan a ser archivos *.csv* que contienen las variaciones anotadas. Las anotaciones incluyen información complementaria a la de los archivos VCF como el gen afectado por la variación, fenotipos asociados a ese gen o diferentes *scores* de patogenicidad usados en la interpretación. Estos archivos *.csv* conforman la entrada al algoritmo de clasificación, cuya versión preliminar se explica en la siguiente sección.

³ Medida de la calidad de secuenciación. Medidas superiores a 30 (Q30) son consideradas como buenas.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Una vez se ha detallado el tipo de archivo sobre el que va a trabajar el algoritmo de clasificación, se va a explicar en detalle su funcionamiento en la siguiente sección.

4.2. Versión preliminar del algoritmo

El algoritmo de clasificación preliminar, creado en el marco del proyecto OGMIOS, se puede visualizar en la Figura 2. Para explicar el algoritmo, éste se ha dividido en cuatro partes diferentes que serán explicadas por separado de forma más detallada a lo largo de esta sección.

Como entrada, el algoritmo recibe un archivo anotado con variaciones genómicas pertenecientes a un paciente que sufre un cierto fenotipo. Como resultado, se obtiene una interpretación para cada una de las variaciones del paciente, obteniendo así la posible relevancia de cada variación para el fenotipo que éste presenta. Por tanto, cada variación presente es clasificada como alguna de estas 4 categorías: relevante (*relevant*), no relevante (*no relevant*), de significado incierto (VUS) u otro (*other*). El significado de cada uno de estas categorías se especifica a continuación:

- *Relevant*: La variación genómica se considera como relevante para el fenotipo estudiado en ese caso, por lo que la variación es considerada como potencial causa de desarrollo del mismo.
- *No relevant*: La variación genómica no se considera como relevante para el fenotipo estudiado en ese caso, por lo que la variación no es considerada como potencial causa de desarrollo del mismo.
- *VUS*: Existen conflictos o disparidad de interpretaciones para estas variaciones con respecto al fenotipo estudiado en ese caso, por lo que no se puede afirmar que sea relevante ni que no lo sea.
- *Other*: Esta categoría se utiliza para cualquier variación que no se ajuste a las categorías anteriores. Se engloban las variaciones que podrían ser consideradas como relevantes para un fenotipo distinto a los relevantes en el caso de estudio, o aquellas de las que no se dispone información clínica suficiente.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

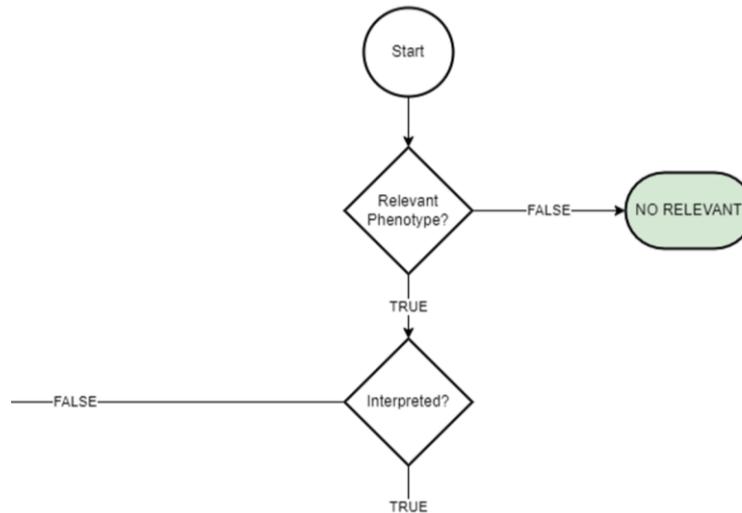


Figura 3: Primera etapa del algoritmo de clasificación preliminar. Fuente: Memoria del proyecto OGMIOS.

En el caso de que no exista interpretación para esa variación, se pasa a la segunda fase (Figura 4), donde se evalúa en primer lugar si la variación es truncante (*Is truncating?*). Una variación truncante es aquella que acorta la secuencia de la región codificante del gen, por lo que se perturba la transcripción y se produce una proteína acortada o inexistente que, generalmente, conlleva la pérdida de función de la misma, aunque también puede desembocar en ganancia de una función diferente (Deboever et al., 2018). Por tanto, la presencia de variaciones truncantes puede estar relacionada con la aparición de enfermedades o, incluso, la muerte, ya que existen genes que no pueden tolerar la presencia de este tipo de variaciones (genes esenciales⁴) (Bartha et al., 2015). Si una variación es considerada como truncante, pasa directamente a la cuarta fase del algoritmo, mientras que, si no lo es, sigue su camino en esta segunda fase.

Si la variación no es truncante, ahora el algoritmo se plantea si la variación es *missense* (variaciones de cambio de sentido) (*Is Missense?*). Este tipo de variaciones son las que provocan el cambio de un nucleótido a lo largo de la secuencia codificante por lo que un aminoácido es sustituido por otro y la proteína resultante puede verse afectada por este cambio. Por tanto, si en este punto una variación no es *missense*, es clasificada como ‘*No Relevant*’, pero, si es *missense*, se plantea la existencia de predicciones *in silico*⁵ (*Has in silico predictions?*). Como se ha comentado en la sección 1.2, existen guías como la ACMG/AMP que proponen protocolos para interpretar variaciones en cinco tipos de significado clínico: patogénico, probablemente patogénico, significado incierto (VUS), probablemente benigno y benigno (Richards et al., 2015). Sin embargo, ante la ausencia de interpretaciones por parte de expertos clínicos con el uso de estas guías, existen predictores que aportan un valor matemático y, por tanto, ayudan a guiar la interpretación.

⁴ Genes que no toleran la pérdida de función y, si ésta se diese, se produciría letalidad o efectos muy graves (Sevim Bayrak et al., 2021).

⁵ Métodos de experimentación realizados por computación o simulación, incluyendo: bases de datos, herramientas de análisis de datos, *machine learning*, herramientas de análisis de redes... entre otros (Ekins et al., 2007).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Por este motivo, se desarrollan herramientas de predicción *in silico*, que utilizan técnicas estadísticas o de inteligencia artificial que son capaces de identificar características distintivas entre variaciones benignas y patogénicas conocidas como: la conservación evolutiva, la estructura de la proteína o la alteración de la hidrofobicidad, carga y tamaño de los aminoácidos (Quinodoz et al., 2022).

Por tanto, la inexistencia de predicciones *in silico* supone una clasificación como ‘*No relevant*’, mientras que, si existen estas predicciones, se estudia si son de tipo patológico o no (*Has Deletereous Predictions?*). En el caso que de que haya predicciones que consideren la variación patológica, se clasifica como ‘*Other*’, mientras que si no hay se clasifica como ‘*No relevant*’.

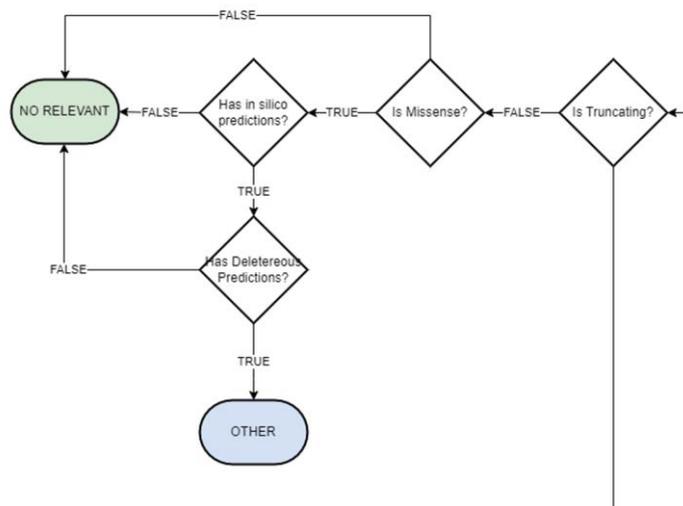


Figura 4: Segunda etapa del algoritmo de clasificación preliminar. Fuente: Memoria del proyecto OGMIOS.

Hasta ahora, los pasos mencionados afectaban a variaciones no interpretadas, mientras que las variaciones que sí cuentan con interpretación por parte de expertos clínico, llegan a la tercera fase del algoritmo (Figura 5). En primer lugar, se analiza si existe conflicto en dicha interpretación, es decir, si existen interpretaciones diferentes o incompatibles para una misma variación (*Is Conflict?*). En caso de que no exista conflicto, simplemente se comprueba dicha interpretación para realizar la clasificación: si es patogénica se pasa a la cuarta fase del algoritmo (*Is Pathogenic?*), si no es patogénica, pero es de significado incierto (*Is VUS?*), se considera que no existe evidencia suficiente para seguir evaluando la variación por lo que simplemente se clasifica como ‘*VUS*’, pero, si no es patogénica ni es de significado incierto, se clasifica como ‘*Other*’.

En el caso contrario, es decir, que exista conflicto en la interpretación de la variación, el algoritmo realiza un recálculo del significado clínico para comprobar si hay más acuerdo en que la variación sea patogénica o en que sea VUS. Por ejemplo, una variación con conflictos de interpretación que cuenta con 5 interpretaciones que dicen que es patogénica y 1 interpretación que dice que es VUS será recalculada como patogénica. Por tanto, de la misma forma que antes, si es recalculada como patogénica (*Is recalculated as*

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Pathogenic?), se pasa a la cuarta fase del algoritmo, si no es recalculada como patogénica sino como VUS (*Is recalculated as VUS?*), se clasifica como ‘VUS’, pero, si no es recalculada ni como patogénica ni como VUS, se clasifica como ‘Other’. Este último caso puede darse por una falta de información clínica o de interpretación acerca de la variación concreta, por lo que no puede recalcularse en ninguna categoría definitiva.

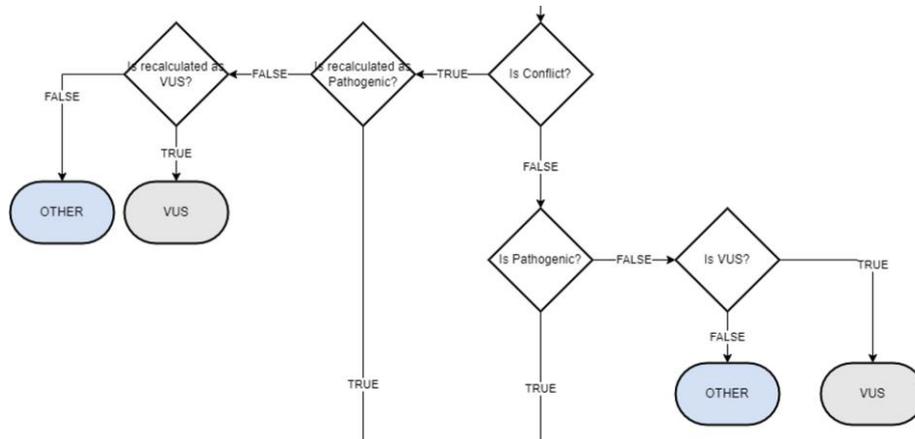


Figura 5: Tercera etapa del algoritmo de clasificación preliminar. Fuente: Memoria del proyecto OGMIOS.

Finalmente, se tiene la cuarta fase del algoritmo (Figura 6), donde llegan las variaciones potencialmente relevantes para el fenotipo de estudio. En esta última fase, se realiza un análisis de los mecanismos de herencia presentes en la variación para acabar de determinar su interpretación. Primeramente, se evalúa si alguno de los fenotipos relevantes asociados al gen afectado por la variación sigue un patrón de herencia autosómico dominante (*Is Autosomic Dominant?*), por lo que el fenotipo se expresa simplemente con la presencia de una copia del gen afectado por la variación, lo que implica que si este gen afectado está presente en el genoma del paciente, la enfermedad se va a manifestar. Este tipo de variaciones suelen afectar a cada generación de la familia de la persona que la posee, por lo que resulta imprescindible la realización de un estudio familiar, aunque también pueden aparecer variaciones de este tipo por primera vez en un paciente, sin la presencia de antecedentes familiares (Alliance & Screening Services, 2009). Por tanto, en el caso que alguno de los fenotipos asociados al gen afectado por la variación siga un patrón de herencia autosómico dominante, se clasifica como ‘Relevant’, mientras que, si no es el caso, se comprueba si sigue un patrón autosómico recesivo (*Is Autosomic Recessive?*).

Los fenotipos con herencia autosómica recesiva son aquellos en los que se necesita poseer las dos copias del gen alterado para que la enfermedad se manifieste, por lo que este tipo de enfermedades no se expresa en todas las generaciones de la familia, sino que existen portadores asintomáticos que transmiten el gen afectado por la variación sin sufrir la enfermedad (Alliance & Screening Services, 2009). En el caso de que tampoco se siga este patrón autosómico recesivo, es clasificada como ‘Other’, ya que no se conoce el efecto provocado por el patrón de herencia que sigue.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Tal y como se ha comentado en la sección 1.4, existen otros patrones de herencia como el de herencia ligada al sexo con afección al cromosoma X. Sin embargo, el efecto de este tipo de herencia en el desarrollo de enfermedad no está determinado, por lo que se clasifica como ‘Other’, ya que es potencialmente de interés, aunque no cause el fenotipo que se está buscando.

Por otra parte, en el caso de que la variación efectivamente siga el patrón autosómico recesivo, se estudia si es heterocigota (*heterozygote?*), por lo que el paciente sólo tiene una copia del gen mutado y es considerado como portador asintomático, o si es homocigota (*homozygote?*), por lo que el paciente tiene ambas copias del gen mutado y, por tanto, puede manifestar la enfermedad. Por tanto, siguiendo estas definiciones, si es heterocigota, la variación se clasifica como ‘VUS’ ya que, en primera instancia, el paciente no tendría por qué desarrollar la enfermedad pero la variación está presente, por lo que no se puede descartar la significancia de la misma de una manera rotunda. Si es homocigota, se clasifica como ‘Relevant’, ya que la simple presencia de esta variación implica el desarrollo de la enfermedad y, finalmente, si no es ni heterocigota ni homocigota, se clasifica como ‘Other’ porque no se conoce el efecto concreto del tipo de herencia autosómica recesiva que sigue la variación.

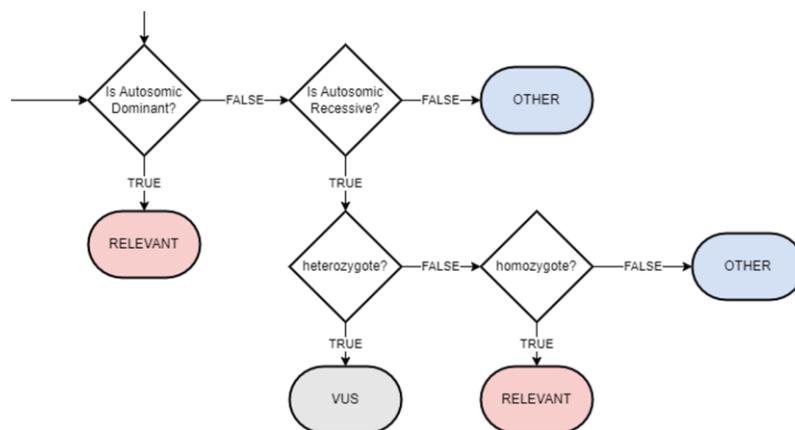


Figura 6: Cuarta etapa del algoritmo de clasificación preliminar. Fuente: Memoria del proyecto OGMIOS.

4.3. Limitaciones actuales del algoritmo

Tras comprender y analizar el funcionamiento del algoritmo preliminar, se puede evaluar la presencia de puntos débiles y limitaciones detectadas por parte de los expertos clínicos. El conocimiento de estas limitaciones permite el diseño de soluciones y su implementación en una nueva versión del algoritmo, con tal de mejorar el rendimiento y la fiabilidad del algoritmo de clasificación.

Diversos expertos clínicos pertenecientes al ‘Hospital Universitari i Politècnic La Fe’ y al ‘Hospital General Universitario Dr. Balmis’ de Alicante realizaron una evaluación de los resultados en aproximadamente 80 pacientes de cardiología, e identificaron dos principales problemáticas a resolver: i) limitación de los fenotipos considerados como

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

relevantes, y ii) inexistencia de evaluación *Loss-of-Function (LoF)* / *Gain-of-Function (GoF)*. A continuación se va a detallar cada una de estas problemáticas.

4.3.1. Limitación de los fenotipos considerados como relevantes

Como se ha comentado en la fase 1 del algoritmo (Figura 3), como inicio del algoritmo, el paso '*Relevant phenotype?*' evalúa si el gen afectado por la variación está asociado a algún fenotipo considerado como relevante o no para el ámbito correspondiente. Así, para el caso de estudio de las cardiopatías familiares, existe un consenso por parte del Grupo de Trabajo de Cardiopatías Familiares de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) que tiene en cuenta 11 cardiopatías familiares clasificadas en miocardiopatías, canalopatías y aortopatías, ya que son las más estudiadas y conocidas hasta el momento (Tabla 2).

Miocardiopatías	Hipertrófica
	Dilatada
	Restrictiva
	No compactada
	Displasia arritmogénica
Canalopatías	Síndrome de QT largo
	Síndrome de QT corto
	Síndrome de Brugada
	Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP)
Aortopatías	Síndrome de Marfan
	Síndrome de Loeys-Dietz

Tabla 2: Listado de las 11 cardiopatías familiares consideradas como relevantes (Barriales-Villa et al., 2016).

Sin embargo, los profesionales médicos apuntan a que esta lista se queda incompleta debido a la amplia cantidad de fenotipos existentes en las cardiopatías familiares, muchos de ellos estrechamente relacionados con los 11 que aparecen en la Tabla 2. Por este motivo, al sólo considerar estas 11 cardiopatías como relevantes, se está perdiendo el análisis e interpretación de variaciones asociadas a múltiples fenotipos de cardiología que pueden tener relación con el fenotipo del paciente y, por tanto, son de interés en este contexto.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Por tanto, la primera problemática se va a resolver con la ampliación de este listado de fenotipos considerados como relevantes, para ampliar el abanico de actuación del algoritmo y conseguir clasificaciones más completas y realistas.

4.3.2. Inexistencia de evaluación *LoF/GoF*

La presencia de variaciones en la secuencia de ADN de un individuo conlleva una serie de efectos sobre el genoma (efecto directo), hecho que provoca, también, efectos sobre la manifestación o desarrollo de un determinado fenotipo (efecto indirecto). Una síntesis de los diferentes tipos de variaciones y su definición se puede observar en la Tabla 3. Las variaciones por sustitución hacen referencia al cambio de un nucleótido por otro, mientras que los *indels* hacen referencia a inserciones y deleciones de nucleótidos a lo largo de la secuencia (Brown, 2002).

Por sustitución	<i>Cambio sinónimo</i> : La sustitución no provoca cambio de aminoácido, por lo que la proteína no se ve alterada.
	<i>Missense (cambio no sinónimo)</i> : La sustitución provoca un cambio de aminoácido, por lo que la proteína resultante se ve alterada, aunque no implica efectos adversos.
	<i>Nonsense (stop-gain)</i> : La sustitución hace que se forme un codón ⁶ de parada en la secuencia, por tanto, la proteína queda acortada o sin formar.
	<i>Readthrough (stop-loss)</i> : La sustitución convierte un codón de parada en un aminoácido, por tanto, la proteína resultante se extiende.
Indels	<i>Frameshifting</i> : Inserción o deleción de un número de nucleótidos no múltiplo de 3, por lo que se desajusta el proceso de traducción y suele tener efectos negativos en la función de la proteína.
	<i>Non-frameshifting</i> : Inserción o deleción de un número de nucleótidos múltiplo de 3, por lo que, en general, no se tienen consecuencias negativas en la función de la proteína, salvo casos excepcionales.

Tabla 3: Diferentes tipos de variaciones genómicas existentes (Brown, 2002).

⁶ Secuencia de tres nucleótidos que forman una unidad de información genómica y codifica un aminoácido específico en el proceso de traducción, así como señales de parada de este proceso. (<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Codon>)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Cabe mencionar también la posible existencia de variaciones en regiones reguladoras no codificantes de los genes (intrones) o entre los límites de dichas regiones no codificantes y las regiones codificantes (exones) que pueden alterar el proceso de *splicing*⁷ y ocasionar consecuencias negativas sobre la proteína resultante. Este tipo de variaciones son denominadas como *splice-site*.

Por tanto, la presencia de esta variedad de variaciones en el genoma de un individuo puede conllevar al desarrollo o agravamiento de un determinado fenotipo por medio de diferentes mecanismos de actuación. Estos mecanismos están siendo estudiados en la actualidad, puesto que el conocimiento de los mismos ayudaría a establecer relaciones más precisas entre determinadas variaciones y sus fenotipos asociados, que es lo que se pretende conseguir con estudios como el que se busca realizar en este Trabajo Fin de Grado. Así, es conocido que muchas de estas variaciones producen efectos en las funciones de las proteínas, resultando en una pérdida de función (*Loss-of-function, LoF*) o bien en una ganancia de función (*Gain-of-Function, GoF*).

Por ejemplo, en el algoritmo preliminar se evalúa si las variaciones son truncantes, ya que, como se ha comentado en la segunda fase (Figura 4), este tipo de variaciones están típicamente asociadas a una pérdida de función (LoF) en la proteína, lo que suele tener efectos patogénicos para el paciente. Sin embargo, la existencia de variaciones truncantes no implica que se produzca una pérdida de función, sino que, en ciertas ocasiones, puede incluso conllevar una ganancia de función (GoF) (Deboever et al., 2018).

Esta distinción entre variaciones que resultan en LoF y variaciones que resultan en GoF está siendo completamente ignorada en el proceso de interpretación del algoritmo actual y puede ser clave para poder evaluar la relevancia de las variaciones, por lo que, tal y como apuntan los expertos clínicos, se necesita incorporar esta evaluación en el algoritmo. Por ejemplo, se sabe que una variación en el gen X a través de mecanismos GoF desemboca en un fenotipo relevante, pero a través de mecanismos LoF no. Si se conoce el mecanismo de actuación de una variación determinada, se podrá clasificar como relevante o no, en este caso, si produce GoF será relevante y si produce LoF no. Por esto, además de poder predecir el efecto funcional que una variación va a producir sobre el gen al que afecta, también se tiene que poder relacionar dicho efecto funcional sobre los genes con los diferentes fenotipos que se van a desarrollar a consecuencia de estas variaciones.

Así, se dice que una variación es LoF cuando reduce o elimina la función de la proteína resultante y, del mismo modo, se dice que una variación es GoF cuando produce una actividad nueva o anormal en la proteína (Brown, 2002). A día de hoy, siguen de manera extendida los estudios para conocer de manera detallada los diferentes mecanismos y características que llevan a que una determinada variación produzca un efecto LoF o GoF en la proteína y, como dicho efecto, ocasiona un fenotipo determinado. Sin embargo, tras una revisión exhaustiva, no se puede encontrar ninguna base de datos completa y

⁷ Proceso de maduración del mRNA, previo a la traducción, por el que se eliminan las regiones no codificantes del genoma (intrones) y se mantienen solamente las regiones codificantes (exones) para su posterior traducción (Calvo et al., 2021).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

estandarizada de variaciones LoF/GoF que causen enfermedades en humanos (Sevim Bayrak et al., 2021).

Alguno de estos estudios han conseguido definir características y rasgos distintivos de cada una de estas variaciones, con el objetivo de conocer cada vez más los patrones de funcionamiento que sigue cada una de manera general. Se muestra una síntesis de estos hallazgos en la Tabla 4.

<i>Loss-of-function (LoF)</i>	<i>Gain-of-function (GoF)</i>
Tipo de mutación: <i>Missense, nonsense, indels, frameshifting y splice-site</i> . Generalmente las variaciones truncantes producen LoF.	Tipo de mutación: En general <i>missense</i> , aunque pueden ser de otro tipo también.
Enriquecidas en genes únicos (singleton ⁸).	Enriquecidas en genes esenciales.
Herencia autosómica recesiva y ligada al cromosoma X.	Herencia autosómica dominante.
Localización subcelular: Regiones centrales de la proteína (núcleo),	Localización subcelular: Dominio de unión e interacción de proteínas: membrana celular.
Mayor impacto en la secuencia y en la función de las proteínas.	

Tabla 4: Características discriminatorias generales entre variaciones LoF y GoF (Jung et al., 2015; Sevim Bayrak et al., 2021).

No obstante, estas características son demasiado genéricas como para poder aplicarlas a la hora de distinguir variaciones LoF y GoF, ya que existen numerosas excepciones que no siguen estas características de manera exacta, o incluso las propias características se solapan entre sí. Por este motivo, la investigación actual se está orientando al desarrollo de predictores específicos que tratan de predecir cuándo una determinada variación va a causar LoF o GoF en base a la recolección de un gran número de datos y el tratamiento de los mismos.

Con todo esto, la segunda problemática del algoritmo preliminar se va a resolver con la implementación de predictores en el algoritmo que puedan pronosticar el efecto, o bien LoF, o bien GoF, que va a tener una variación determinada sobre la proteína y, finalmente, relacionar este efecto con el desarrollo o la manifestación de fenotipos de interés

⁸ Genes que tienen una copia única, sin genes redundantes o similares. (Sevim Bayrak et al., 2021).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

concretos. Para ello, se realiza una revisión bibliográfica e intensiva de estudios y herramientas recientes y novedosas en el siguiente capítulo.

Finalmente, como síntesis de esta sección, han sido presentadas las dos problemáticas detectadas por parte de los expertos clínicos a partir de las cuales, en el siguiente capítulo, se va trabajar con tal de diseñar y proponer soluciones que aporten valor al rendimiento del algoritmo de clasificación.

5. DISEÑO DE LA SOLUCIÓN

Este capítulo se corresponde con la segunda etapa de la metodología de *Design Science*, en la que se aborda el diseño y desarrollo de la solución frente a las limitaciones expuestas en el capítulo anterior. Por tanto, en un primer lugar se va a describir de forma detallada el proceso de búsqueda y obtención de la solución para cada una de las limitaciones identificadas en el algoritmo preliminar y, finalmente, se va a explicar cómo se incluyen estos cambios en una nueva versión propuesta del algoritmo.

5.1. Solución problema 1: Ampliación de fenotipos relevantes

Como se ha comentado en el capítulo anterior, en el proceso de interpretación en el ámbito de cardiopatías familiares, se contaba inicialmente con una lista de 11 fenotipos considerados como relevantes (Tabla 2). Partiendo de dicha lista, para poder incrementar el número de fenotipos considerados relevantes y así poder ampliar las variaciones que son evaluadas por el algoritmo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en organizaciones de gran importancia en el ámbito de la cardiología como la Fundación Española del Corazón⁹, Health in Code¹⁰, Clínic Barcelona¹¹ y el capítulo 15 del libro '*Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition.*'¹². Por tanto, tras esta primera etapa de búsqueda, se consigue obtener una lista de fenotipos provisional más amplia con un total de 110 fenotipos.

Como segunda etapa de búsqueda, a partir de todos los fenotipos recogidos en las fuentes de información anteriores, se hace uso de unas bases de datos ampliamente conocidas que cuentan con información actualizada y de calidad. Las bases de datos consultadas han sido: *Orphanet* (<https://www.orpha.net/>) y *NCBI-MedGen* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/>). *Orphanet* se centra en la recopilación de información referente a enfermedades raras (Nguengang Wakap et al., 2019), mientras que NCBI es una base de datos mucho más amplia con información biomédica y genética en general, siendo MedGen una base de datos específica con información sobre enfermedades y trastornos genéticos de múltiples fuentes de información. Por otra parte, también se hace uso de la ontología de *Disease Ontology* (<https://disease-ontology.org/do>), cuyo objetivo es proporcionar relaciones entre los diferentes términos, en este caso, asociados a enfermedades y diferentes familias de agrupación.

Gracias a la búsqueda en estas bases de datos y en la ontología, se puede ampliar más la lista, así como realizar un refinamiento más exhaustivo de la misma. En este refinamiento,

⁹ Cardiopatías Familiares y Genética - Fundación Española Del Corazón, n.d.

¹⁰ Cardiología - Health in Code, n.d.

¹¹ Cardiopatías Familiares | Cardiopatías Hereditarias | PortalCLÍNICA, n.d.

¹² Table 15.1, Genetic Diseases of the Cardiovascular System a, 1990.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

se comprueba el uso de sinónimos para hacer referencia a un mismo fenotipo o la agrupación de ciertos fenotipos bajo un término más grande. Por ejemplo, en el caso del *'Long QT syndrome'*, este término puede englobar a toda la familia de síndrome de QT largo, que conta de 15 tipos en total, o dentro de esta familia, podemos diferenciar entre: *'Andersen-Tawil syndrome'*, *'Romano-Ward syndrome'*, *'Timothy syndrome'*..., que son los diferentes tipos concretos dentro de la familia de síndrome de QT largo. Para esto, el uso de *Disease Ontology* ha sido de esencial, ya que, al tratarse de una ontología, aparecen los diferentes fenotipos agrupados por familias y subfamilias por lo que se ha podido organizar la información procedente de las demás fuentes de información de una manera más precisa.

Tras estas primeras etapas de búsqueda y refinamiento, se obtiene una lista provisional con 92 fenotipos. En dicha lista, se observa la presencia de fenotipos que no representan directamente una patología, sino que son factores de riesgo que pueden favorecer las complicaciones cardíacas, así como otros fenotipos que no implican una dirección directa con patologías cardíacas y, por tanto, no se han considerado como relevantes. Algunos ejemplos de estos casos son: la *hipercolesterolemia*, que ha sido considerada como factor de riesgo que puede producir complicaciones cardíacas o agravar ciertos fenotipos ya presentes en el individuo, pero no es considerada como una patología relevante en sí misma (Urtaran-Laresgoiti et al., 2021); o aberraciones cromosómicas como la *trisomía 21*, que dentro de todas las complicaciones y síntomas que pueden sufrir, las complicaciones cardíacas pueden estar presentes de manera indirecta o no llegar a darse.

Por esto, se define un criterio de inclusión referente a que los fenotipos incluidos en el listado final deben hacer referencia a la propia patología o ser causantes directos de la misma, eliminando así todos los fenotipos que son considerados como factores de riesgo o que tienen relaciones más bien indirectas o poco frecuentes con las patologías cardíacas de interés.

Con todo esto, se consigue obtener un listado final de 78 fenotipos relevantes, divididos en 5 familias según la localización de la afección cardíaca: miocardiopatías, canalopatías, aortopatías y enfermedades vasculares, defecto septal cardíaco y enfermedad valvular cardíaca, siguiendo la división por familias propia de la clasificación del capítulo 15 del libro *'Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition.'*¹³.

A continuación, las Tablas 5 a 9 presentan los fenotipos correspondientes a cada uno de estos grupos respectivamente. Para ampliar la información, en el Anexo 1 se pueden encontrar estas mismas tablas con información adicional correspondiente a descripción de cada uno de los fenotipos, palabras clave, sinónimos e identificadores de los fenotipos (Tabla A1, Tabla A2, Tabla A3, Tabla A4 y Tabla A5).

¹³ Table 15.1, Genetic Diseases of the Cardiovascular System a, 1990.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

MIOCARDIOPATÍAS
Miocardopatía hipertrófica familiar primaria
Miocardopatía dilatada primaria
Miocardopatía restrictiva
No compactación del ventrículo izquierdo
Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho
Miocardopatía histiocitoide
Enfermedad de Danon
Enfermedad de Fabry
RASopatías
Síndrome cardio-facio-cutáneo
Síndrome de Costello
Síndrome de Noonan
Síndrome de Noonan con léntigos múltiples
Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto
Distrofia muscular
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
Distrofinopatías
Distrofia muscular de Becker
Distrofia muscular de Duchenne
Forma sintomática de distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras
Distrofia miotónica de tipo 1
Ataxia de Friedreich
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 15/XV
Miocardopatía hipertrófica fatal congénita por una enfermedad del almacenamiento del glucógeno
Enfermedad de Pompe
Hemocromatosis tipo 1
Hemocromatosis tipo 2
Hemocromatosis tipo 3
Anemia falciforme

Tabla 5: Fenotipos considerados relevantes para la familia de miocardopatías. Fuente: Elaboración propia.

CANALOPATÍAS (ENFERMEDADES DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA)
Síndrome de QT largo familiar
Síndrome de QT largo familiar
Síndrome de Andersen-Tawil
Síndrome de Romano-Ward
Síndrome de Timothy
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen
Síndrome de QT corto familiar
Síndrome de Brugada
Fibrilación ventricular idiopática, tipo no Brugada
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
Fibrilación auricular familiar
Bloqueo cardíaco progresivo familiar
Paro auricular
Síndrome de taquicardia ortostática postural por deficiencia de NET
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Distrofia miotónica de tipo 2

Tabla 6: Fenotipos considerados relevantes para la familia de canalopatías. Fuente: Elaboración propia.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

AORTOPATÍAS / VASCULARES
Síndrome de Marfan
Síndrome de Loeys-Dietz
Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar
Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
Síndrome de la cimitarra
Síndrome de tortuosidad arterial
Atresia de la válvula aórtica congénita
Disección aórtica familiar
Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Síndrome angio-osteo-hipertrófico
Pseudoxantoma elástico
Enfermedad de Von Hippel-Lindau
Eritrocitosis de Chuvash

Tabla 7: Fenotipos considerados relevantes para la familia de aortopatías y enfermedades vasculares.

Fuente: Elaboración propia.

DEFECTO SETPAL CARDÍACO
Comunicación interauricular (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)
Síndrome de Lutembacher
Foramen oval permeable
Comunicación auriculoventricular
Malformaciones cardíacas conotruncales
Tetralogía de Fallot
Atresia pulmonar con comunicación interventricular
Doble salida ventricular derecha
Doble salida ventricular izquierda
Tronco artrioso
Transposición congénitamente corregida de las grandes arterias
Transposición no corregida congénitamente de las grandes arterias
Enfermedad del nódulo sinusal (ENS)
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico

Tabla 8: Fenotipos considerados relevantes para la familia de defecto septal cardíaco. Fuente: Elaboración propia.

ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA
Prolapso familiar de la válvula mitral
Válvula aórtica bicúspide familiar
Estenosis valvular pulmonar congénita
Atresia tricuspídea
Estenosis tricuspídea
Síndrome de Ehlers-Danlos ligado al cromosoma X
Estenosis aórtica supravalvular
Anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide
Síndrome de Holt-Oram
Síndrome de Char

Tabla 9: Fenotipos considerados relevantes para la familia de enfermedad valvular cardíaca. Fuente: Elaboración propia.

5.2. Solución problema 2: Predictores LoF/GoF

Con tal de resolver la segunda limitación, se plantea la necesidad de insertar información acerca de los efectos que tienen las variaciones genómicas sobre la función de las proteínas. Con esta información, y a partir de conocer la relación de dicho efecto sobre un gen con la aparición de alguna de las cardiopatías familiares relevantes, se busca conseguir una interpretación de variaciones mucho más precisa que la preliminar. Para esto, en esta sección se ha realizado una búsqueda de herramientas desarrolladas en los últimos años que son capaces de realizar predicciones *Loss-of-Function* o *Gain-of-Function* a nivel de variaciones.

Como se ha comentado anteriormente, se requiere la búsqueda de predictores específicos y entrenados con gran cantidad de datos, ya que las principales bases de datos actuales como ClinVar, Ensembl o GWAS Catalog, no cuentan con información completa sobre estos efectos y las características discriminativas entre LoF/GoF son demasiado genéricas para poder ser utilizadas como factor diferenciador para todos los casos. Además, cada uno de estos predictores tiene sus particularidades en cuanto a diferentes modelos de entrenamiento o variables consideradas como relevantes, aportando diferente información de salida en base, también, a diferente información de entrada.

Por tanto, se quiere encontrar predictores que sean capaces de clasificar variaciones genómicas en las categorías LoF y GoF y que cumplan una serie de criterios esenciales para su correcta inclusión al funcionamiento del algoritmo, sin causar problemas de compatibilidad. En la siguiente sección se especifican cuáles son los criterios de inclusión seguidos en la revisión bibliográfica de predictores.

5.2.1. Criterios de inclusión de predictores

Los criterios de inclusión que se van a tener en cuenta en la evaluación de los predictores LoF/GoF y que, por tanto, se deberán cumplir en cada caso para que sean incluidos en el funcionamiento del algoritmo son:

- **LoF/GoF:** Es esencial que la herramienta que se esté evaluando proporcione una clasificación directa entre variaciones LoF o GoF en base a etiquetas o *scores*. Debido a la dificultad que supone encontrar este tipo de clasificación tan completa, también se van a evaluar aquellos predictores que puedan clasificar variaciones dentro de un grupo de los dos. Por ejemplo, predictores que clasifiquen algunas variaciones entre si son LoF o no lo son pueden ser de utilidad, a pesar de que no contienen clasificación para variaciones GoF.
- **Assembly GRCh37 (hg19):** Es imprescindible que los predictores sigan el *assembly* hg19, puesto que es el *assembly* con el que trabaja el algoritmo de clasificación y si no se cumple se producirían problemas de compatibilidad de la información.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- **Posibilidad de descarga:** Se necesita que los resultados de la predicción sean accesibles y se puedan descargar para poder incluirlos dentro del flujo de anotación que genera los archivos que conforman la entrada al algoritmo, de forma que el algoritmo pueda acceder a esta información.

5.2.2. Búsqueda bibliográfica de predictores

Teniendo en cuenta todos los criterios presentados en la sección anterior, se ha realizado una revisión exhaustiva de predictores de LoF/GoF existentes actualmente. Tras esta revisión se han encontrado 5 predictores de gran relevancia y que son potencialmente útiles para su inclusión en el algoritmo de clasificación. A lo largo de esta sección, se va a detallar el funcionamiento y las características de estos predictores.

5.2.2.1. LoGoFunc

LoGoFunc es un predictor diseñado con aprendizaje automático y técnicas de procesamiento de lenguaje natural (NLP) que sirve para predecir variaciones patogénicas LoF, patogénicas GoF y neutras. El entrenamiento del predictor se realiza a partir de un total de 672 anotaciones de proteínas, genes y variaciones que describen características biológicas propias de cada clase (Stein et al., 2022).

Se trata de un predictor capaz de valorar el impacto funcional de variaciones *missense* a lo largo de todo el genoma y se puede acceder de manera abierta en: <https://itanlab.shinyapps.io/goflof/>.

En primer lugar, se testea el funcionamiento de LoFoFunc en la predicción funcional de variaciones. Como información de entrada se necesita el número de cromosoma y la posición exacta donde se encuentra la variación, y como salida se obtiene una tabla similar a la Figura 7. En ella, se aprecia el cambio del nucleótido de referencia por el alterado y la predicción final en base a los scores obtenidos que puede ser: 'LOF', 'GOF' o 'Neutral'. Además, también se tiene la posibilidad de descargar todas las predicciones precalculadas para poder trabajar con ellas de manera directa.

CHROM	POS	REF	ALT	ID	prediction	LoGoFunc_neutral	LoGoFunc_GOF	LoGoFunc_LOF	
1	1	69095	T	A	1_69095_T_A	LOF	0.2648814034212567	0.1028019083744603	0.632316688204283
2	1	69095	T	C	1_69095_T_C	Neutral	0.4650589261382248	0.0720046260062071	0.4629364478555681
3	1	69095	T	G	1_69095_T_G	LOF	0.3085595117319315	0.0984033775147945	0.5930371107532739

Showing 1 to 3 of 3 entries

Previous 1 Next

Figura 7: Ejemplo de salida de la predicción de LoGoFunc. Fuente: <https://itanlab.shinyapps.io/goflof/>

Sin embargo, las principales desventajas de las predicciones realizadas por LoGoFunc son: i) se encuentran bajo el *assembly* GRCh38 (hg38), por lo que no es compatible con

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

el *assembly* que sigue algoritmo de clasificación con el que se trabaja y ii) sólo cuenta con predicciones de variaciones *missense*, por lo que deja fuera de las predicciones todos los demás tipos posibles de variaciones que son evaluadas en el algoritmo, por lo que no podría evaluar o predecir de manera completa y eficiente en caso de su incorporación al algoritmo.

A pesar de esto, se tiene la posibilidad de descarga de las bases de datos LoF/GoF anotadas y utilizadas para el entrenamiento de este predictor, tanto de HGMD (Stenson et al., 2020) como de ClinVar (Landrum et al., 2018). Ambas bases de datos siguen el *assembly* hg19 y tienen en cuenta todo tipo de variaciones, por lo que las principales desventajas encontradas en el predictor LoGoFunc no afectan a éstas. La base de datos correspondiente a HGMD contiene 949 variaciones GoF y 8.592 variaciones LoF, mientras que la de ClinVar contiene 550 variaciones GoF y 4.407 variaciones LoF.

Tal y como se presenta en la Figura 8, se incluye información de número de cromosoma, posición, gen afectado y etiqueta de clasificación que puede ser LoF o GoF, por lo que no se registran variaciones neutras. En el caso de las base de ClinVar, también se incluye el alelo de referencia y el alterado.

	ID	LABEL	CHROM	POS	GENE
1	CD010589	LOF	12	53708608	AAAS
2	CD010590	LOF	12	53701655	AAAS
3	CM010147	LOF	12	53715207	AAAS
4	CM010148	LOF	12	53714349	AAAS

Figura 8: Ejemplo de inclusión de la información contenida en la base de datos HGMD. Fuente: <https://itanlab.shinyapps.io/goflof/>

Por tanto, como conclusión, la descarga de estas dos bases de datos sí es provechosa para contar con predicciones LoF/GoF en numerosas variaciones y poderlas incluir en el proceso de interpretación del algoritmo.

5.2.2.2. ALoFT (Annotations of Loss of Function Transcripts)

Se trata de un predictor que se fundamenta en el principio de que todas las personas poseen variaciones de pérdida de función (LoF) en ciertos genes. Así, existen más de 100 variaciones LoF putativas (pLoF) en cada individuo según un estudio sistemático de variantes LoF del Proyecto 1000 Genomas (Balasubramanian et al., 2017). Las variaciones LoF putativas son variaciones presentes en el genoma de las que se predice que van a producir pérdida de función en proteínas y, por tanto, potencialmente ser relevantes en el desarrollo de algunas enfermedades (D. G. MacArthur et al., 2012). Es decir, se ha demostrado que toda la población cuenta con una serie de variaciones en su genoma que, potencialmente, van a causar pérdida de función en proteínas y, de esta manera, pueden ser causantes de enfermedades o fenotipos diversos. Dentro de estas

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

variaciones pLoF se incluyen: los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) causantes de parada prematura (*stop*), los *frameshift-causing indels* y los *splice-sites*, todas estas también denominadas variantes truncantes de proteínas.

El objetivo de ALoFT es dotar a estas variaciones pLoF de anotaciones que puedan predecir de manera precisa y exacta el efecto que van a tener en el paciente, y finalmente, poder determinar la patogenicidad de cada una de estas variaciones para así poder establecer relaciones entre éstas y enfermedades o efectos adversos manifestados en los pacientes.

En cuanto a su funcionamiento, se basa en la entrada de archivos en formato VCF, donde son válidas tanto las coordenadas hg38 como las hg19 y a través de VAT (*Variant Annotation Tool*) se realizan las anotaciones a las variaciones pLoF incluyendo información funcional y evolutiva. Como se ha comentado, sólo tiene en cuenta las variaciones pLoF, por lo que las variaciones *missense*, por ejemplo, se quedan fuera del funcionamiento de ALoFT. Esta herramienta se puede encontrar de manera pública en: <http://aloft.gersteinlab.org/>.

De este modo, ALoFT proporciona amplias anotaciones sobre el potencial causante de enfermedades de las variaciones LoF, así como la predicción de patogenicidad de la variación. En concreto, se clasifican las variaciones LoF en tres categorías: *benignas*, *recesivas* (sólo causantes de enfermedad cuando son homocigóticas) o *dominantes* (causantes de enfermedad cuando son heterocigóticas) (Balasubramanian et al., 2017). Para cada una de estas clases se obtiene una puntuación máxima de 1, por lo que en base a la puntuación mayor se obtiene la clase final como '*Prediction*'. También existe un apartado de '*Confidence*' en el que se especifica la fiabilidad de la predicción pudiendo ser '*High*' (alta fiabilidad) o '*Low*' (baja fiabilidad). La baja fiabilidad se da cuando las puntuaciones entre las categorías están muy ajustadas por lo que no se puede clasificar de manera muy clara en ninguna de ellas.

Un ejemplo de la información obtenida a la salida de este anotador se puede observar en la Figura 9. Este ejemplo se trata de una variación correspondiente al cromosoma 1 en la posición 866453 con alelo de referencia C y alelo alterado T en el gen SAMD11. La predicción resultante es '*Recessive*' ya que la categoría '*recessive*' es la que más puntuación tiene con un 0,92 frente a un 0,02 y 0,06 de las categorías '*dominant*' y '*benign*' respectivamente. Esta predicción final también aparece en el apartado de '*Prediction*' y, por último, se tiene el apartado de '*Confidence*' que en este caso es '*High*', indicando que la fiabilidad de esta predicción es alta.

Output											
Annotated features for pLoFs											
3 pathogenicity scores for premature stop and frameshift variants											
e.g.	chr	pos	ref	alt	effect	gene	dominant	benign	recessive	prediction	Confidence
	1	866453	C	T	prematureStop	SAMD11	0.02	0.06	0.92	Recessive	High

Figura 9: Ejemplo de salida del anotador ALoFT (Balasubramanian et al., 2017).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Finalmente, existe la posibilidad de descargar anotaciones precalculadas para poder tener la información sin tener que hacer uso de la herramienta en sí. Aunque estas anotaciones no proporcionan una clasificación directa entre variaciones LoF y GoF, la existencia de anotaciones sobre una variación implica que esta variación es LoF o potencialmente LoF, por lo que la descarga de estos datos precalculados puede ser útil para tener una colección de variaciones LoF.

5.2.2.3. LOFTEE en gnomAD

En este caso, se parte también de la premisa de ciertos estudios de secuenciación del genoma recientes que apuntan a la existencia de variaciones genómicas pLoF en la población, incluyendo variaciones *stop-gained*, *splice-site* y *frameshifting*. La existencia de estas variaciones puede servir para obtener modelos naturales de inactivación de genes, así como nuevas rutas de tratamiento de enfermedades (Karczewski et al., 2020).

Sin embargo, a la hora de poder identificar las variaciones LoF se tiene que hacer frente a numerosos problemas como la poca frecuencia de aparición en la población humana, la necesidad de secuenciar el genoma o exoma completo para poderlas detectar y, también, la aparición de artefactos como errores de anotación, secuenciación o mapeo que enriquecen los falsos positivos (Karczewski et al., 2020).

Así, para hacer frente al efecto de estos errores en otros anotadores, se desarrolla la herramienta LOFTEE¹⁴, a partir de la cual se lleva a cabo la detección de variaciones pLoF para más de 125000 personas en *Karczewski et al. 2020 Nature*, eliminando variaciones LoF ampliamente conocidas en la población y que se corresponden con errores de anotación e incluyendo variaciones más raras y potencialmente patogénicas (Karczewski et al., 2020).

LOFTEE es un complemento VEP (*Ensembl Variant Effect Predictor*) que sirve para identificar variaciones LoF. Se basa en una serie de filtros para hacer frente a los artefactos y falsos positivos y, así, las variaciones que consiguen pasar los filtros son etiquetadas con la etiqueta de '*High-Confidence*' que indica que son variaciones LoF predichas con alta confianza.

Las principales desventajas de esta herramienta son: i) No es capaz de detectar variaciones *missense* y variaciones que afectan a regiones reguladoras como LoF y ii) Los filtros de LOFTEE eliminan por completo las variaciones por truncamientos terminales prematuros ya que, de manera natural, estas variaciones deberían ser eliminadas por los mecanismos NMD (*Nonsense-Mediated decay*¹⁵). Sin embargo, es posible que, en algunos casos, genes con estas variaciones escapen de la acción de dichos mecanismos y, por tanto, sí lleguen a provocar efectos LoF sin ser etiquetadas por LOFTEE (Karczewski et al., 2020).

Por otra parte, se necesitan estudios con muestras mucho más numerosas para poder alcanzar unos resultados que examinen todas las posibles variantes pLoF del exoma

¹⁴ <https://github.com/konradjk/loftee> (GitHub - Konradjk/Loftee, n.d.)

¹⁵ Mecanismo de corrección de errores de la traducción que lleva a cabo la eliminación de codones de parada prematuros (truncantes) del ARNm (Broga & Wen, 2009).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

humano y, por supuesto, incluyendo genomas de más partes del mundo, no sólo de Europa como hasta el momento, con tal de estudiar variantes humanas al completo (Karczewski et al., 2020).

Con esto, gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) en su versión v2.1.1, con tal de incorporar información referente a predicciones LoF dentro de su base de datos, selecciona la clasificación de todas las variaciones pLoF homocigóticas y de algunos genes recesivos, en base a algunos estudios como *Karczewski et al. 2020 Nature* y otros más específicos. Esta clasificación se llevó a cabo manualmente a las variaciones pLoF que pasaban los filtros de LOFTEE junto a otros indicadores de calidad en gnomAD, para determinar la probabilidad de que estas variaciones desemboquen en una pérdida de función. Las posibles clases asignadas son: *LoF*, *likely LoF*, *uncertain LoF*, *likely not LoF* y *not LoF* (*Loss-of-Function Curations in GnomAD | GnomAD Browser*, n.d.). Un ejemplo de la aparición de estas clases en ciertas variaciones se puede observar en la Figura 10.

A día de hoy, sólo se ha llevado a cabo la incorporación manual de 4000 variaciones pLoF a gnomAD, que sólo es una pequeña parte de las más de 400000 variaciones que fueron detectadas como ‘*High-Confidence*’ en *Karczewski et al. 2020 Nature*.

Consequence	Annotation	LoF Curation	Flags	Allele Count
p.Leu102Leu	● synonymous			1
p.Ser101Asn	● missense		MNV	42927
p.Ser101Gly	● missense		MNV	9452
p.Glu100Asp	● missense			3
p.Glu100Val	● missense			2893
p.Arg99Gln	● missense			2
p.Arg99Arg	● synonymous			6
p.Asp98Tyr	● missense			134667
p.Asp98His	This variant was curated as "Not LoF". The following factors contributed to this verdict: Genotyping Issue, MNV/Frame Restoring Indel, Mapping Issue. See variant page for details.			11
p.Thr97Ala				4
p.Ala95Ala				7275
p.Gln94HisfsTer4	● frameshift	Not LoF		169531
p.Ala95Ser	● missense			20
p.Ala95Thr	● missense			3
p.Gln94ArgfsTer4	● frameshift	Not LoF		7268
p.Gln94His	● missense			24

Figura 10: Anotaciones de LoF en gnomAD v2.1.1 para algunas variaciones del gen PCSK9. Fuente: https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000169174?dataset=gnomad_r2_1

Por tanto, resulta de utilidad para el objetivo de esta sección poder descargar estas predicciones de clasificación de variaciones LoF para poderlas incorporar en el algoritmo de clasificación. La descarga de estas anotaciones presentes en gnomAD v2.1.1 es pública y accesible en: <https://gnomad.broadinstitute.org/downloads#v2-lof-curation-results>. Así, en el archivo de descarga se incluye información de la variación, siendo la más importante: cromosoma, posición, alelo de referencia y alterado, gen afectado y, por supuesto, la clasificación asignada correspondiente, que puede ser cualquiera de las cinco

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

clases comentadas anteriormente. Además, siguen el *assembly* hg19 por lo que dichas anotaciones son compatibles con el funcionamiento del algoritmo de clasificación.

5.2.2.4. VPatho

VPatho es una herramienta computacional basada en *Deep-Learning* que sirve para medir la patogenicidad de variaciones, así como el impacto funcional, es decir, una predicción de LoF o GoF (Ge et al., 2023).

El funcionamiento de VPatho consiste en dos pasos:

- (i) Un modelo RUS-Wg-MSResNet¹⁶ que como salida indica si una variación va a ser patogénica o neutra, con un ratio de entre 0 y 1, siendo '0' neutra y '1' patogénica. Se toma el umbral a 0,5 para clasificar una variación como patogénica.
- (ii) Un modelo XGBOD¹⁷ que sirve para obtener una probabilidad de que las variaciones sean LoF. Así, se obtiene un ratio entre 0 y 1, siendo '0' variación LoF. En este caso, se considera el umbral a 0,225, por lo que un *score* menor que 0,225 indica que la variante es LoF, mientras que un *score* mayor, indica que no es LoF, pudiendo ser GoF o no.

Para la construcción y entrenamiento de estos modelos de *Deep-Learning*, se utiliza un *dataset* muy amplio y con todo tipo de variaciones, extraído de la base de datos de HGMD correspondiente a LoGoFunc (sección 5.2.2.1), así como variaciones clasificadas por gnomAD v3.1.2 y filtradas con el uso de ClinVar (Ge et al., 2023).

En cuanto al funcionamiento de la herramienta, es de acceso público a través de: <http://202.119.84.36:3079/vpatho/>, por lo que es posible llevar a cabo una serie de pruebas para verificar su correcto desempeño. Como entrada al predictor, se tiene un cuadro donde se pueden incluir variaciones a mano, en formato VCF y sin superar las 100 variaciones, o se puede subir un archivo VCF con las variaciones. Además, se necesita una dirección de correo donde son enviados los resultados obtenidos por la herramienta. En el caso de la primera prueba realizada donde se pretende insertar archivos en formato VCF, éstos no eran detectados por la herramienta, por lo que se opta por la inserción de variaciones de manera manual tal y como se observa en la Figura 11.

¹⁶ Red neuronal con tres etapas: extracción de características, ResNet con kernels multiescala y capas de peso y, finalmente cuatro capas *fully-connected* y ensamblaje (Ge et al., 2023).

¹⁷ Extreme Gradient Boosting Outlier Detection: Nuevo algoritmo semisupervisado para la detección de outliers (Y. Zhao & Hryniewicki, 2019).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Input variants in VCF format (<100 variants):

```
#CHROM POS REF ALT
1 1168072 CATGCTGGCC C
1 5940186 C CTGAGCTTCCA
3 138664649 G GGGTGCGGTGGGGCAGGCGGC
5 131944384 AAAAAATACAAGCAA A
5 132200015 CAGAT C
6 45399715 CAAGTTCAAC C
6 45399728 TCT T
6 105219259 G GAATACCTAAAAATACCTAAA
6 105244863 G A
6 109802832 CTA C
```

Figura 11: Formato de entrada de las variaciones a VPatho. La información requerida es: el cromosoma (*#CHROM*), la posición (*POS*), la base o secuencia de referencia (*REF*) y la base o secuencia alterada (*ALT*). Fuente: <http://202.119.84.36:3079/vpatho/>

Como resultado con un número reducido de variaciones, se obtiene la tabla mostrada en la Figura 12. Así, se obtienen valores para los dos modelos que proporciona el predictor y que han sido descritos anteriormente. En el caso del primer modelo: RUS-Wg-MSResNet, se dan los valores máximos, mínimos y promedio, pero se utiliza el promedio para realizar la clasificación de patogenicidad según los umbrales establecidos. Como se ha dicho anteriormente, el primer modelo sirve para predecir la patogenicidad de la variación mientras que el segundo sirve para distinguir entre variaciones LoF y no-LoF. Por tanto, realmente sólo es de interés observar la última columna correspondiente al modelo XGBOD, siendo aquellas variaciones con un *score* menor a 0,225 consideradas como LoF.

CHROM	POS	REF	ALT	RUS-Wg-MSResNet(max)	RUS-Wg-MSResNet(min)	RUS-Wg-MSResNet(average)	XGBOD_pred
1	17380497	G	T	0.065	0.020	0.040	0.976
1	24134721	T	C	0.077	0.014	0.036	0.939
1	75006027	A	G	0.003	0.000	0.002	0.998
3	48618666	A	G	0.005	0.000	0.002	0.989
3	128629039	CCTG	C	0.005	0.001	0.003	0.997
4	995305	T	C	0.011	0.002	0.007	0.996

Figura 12: Extracto del resultado de salida obtenido en VPatho. Fuente: <http://202.119.84.36:3079/vpatho/>

Finalmente, una vez se ha testeado el funcionamiento de la herramienta, se requiere de la posibilidad de descarga de *scores* o anotaciones precalculadas para así poder hacer uso de éstos en el algoritmo de interpretación. Sin embargo, a pesar de la existencia del servidor web que permite realizar predicciones online, esta herramienta no ofrece la posibilidad de descargar predicciones precalculadas por lo que no se puede llevar a cabo la implementación de la misma en el algoritmo de interpretación.

5.2.2.5. HMMvar-func

HMMvar-func es una herramienta desarrollada a partir de múltiples modelos ocultos de Markov que sirve para predecir el impacto funcional que va a tener una variación sobre la proteína resultante (Liu et al., 2015). La predicción resulta de una clasificación de la variación en cuatro posibles grupos: *Loss-of-Function* (LoF), *Gain-of-Function* (GoF), *Switch-of-Function* (SoF) y *Conservation-of-Function* (CoF).

- LoF: Causan una pérdida total o parcial de la función del gen afectado.
- GoF: El gen afectado adquiere una función nueva y, probablemente, anormal.
- SoF: La función del gen afectado deja de ser la que era y pasa a ser otra (Liu et al., 2015).
- CoF: Mutaciones neutrales que no afectan a la función.

Cabe mencionar que, la definición global de GoF con la se está trabajando en este trabajo, incluye de igual forma aquellas mutaciones que hacen que se adquiriera una nueva función, pero manteniendo la antigua (GoF según HMMvar), como aquellas en las que ganando una nueva función se pierde la antigua (SoF, según HMMvar). En este caso, estas mutaciones se definen como GoF y SoF respectivamente, pero para la evaluación de resultados se pueden englobar estos dos tipos como GoF. En la Figura 13 se muestra de manera esquemática estas diferentes categorías.

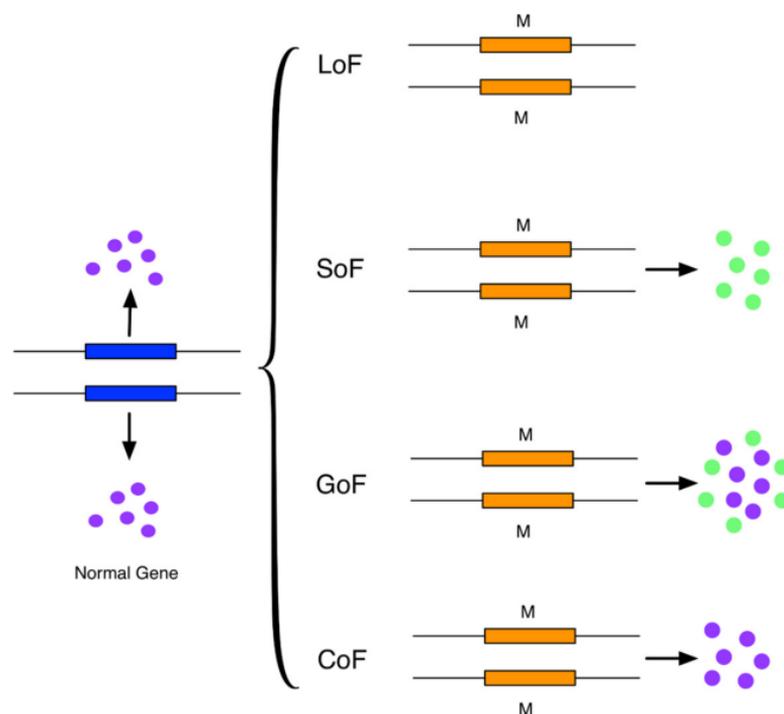


Figura 13: Posibles efectos de los cuatro tipos de mutaciones sobre un gen normal (Liu et al., 2015).

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

En cuanto a la construcción de esta herramienta, HMMvar-func es un método de clasificación basado en los principios de la conservación evolutiva y modelos ocultos de Markov (HMM). La información evolutiva se tiene en cuenta gracias al alineamiento múltiple de secuencias (MSA) a partir del cual se construyen los modelos de Markov con diferentes puntuaciones. Básicamente, en primer lugar, se identifican secuencias homólogas de la proteína a analizar mediante PSI-BLAST frente a la base de datos de UniRef90 (Suzek et al., 2007). Seguidamente, estas secuencias homólogas se alinean mediante el algoritmo de alineación de secuencias MUSCLE (Edgar, 2004). Después de un postprocesado del alineamiento, se agrupan los alineamientos en *clusters* a partir del uso de modelo de optimización de combinatoria basado en entropía (MOCE).

Para cada uno de estos *clusters*, se construye un perfil de HMM, que representa una ‘subfamilia’ de funciones. Estos perfiles son luego utilizados para puntuar los diferentes tipos de variaciones y realizar la clasificación. Las puntuaciones se obtienen gracias a evaluar el ensamblaje o semejanza de una secuencia dada contra los perfiles obtenidos de subfamilias funcionales.

El desarrollo de la herramienta fue implementado con mutaciones del receptor de la hormona tiroidea (TSHR), mutaciones en oncogenes relacionadas con el cáncer y en genes supresores de tumores. Por tanto, su funcionamiento podría estar sesgado de alguna manera, ya que variaciones en otro tipo de genes como los implicados en cardiopatías familiares no han sido tenidos en cuenta en su desarrollo.

El programa está disponible para su descarga completa en: <https://bioinformatics.cs.vt.edu/zhanglab/software/HMMvar/download.php>. Sin embargo, no se ha podido testear su funcionamiento ya que no existe un servidor web con el que realizar predicciones de manera *online* sin necesidad de descargar todos los programas necesarios. Por esto, se pasa a evaluar directamente la posibilidad de descarga de predicciones precalculados. Para ello, en HMMvar existe un apartado de ‘Downloads’ donde se pueden encontrar varios *sets* de datos precalculados.

En este caso, sólo se quiere obtener los *scores* precalculados para la clasificación funcional entre LoF, GoF, SoF y CoF, que es el apartado correspondiente a HMMvar-func, la última funcionalidad añadida a HMMvar a la que estamos haciendo referencia durante todo este apartado.

Los *scores* precalculados referentes al apartado de HMMvar-func incluyen predicciones referentes a variaciones localizadas en los siguientes genes concretos: TSHR, TP53, EGFR y BRAF. Además, estas variaciones están especificadas a nivel de secuencia de aminoácidos, no a nivel genómico con variación de nucleótidos.

Para saber si la descarga de *scores* de las variaciones presentes en estos genes concretos que se acaban de nombrar sería útil en el contexto del proyecto OGMIOS, se consulta un listado que contiene los genes que son secuenciados por parte de los clínicos en el área de cardiología. Así, si alguno de estos genes no está en este listado (Anexo 2, Tabla A6), la inclusión de los *scores* precalculados pertenecientes a él no sería necesaria. El único

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

gen de los cuatro nombrados presente en dicho listado es el BRAF, por lo que solamente resulta de interés utilizar los *scores* de predicción correspondientes a este gen.

La Figura 14 muestra un segmento de la información presente en la descarga de estos datos. La información contenida se corresponde con: identificador de variación (*VID*), aminoácido de referencia (*Ref*), aminoácido alterado (*Alt*), posición del gen en el que se encuentra la variación (*Pos*) y, finalmente, una puntuación para cada una de las clases posibles. Las puntuaciones pueden tener valores del 0 al 100, sumando entre las cuatro el 100% ya que se trata de una probabilidad, por lo que la interpretación final se corresponde con la clase que mayor porcentaje tenga asociado.

VID	Ref	Alt	Pos	LoF CS	SoF CS	GoF CS	CoF CS
1	M	R	117	NA	NA	NA	NA
2	I	T	326	0,222357248	7,363460754	89,70531617	2,708865827
3	K	Q	439	1,133964557	18,64764659	75,61993582	4,598453033
4	K	T	439	3,228201617	39,3275467	53,0866353	4,357616385
5	T	P	440	3,69E-06	10,90967843	89,09028776	3,01E-05
6	V	L	459	0,267101726	8,845194375	88,22358255	2,664121349
7	G	A	469	0,315156335	57,12909535	42,32227476	0,233473555
8	R	I	462	0,78111614	70,31383412	28,58747161	0,317578123

Figura 14: Extracto de los *scores* precalculados para el gen BRAF. Fuente: <https://bioinformatics.cs.vt.edu/zhanglab/software/HMMvar/download.php>

5.2.2.6. Resumen de los predictores

Finalmente, se presenta una tabla resumen (Tabla 10) en referencia a las principales características que han sido analizadas en cada una de las herramientas presentadas a lo largo de toda esta sección y se basan en los criterios de inclusión expuestos anteriormente en la sección 5.2.1.

Herramienta	LoF	GoF	Servidor web	Formato entrada	Assembly	Descarga	Inclusión
LoGoFunc	SÍ	SÍ	SÍ	Nº crom. y posición	GRCh38 – hg38 // GRCh37 – hg19 ¹⁸	SÍ	SÍ
ALoFT	NO	NO	NO	VCF	GRCh37 – hg19	SÍ	SÍ
LOFTEE en gnomAD	SÍ	NO	SÍ	-	GRCh37 – hg19	SÍ	SÍ ¹⁹

¹⁸ La herramienta de predicción funciona con *assembly* hg38 pero las bases de datos LoF/GoF a descargar están en *assembly* hg19.

¹⁹ No se incluyen todos los datos precalculados, sólo los especificados en el punto 4.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

VPatho	SÍ	NO	SÍ	VCF simple	GRCh37 – hg19	NO	NO
HMMvar-func	SÍ	SÍ	NO	-	-	SÍ	SÍ²⁰

Tabla 10: Tabla resumen de las características principales de cada predictor. Fuente: Elaboración propia.

5.3. Relación de los efectos LoF/GoF en genes con el desarrollo de fenotipos

Antes de finalizar el diseño de la solución, hay que mencionar que la distinción de mecanismos LoF/GoF en las variaciones es importante ya que, según el mecanismo que provoque una variación, se va a producir una enfermedad u otra. Por eso, también es esencial poder relacionar el efecto producido por una variación con el desarrollo de fenotipos relevantes. Sin embargo, no existe actualmente ninguna base de datos en la que esté recopilada toda la información en cuanto a: un fenotipo X se pone de manifiesto como consecuencia de la presencia de una variación LoF o GoF en un gen Y.

Por tanto, se ha llevado a cabo una revisión de literatura, partiendo de los 78 fenotipos incluidos en la lista de fenotipos relevantes (Tabla 5 a 9) y consultando estudios y publicaciones específicas para variaciones LoF o GoF en ciertos genes, con el objetivo de recopilar toda esta información. Se ha conseguido recopilar información de 40 fenotipos, aunque algunos de ellos han destacado por ser de los más estudiados y conocidos y, por tanto, son de los que más información en cuanto a variaciones causales se ha podido extraer, como por ejemplo: ‘*Síndrome de Brugada*’, ‘*Síndrome de QT largo*’, ‘*Fibrilación auricular familiar*’, ‘*Miocardiopatía hipertrófica*’ o ‘*Miocardiopatía dilatada*’, entre otros. Por otra parte, hay otros 38 fenotipos presentes en la lista de fenotipos relevantes de los que no se ha conseguido obtener relaciones entre variaciones LoF/GoF en genes y el fenotipo en si, como: ‘*Hemocromatosis*’ o ‘*Miocardiopatía restrictiva*’.

El resultado final de esta búsqueda se presenta en la Tabla 11, con información correspondiente al gen en el que se encuentra la variación, el efecto funcional que provoca dicha variación y el fenotipo que desemboca. En el Anexo 3 (Tabla A7) se puede encontrar esta misma lista pero ampliada, incluyendo las referencias correspondientes a cada una de las entradas de la tabla. Cabe mencionar que, se encuentran en cursiva aquellos genes de la tabla que no están incluidos en el listado de genes secuenciados en cardiología (Anexo 2, Tabla A6) y que, por tanto, aunque se ha podido encontrar información al respecto de éstos, en la secuenciación genómica de los pacientes no se van a encontrar variaciones en dichos genes.

²⁰ Sólo se incluye los *scores* precalculados del gen BRAF.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Gen	Efecto Funcional	Fenotipo
LMNA	LoF	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
KCNH2	LoF	Síndrome de QT largo, Síndrome de Romano-Ward
KCNH2	GoF	Síndrome de Brugada, Síndrome de QT corto, Fibrilación auricular familiar
ANK2	LoF	Síndrome de QT largo 4
SCN5A	LoF	Síndrome de Brugada, Bloqueo cardíaco progresivo familiar, Fibrilación ventricular idiopática tipo no Brugada, Paro sinusal, Síndrome familiar del seno enfermo
SCN5A	GoF	Fibrilación auricular familiar, Síndrome de QT largo, Síndrome de Romano-Ward
SCN1B	LoF	Síndrome de Brugada, Bloqueo cardíaco progresivo familiar
SCN2B	LoF	Síndrome de Brugada
SCN3B	LoF	Síndrome de Brugada
SCN10A	LoF	Síndrome de Brugada
RANGRF	LoF	Síndrome de Brugada
GPD1-L	LoF	Síndrome de Brugada
SLMAP	LoF	Síndrome de Brugada
CACNB2b	LoF	Síndrome de Brugada
CACNA2D1	LoF	Síndrome de Brugada
ABCC9	GoF	Síndrome de Brugada
KCND3	GoF	Síndrome de Brugada, Fibrilación auricular familiar
KCNE3	GoF	Síndrome de Brugada, Fibrilación auricular familiar
KCNJ8	GoF	Síndrome de Brugada
HEY2	LoF	Síndrome de Brugada
HCN4	LoF	Síndrome de Brugada, Síndrome familiar del seno enfermo, No compactación del ventrículo izquierdo
KCNE5	GoF	Síndrome de Brugada
KCNA5	GoF	Fibrilación auricular familiar
KCNA5	LoF	Fibrilación auricular familiar
LDB3	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo
CAV3	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria
RYR2	GoF	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT), Síndrome familiar del seno enfermo
RYR2	LoF	Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho, Síndrome de QT largo, No compactación del ventrículo izquierdo, Torsade de pointes
CACNA1C	GoF	Síndrome de Timothy, Síndrome de QT largo
CACNA1C	LoF	Síndrome de Brugada
TRPM4	GoF	Bloqueo cardíaco progresivo familiar
TRPM4	LoF	Síndrome de Brugada
KCNJ2	LoF	Síndrome de Andersen-Tawil
KCNJ2	GoF	Fibrilación auricular familiar, Síndrome de QT corto
KCNQ1	GoF	Síndrome de QT corto, Fibrilación auricular familiar, Síndrome familiar del seno enfermo
KCNQ1	LoF	Síndrome de QT largo, Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen
TBX20	LoF y GoF	CIA tipo ostium secundum
TBX20	LoF	Miocardopatía dilatada primaria, Tetralogía de Fallot, Truncus arteriosus
TBX5	LoF	Miocardopatía dilatada primaria
TBX5	GoF	Síndrome de Holt-Oram
KCNE1	GoF	Fibrilación auricular familiar
KCNE1	LoF	Síndrome de QT largo, Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen
KCNE2	GoF	Fibrilación auricular familiar
KCNE2	LoF	Síndrome de QT largo
TTN	LoF	Fibrilación auricular familiar
DMD	LoF	Fibrilación auricular familiar
PDLIM3	LoF	Fibrilación auricular familiar
FKTN	LoF	Fibrilación auricular familiar
MYBPC3	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria
MYH7	GoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria
TGFBR2	LoF	Síndrome de Marfan
CALM1	GoF	Síndrome de QT largo
CALM2	GoF	Síndrome de QT largo
CALM3	GoF	Síndrome de QT largo

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

<i>TRDN</i>	GoF	Síndrome de QT largo
<i>SLC4A3</i>	GoF y LoF	Síndrome de QT corto
<i>GJA5</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar, Paro sinusal
<i>GJC1</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar
<i>GNB2</i>	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo
<i>KCNJ5</i>	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo
<i>KCNJ5</i>	LoF	Síndrome de Romano-Ward
<i>TNNI3</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria
<i>TPM1</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria
<i>ACTC1</i>	GoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria
<i>MYL2</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria
<i>MYL3</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria
<i>ACTN2</i>	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo
<i>ACTN2</i>	LoF	Miocardiopatía dilatada primaria, Síndrome de Brugada
<i>PLN</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria, Miocardiopatía dilatada primaria, Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
<i>GLA</i>	LoF	Enfermedad de Fabry
<i>LAMP2</i>	LoF	Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de LAMP-2
<i>ALPK3</i>	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria, Miocardiopatía dilatada primaria
<i>FXN</i>	LoF	Ataxia de Friedreich
<i>GAA</i>	LoF	Enfermedad de Pompe
<i>AKAP9</i>	LoF	Síndrome de QT largo
<i>PKP2</i>	LoF	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
<i>NKX2-5</i>	LoF	Familial aortic bicuspid valve, Fibrilación auricular familiar
<i>GATA4</i>	LoF	Tetralogía de Fallot, Miocardiopatía dilatada primaria
<i>GATA5</i>	LoF	Tetralogía de Fallot, Válvula aórtica bicúspide familiar
<i>GATA6</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar, Miocardiopatía dilatada primaria
<i>ROBO1</i>	LoF	Tetralogía de Fallot, Defecto de la comunicación auriculoventricular
<i>NUP37</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar
<i>NUP43</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar
<i>NUP188</i>	LoF	Prolapso valvular mitral familiar
<i>SYNE1</i>	LoF	Miocardiopatía dilatada primaria
<i>ABCC6</i>	LoF	Pseudoxantoma elástico
<i>DMPK9</i>	GoF	Distrofia miotónica tipo 1
<i>SHOC2</i>	GoF	Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto
<i>PTPN11</i>	GoF	Síndrome de Noonan
<i>HRAS</i>	GoF	Síndrome de Costello
<i>MAP2K1</i>	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo
<i>MAP2K2</i>	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo
<i>BRAF</i>	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo
<i>KRAS</i>	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo
<i>ELN</i>	LoF	Supravalvular aortic stenosis
<i>MFAP5</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar
<i>LOX</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar
<i>TGFB3</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar
<i>SMAD2</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar

Tabla 11: Relación entre gen afectado por una variación, efecto funcional de dicha variación y el fenotipo desarrollado. Fuente: Elaboración propia.

Tras la realización de esta búsqueda, se pueden observar varias particularidades referentes a la relación existente entre el efecto producido por parte de las variaciones en genes y los fenotipos que se desarrollan. En primer lugar, se observa que, variaciones con el mismo efecto en el mismo gen, pueden desembocar en fenotipos diferentes, como por ejemplo, en el caso de variaciones LoF en el gen *SCN5A* que pueden provocar síndrome de Brugada, paro sinusal o síndrome familiar del seno enfermo, entre otros. Por otra parte, diferente tipo de variaciones en un mismo gen puede desembocar en el mismo fenotipo,

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

como es el caso del gen KCNA5, en el que tanto las variaciones LoF como GoF provocan fibrilación auricular familiar.

Finalmente, con la obtención de esta información, se puede plantear una nueva versión del algoritmo de clasificación de variaciones en el que se incluya toda la información y datos recopilados a lo largo de todo este capítulo, desde la lista ampliada de fenotipos, junto a las predicciones LoF/GoF de variaciones y la relación de estas variaciones con los fenotipos estudiados. Esta nueva versión del algoritmo se explica detalladamente en la siguiente sección.

5.4. Inclusión de los cambios en el algoritmo

Como ya se ha mencionado, en este último apartado se va a exponer la nueva propuesta del algoritmo de clasificación. Partiendo del algoritmo preliminar mostrado en la Figura 2 como referencia, se plantea un nuevo diseño del diagrama de flujo del algoritmo con tal de incluir la nueva información recopilada que hace frente a las limitaciones expuestas en el Capítulo 4, y así, poder obtener una interpretación de variaciones más precisa que la existente con la versión preliminar. Una versión global del nuevo algoritmo queda expuesta en la Figura 15, mientras que a lo largo de esta sección se explicarán las diferentes partes del mismo de una manera más detallada, haciendo solamente hincapié en los cambios introducidos respecto al algoritmo preliminar. En la Figura 15 se encuentran resaltados (naranja) los cambios añadidos al algoritmo. Tanto los datos de entrada como los de salida de esta nueva versión del algoritmo son los mismos que en el caso del algoritmo preliminar, detallados en el Capítulo 4.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

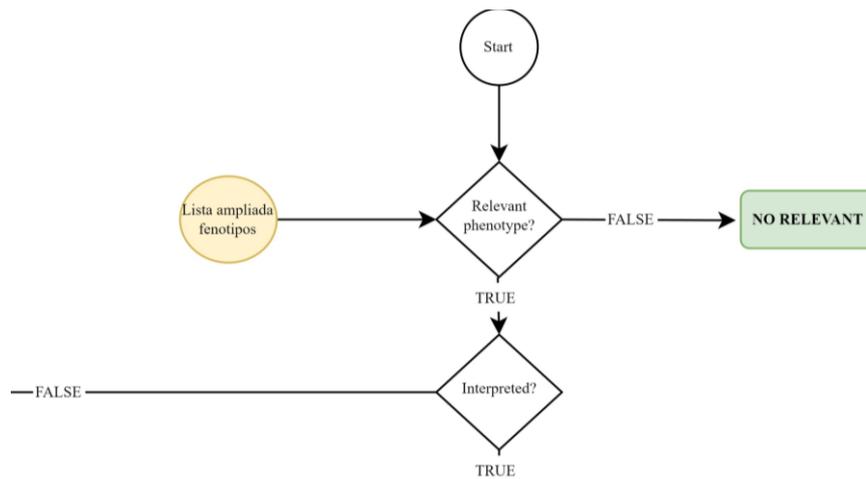


Figura 16: Primera etapa del algoritmo de clasificación final. Fuente: Elaboración propia.

Seguidamente, se tiene la segunda fase del algoritmo (Figura 17) donde llegan las variaciones que no han sido interpretadas por expertos clínicos. Tal y como se muestra en la Figura 17, tras seguir los mismos pasos que en algoritmo preliminar, se llega a los nuevos pasos añadidos en esta versión. En el caso de que una variación sea *missense* y con variaciones *in silico* de tipo patogénico, en lugar de interpretarla como 'Other', se pasa a evaluar la existencia de predicciones LoF/GoF para ésta. En caso de que no existan o no se tengan predicciones para esta variación, se clasifica como 'Other', por lo que no se tendría el mismo camino que en algoritmo preliminar, mientras que si existen estas predicciones, se comprueba si son de tipo LoF o tipo GoF. En este caso, como ya se evalúa anteriormente si existen predicciones LoF/GoF, llegados a este paso si una variación no es LoF es porque será GoF, por lo que simplemente se evalúa si es LoF.

Una vez se conoce el tipo de variación que es, se tiene que cumplir que, variaciones de este tipo sobre el gen afectado, provoquen un fenotipo relevante. Esto se puede conocer gracias a la búsqueda realizada para relacionar las variaciones LoF/GoF en genes con fenotipos desarrollados (Tabla 11). Por tanto, si una variación tiene predicción de que va a ser LoF, por ejemplo, se comprueba si el gen afectado por esta variación, al sufrir variaciones de tipo LoF, lleva al desarrollo de un fenotipo considerado como relevante. En el caso de que esto se cumpla, la variación pasa a ser interpretada como 'Relevant', mientras que si no se tiene registro de la relación de la variación en el gen con el fenotipo o no es un fenotipo relevante, se clasifica como 'Other'. Se elige que en este último caso se clasifique como 'Other' para no afectar a la fiabilidad del algoritmo ya que, no tener registrado un fenotipo relevante para una variación concreta no implica que esa variación no provoque fenotipos relevantes, sino que no se cuenta con un registro completo de variaciones posibles en todos los genes y sus correspondientes fenotipos. Por eso y por tal de mantener la lógica del algoritmo preliminar, no se puede descartar la relevancia total en este tipo de situaciones.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

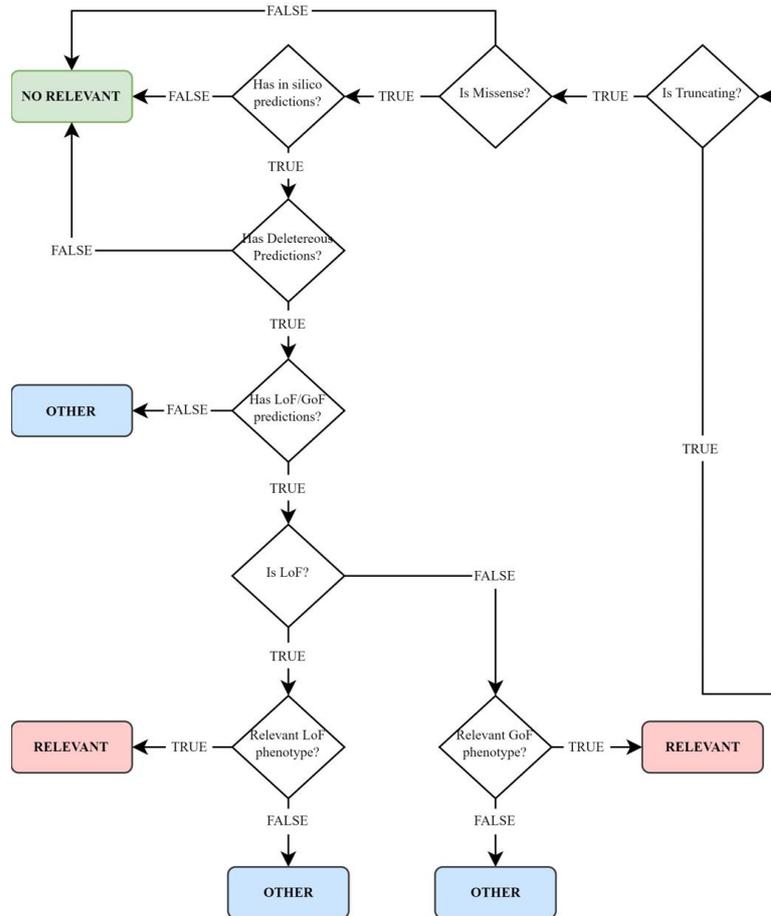


Figura 17: Segunda etapa del algoritmo de clasificación final. Fuente: Elaboración propia.

A la cuarta fase del algoritmo (Figura 18), llegan las variaciones que han sido interpretadas como patogénicas o recalculadas como patogénicas por parte de la tercera etapa (Figura 5), o las variaciones truncantes por parte de la segunda etapa (Figura 4). Así, en primer lugar, se evalúa la existencia o no de predicciones LoF/GoF para la variación. Si no se tienen predicciones registradas para estas variaciones, o no son consideradas como LoF o GoF, se sigue el camino del algoritmo preliminar, evaluando el mecanismo de herencia (Figura 6). Esto es así porque, igual que en el caso de la Figura 17, no contar con predicciones LoF/GoF para ciertas variaciones no implica que no sigan alguno de estos mecanismos, por lo que, para no descartar estas variaciones, se elige que sigan el mismo camino del algoritmo preliminar para no afectar a la fiabilidad y funcionamiento del mismo. Por otra parte, si dichas predicciones existen, se pasa a la quinta fase del algoritmo.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

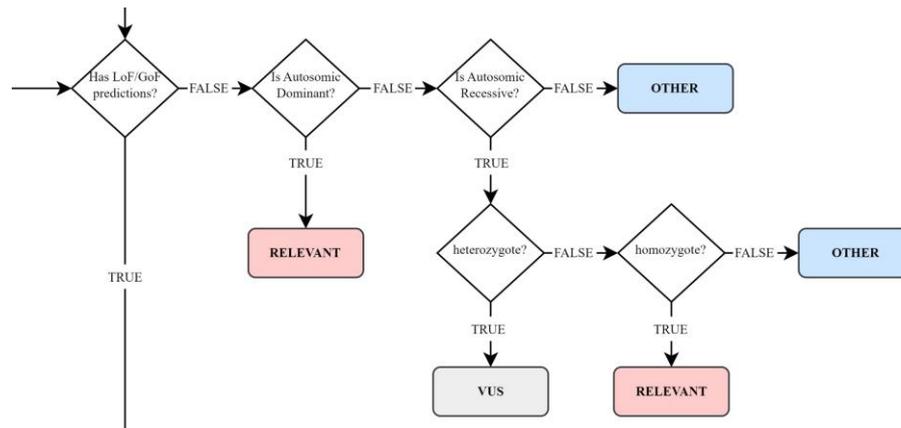


Figura 18: Cuarta etapa del algoritmo de clasificación final. Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, se llega a la quinta etapa (Figura 19), donde se tiene como entrada las variaciones de la etapa anterior con predicciones LoF/GoF. Igual que en la segunda etapa, llegados a este punto, si una variación no es LoF, es porque es GoF, por lo que con evaluar simplemente si es LoF o no ya podemos conocer de qué tipo de variación se trata. Así, de igual forma, una vez conocido el tipo de variación que es, se evalúa si variaciones de este tipo en el gen implicado en la variación provocan algún fenotipo considerado como relevante. En el caso de que esto se cumpla, las variaciones pasan a ser interpretadas como *'Relevant'*, mientras que si los fenotipos no son considerados como relevantes o, no se tienen registros de la relación de variaciones LoF/GoF en ese gen con el desarrollo de fenotipos, se sigue el camino donde se cuestiona el patrón de herencia seguido.

La justificación de este paso es la misma que en la fase anterior, dado que no se puede descartar directamente variaciones de las que no se tenga registro por la incompletitud de la información disponible. A partir de este punto, el flujo es exactamente igual que en la cuarta etapa, con el cambio en las interpretaciones de salida: *'Relevant'* pasa a ser *'VUS'* y *'Other'* y *'VUS'* pasan a ser *'No relevant'*. Este cambio de evidencia surge de la necesidad de aportar un valor propio a este nuevo diseño, puesto que si este camino se quedara con el mismo nivel de evidencia que el algoritmo preliminar, no se verían cambios de clasificación independientemente de la presencia o no de predicciones LoF/GoF. Por esto, en caso de que no se cuente con predicciones LoF/GoF, aunque no se descarten estas variaciones completamente por los motivos explicados anteriormente, se decide bajar un nivel de evidencia a las interpretaciones finales.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

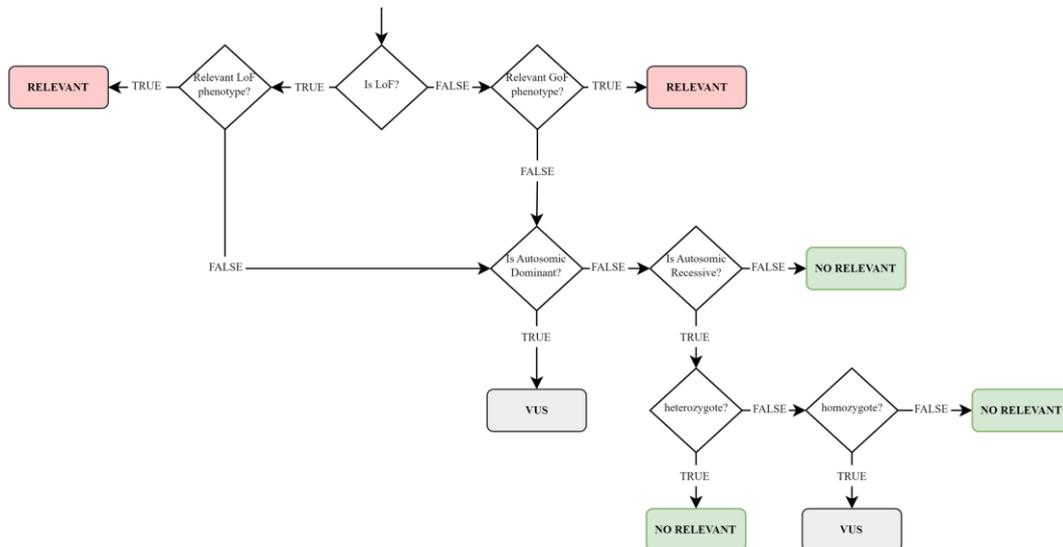


Figura 19: Quinta etapa del algoritmo de clasificación final. Fuente: Elaboración propia.

Antes de pasar a la obtención de los resultados de esta nueva versión del algoritmo, cabe mencionar los principales argumentos que se han seguido para justificar el nuevo diseño del algoritmo.

En primer lugar, se ha tenido en cuenta la inexistencia de una base de datos o predictores completos y actualizados de predicciones LoF/GoF sobre las variaciones, por lo que, a pesar de que se ha conseguido recopilar información y datos precalculados con los que se tiene un número razonable de predicciones de variaciones, no se puede asegurar que aquellas variaciones de las que no se tiene registro de que sean LoF/GoF en verdad no lo sean. Por esto, en el flujo del algoritmo, las variaciones de las cuales no se tiene registro de predicciones LoF/GoF, no pueden ser clasificadas como *'No relevant'* de manera directa y se ha optado por que estas variaciones sigan el camino que seguían todas en la versión preliminar, para así no empeorar potencialmente las interpretaciones por el hecho de esta falta de información.

De igual forma, en el caso de la comprobación de la relación entre variaciones LoF/GoF en los genes con la aparición de ciertos fenotipos relevantes, tampoco se tiene una base de datos completa con todas las variaciones LoF/GoF posibles en todos los genes del genoma con todos los fenotipos que pueden aparecer. Por esto, tampoco se pueden descartar directamente aquellas variaciones de las que no se tenga esta información registrada en la búsqueda realizada, por lo que se opta también a que siga el camino habitual del algoritmo preliminar.

A lo largo de esta última sección, se ha presentado la nueva versión del algoritmo de clasificación de variaciones genómicas, con un nuevo diagrama de flujo con el que se pretende mejorar y precisar la interpretación de variaciones gracias a la inserción de cambios e información que hace frente a las limitaciones encontradas en la versión preliminar. En el siguiente capítulo, se van a obtener resultados de funcionamiento del nuevo algoritmo a partir de resultados de análisis genómicos de pacientes del *'Hospital Universitari i Politècnic La Fe'*.

6. RESULTADOS DE LA SOLUCIÓN

En el siguiente capítulo se va a realizar la presentación de los resultados obtenidos tras aplicar la solución propuesta, que en este Trabajo de Fin de Grado es el nuevo diseño del algoritmo de clasificación, correspondiente a la tercera etapa de la metodología *Design Science*.

Para poder llevar a cabo esta evaluación, se dispone de resultados de secuenciación genómicos pertenecientes a pacientes de cardiopatías familiares del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*. Por tanto, en el marco del proyecto OGMIOS, se dispone de un análisis previo de estos pacientes realizado por los expertos tras la secuenciación y, también, de los resultados generados tras la implementación de la versión preliminar del algoritmo por parte del grupo PROS. Así, se va a evaluar si con el uso del nuevo algoritmo se obtienen mejores resultados y se consiguen reducir diferencias de interpretación frente a las obtenidas con el uso del algoritmo previo.

De este modo, se van a exponer los casos de variaciones que han sido reinterpretadas debido al funcionamiento del nuevo algoritmo: en primer lugar, variaciones de entrada por fenotipo, en segundo lugar, variaciones con evaluación de predicciones LoF/GoF y, finalmente, variaciones con ambos casos. Ha sido seleccionado un grupo de 10 pacientes, cuyos identificadores son: '004', '009', '013', '018', '023', '032', '034', '039', '044' y '046'. Del total de variaciones que presentan estos pacientes, un total de 19 variaciones son susceptibles a sufrir cambios en su clasificación anterior debido al funcionamiento del nuevo algoritmo.

6.1. Casos de entrada por fenotipo

Primeramente, haciendo referencia al primer problema solucionado en el nuevo algoritmo, se van a detallar las variaciones que cuentan con un fenotipo asociado perteneciente al nuevo listado ampliado de fenotipos considerados como relevantes (Tabla 5 a 9) frente al listado original de fenotipos (Tabla 2). Tal y como se ha expuesto en la sección 4.3.1, con el algoritmo preliminar muchas variaciones quedan descartadas directamente por no tener fenotipos asociados considerados como relevantes, ya que esta evaluación se realiza como entrada al algoritmo en el paso de *'Relevant phenotype?'* (Figura 3), por lo que variaciones que afectan a un gen que no tiene asociado ningún fenotipo relevante, son directamente clasificadas como *'No relevant'* y no siguen el camino por la clasificación del algoritmo. Por tanto, en esta sección se van a detallar aquellas variaciones, pertenecientes a los 10 pacientes analizados, que han sido interpretadas con el nuevo algoritmo, gracias al nuevo grupo de fenotipos relevantes.

En total, 10 variaciones se ven afectadas por este cambio, por lo que se corresponden con variaciones de nueva entrada al algoritmo por consideración de fenotipo relevante.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Toda la información referente a estas variaciones queda representada en la Tabla 10. Para identificar las variaciones de forma unívoca, se ha construido un identificador que sigue el siguiente formato: '*número de cromosoma*': '*posición*'. Por lo que, por ejemplo, una variación en el cromosoma 7 y posición 145612345, tendría el identificador: '7: 145612345'. En adelante, se usa dicho identificador para hacer referencia a variaciones específicas.

ID	Ref	Alt	Gen	Paciente(s)	Fenotipo(s)
6: 152605190	G	C	SYNE1	023	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
14: 64560092	G	A	SYNE2	009, 032	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
14: 64685182	C	G	SYNE2	044	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
14: 64679707	T	A	SYNE2	039	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
14: 64463876	A	G	SYNE2	032	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
14: 50585294	G	A	SOS2	018	Síndrome de Noonan
14: 50605451	A	-	SOS2	034, 046	Síndrome de Noonan
7: 140500172	C	G	BRAF	032	Síndrome de Noonan, Síndrome cardio-facio-cutáneo
19: 46274624	G	A	DMPK	039	Distrofia miotónica de tipo 1
X: 119572971	T	-	LAMP2	032	Enfermedad de Danon

Tabla 12: Variaciones de entrada por nuevos fenotipos relevantes, con información referente identificador ('*cromosoma*': '*posición*'), alelo de referencia (*Ref*), alelo alterado (*Alt*), gen afectado, paciente y fenotipo asociado a variaciones en el gen afectado. Fuente: Elaboración propia.

Respecto a los fenotipos relevantes añadidos en las Tablas 5 a 9, los fenotipos que han tenido más impacto en la clasificación son: '*Distrofia muscular de Emery-Dreifuss*' y '*Síndrome de Noonan*'. Así, en el caso de la '*Distrofia muscular de Emery-Dreifuss*', la

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

mitad de estas variaciones están asociadas al mismo, mientras que el ‘*Síndrome de Noonan*’ tiene 3 variaciones asociadas. Estos dos fenotipos pertenecen a la familia de las miocardiopatías, por lo que son fenotipos con afección en el músculo cardíaco y, además, ambos siguen un patrón de herencia de herencia autosómico dominante.

A continuación, se realiza la interpretación de estas variaciones gracias a su entrada al nuevo algoritmo de clasificación (ver Tabla 13). En esta tabla se presenta la comparativa entre la nueva interpretación frente a la interpretación anterior de aquellas variaciones que sufren una entrada por fenotipo al algoritmo, pero sin contar con predicciones LoF/GoF.

Por otra parte, las variaciones ‘6:152605190’, ‘14:64560092’ y ‘14:50605451’ también cuentan con predicciones LoF/GoF por lo que su interpretación queda detallada en la sección 6.3.

ID	Interpretación anterior	Nueva interpretación
14: 64685182	‘No relevant’	‘Other’
14: 64679707	‘No relevant’	‘Other’
14: 64463876	‘No relevant’	‘Other’
14: 50585294	‘No relevant’	‘Other’
7: 140500172	‘No relevant’	‘Other’
19: 46274624	‘No relevant’	‘Other’
X: 119572971	‘No relevant’	‘No relevant’

Tabla 13: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones de entrada por fenotipo. Fuente: Elaboración propia.

Se puede apreciar que en la gran mayoría de los casos, la nueva interpretación se corresponde con ‘Other’. Los diferentes caminos del algoritmo que siguen las variaciones para pasar a ser clasificadas como ‘Other’ son expuestos a continuación. Esta nueva clasificación indica que se trata de variaciones que siguen siendo consideradas como poco o nada relevantes para el contexto de las cardiopatías familiares, probablemente por la falta de información o investigación sobre ellas en la actualidad. De estas variaciones, la única interpretada es la ‘14:64685182’, que por no estar ni interpretada como patogénica ni como VUS se interpreta como ‘Other’, siguiendo el diagrama mostrado en la Figura 20.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

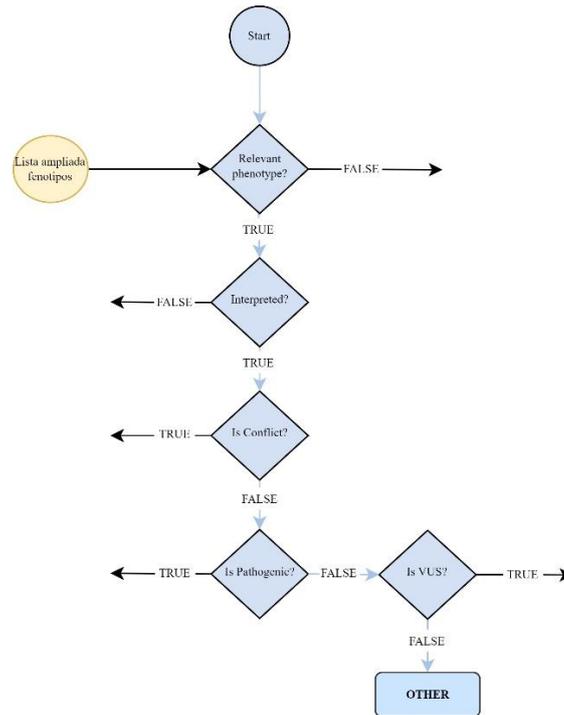


Figura 20: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para la variación '14:64685182'. Fuente: Elaboración propia.

El resto, excepto la variación 'X:119572971', no están interpretadas y son variaciones *missense* con predicciones *in silico* patogénicas pero sin predicciones LoF/GoF, por lo que siguen el diagrama correspondiente a la Figura 21.

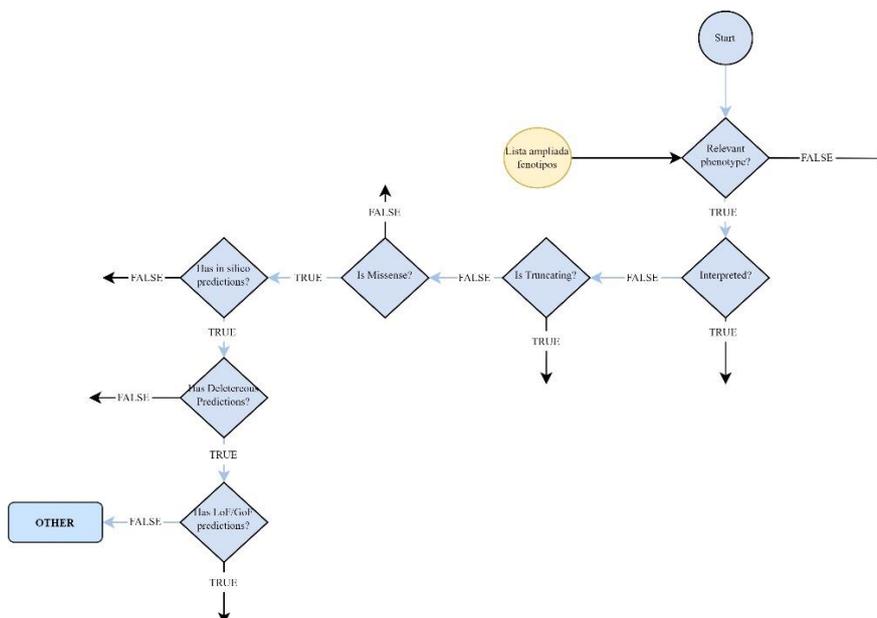


Figura 21: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para la variación '14:64679707', '14:64463876', '14:50585294', '7:140500172' y '19:46274624'. Fuente: Elaboración propia.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Si se contara con predicciones LoF/GoF para estas variaciones se podría realizar una interpretación más definitiva. Sin embargo, tal y como se comenta al final del Capítulo 5, no se cuenta con predicciones completas, lo que afecta a la precisión del nuevo algoritmo en aquellas variaciones de las que no se tiene predicciones.

6.2. Casos con predicciones LoF/GoF

A continuación, haciendo referencia al segundo problema solventado en el nuevo algoritmo, se van a detallar aquellas variaciones de las que se cuenta con predicciones LoF/GoF que pueden llevar potencialmente a una interpretación diferente de las mismas. De todas las variaciones analizadas, un total de 12 cuentan con predicciones LoF/GoF registradas (ver Tabla 14), aunque no todas ellas verán su interpretación actualizada por este motivo, tal y como se expone a continuación.

ID	Ref	Alt	Gen	Paciente(s)	Efecto funcional
6:152605190	G	C	SYNE1	023	LoF
14:64560092	G	A	SYNE2	009, 032	LoF
14:50605451	A	-	SOS2	034, 046	LoF
1:98144726	T	C	DPYD	034	LoF
2:179446732	C	T	TTN	034	LoF
6:7581641	G	A	DSP	046	LoF
10:88441437	C	T	LDB3	013	LoF
1:97847994	-	A	DPYD	032	LoF
2:73613066	G	-	ALMS1	039	LoF
7:91652199	G	C	AKAP9	032	LoF
12:33031955	G	A	PKP2	039	LoF
19:8381489	T	G	NDUFA7	039	LoF

Tabla 14: Variaciones con predicciones LoF/GoF registradas, con información referente identificador ('cromosoma': 'posición'), alelo de referencia (*Ref*), alelo alterado (*Alt*), gen afectado, paciente y fenotipo asociado a variaciones en el gen afectado. Fuente: Elaboración propia.

Tal y como se aprecia en la Tabla 14, sólo se han registrado variaciones con un efecto funcional de pérdida de función (LoF), a pesar de haber realizado la búsqueda de

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

predictores correspondiente a la sección 5.2.2 con el objetivo de obtener clasificaciones para ambos efectos posibles, tanto LoF como GoF. Así, queda demostrado el enfoque focalizado, por parte de la comunidad científica, en identificar las variaciones que producen una pérdida de función en la proteína (LoF), ignorando la existencia de otros mecanismos de acción posible, como es el caso de la ganancia de función (GoF), y que también pueden ser perjudiciales o causantes del desarrollo de múltiples fenotipos (Gerasimavicius et al., 2022). Por tanto, este sesgo presente en la colección de predicciones LoF/GoF se puede considerar como una gran limitación en la interpretación y anotación de variaciones genómicas en el estado del conocimiento actual.

Como ya se ha dicho antes, las variaciones ‘6:152605190’, ‘14:64560092’ y ‘14:50605451’ son detalladas en profundidad en la siguiente sección 6.3, ya que son las que se han visto afectadas por ambas implementaciones del algoritmo.

Por otra parte, en la Tabla 15 se expone la comparativa de las diferentes interpretaciones, correspondientes a la registrada por el algoritmo preliminar y la obtenida con el nuevo algoritmo, teniendo en cuenta las predicciones expuestas en la Tabla 11.

ID	Interpretación anterior	Nueva interpretación
1:98144726	<i>‘No relevant’</i>	<i>‘No relevant’</i>
2:179446732	<i>‘Other’</i>	<i>‘Relevant’</i>
6:7581641	<i>‘VUS’</i>	<i>‘VUS’</i>
10:88441437	<i>‘Relevant’</i>	<i>‘Relevant’</i>
1:97847994	<i>‘No relevant’</i>	<i>‘No relevant’</i>
2:73613066	<i>‘No relevant’</i>	<i>‘No relevant’</i>
7:91652199	<i>‘Other’</i>	<i>‘Relevant’</i>
12:33031955	<i>‘Relevant’</i>	<i>‘Relevant’</i>
19:8381489	<i>‘No relevant’</i>	<i>‘No relevant’</i>

Tabla 15: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones con predicciones LoF/GoF. Fuente: Elaboración propia.

En vista de los resultados obtenidos (Tabla 15), lo primero a mencionar es que las variaciones ‘1:98144726’, ‘1:97847994’, ‘2:73613066’ y ‘19:8381489’, no varían su interpretación como *‘No relevant’*, ya que, a pesar de contar con predicciones LoF/GoF, no tienen asociados fenotipos relevantes pertenecientes al nuevo listado (Tabla 5 a 9), por lo que se quedan clasificadas como *‘No relevant’*.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Además, destacan las variaciones '2:179446732' y '7:91652199' que pasan de ser interpretadas como 'Other' a 'Relevant'. Ambas, son variaciones sin interpretaciones, no truncantes, *missense* con predicciones *in silico* patogénicas y, finalmente, con predicciones LoF y fenotipos relevantes asociados a variaciones LoF, por lo que pasan a ser relevantes. Este flujo de clasificación queda representado en la Figura 22. Por tanto, gracias a la recolección LoF/GoF, se consigue obtener una clasificación más precisa y concluyente en estas variaciones.

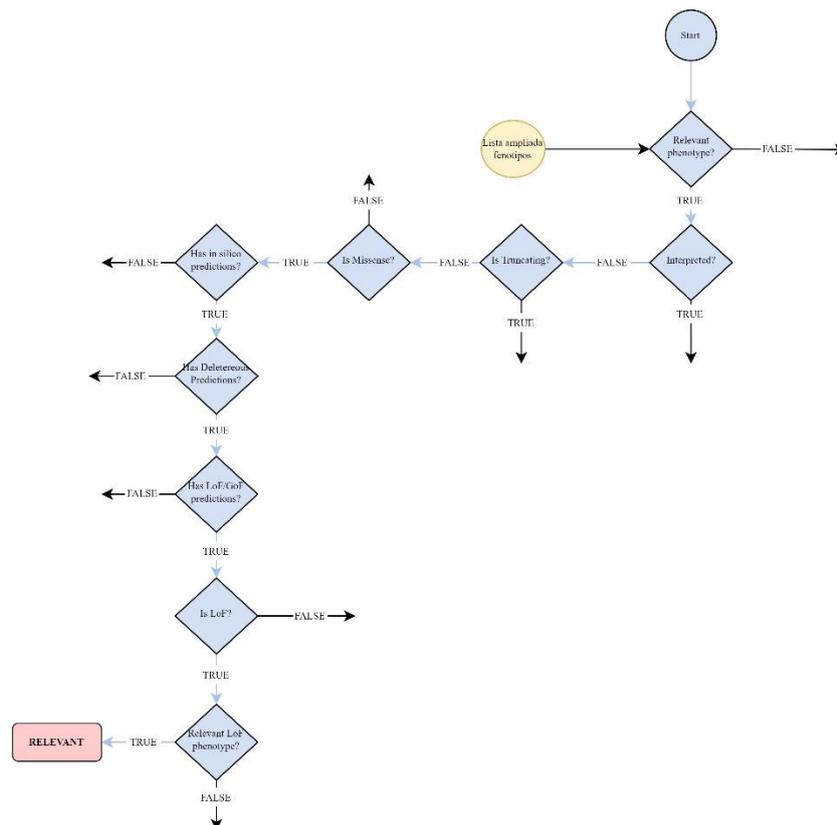


Figura 22: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para las variaciones '2:179446732' y '7:91652199'. Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, las variaciones '10:88441437' y '12:33031955' se mantienen como 'Relevant' tras pasar por la nueva evaluación con las predicciones LoF/GoF (ver Figura 23), por lo que se descarta la presencia de posibles conflictos o discrepancias con el nuevo flujo de clasificación del algoritmo. Por último, la variación '6:7581641' se mantiene como 'VUS' ya que está interpretada como tal y no pasa por la evaluación LoF/GoF, por lo que la presencia de predicciones no afecta a su interpretación.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

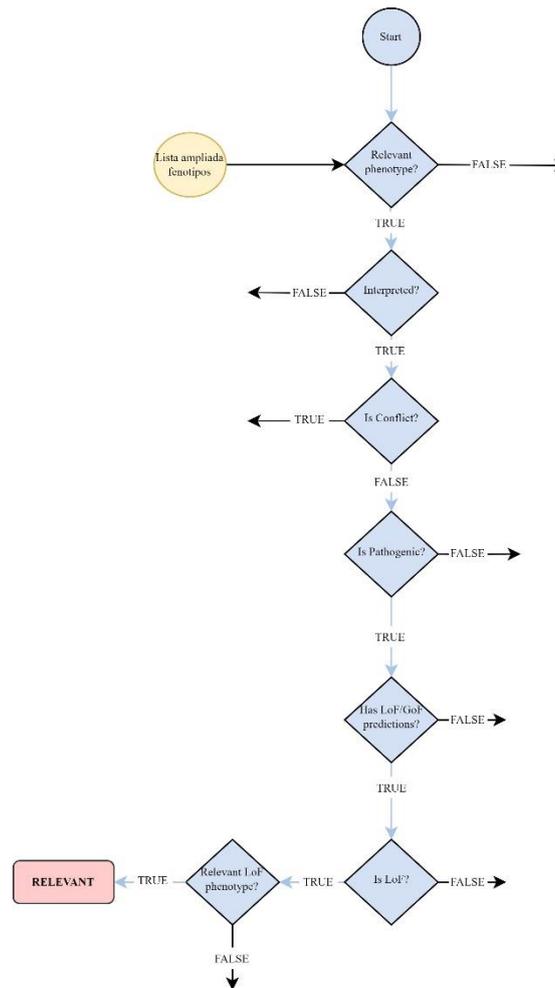


Figura 23: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para las variaciones '10:88441437' y '12:33031955'. Fuente: Elaboración propia.

6.3. Casos de entrada por fenotipo y con predicciones LoF/GoF

Finalmente, tal y como se ha visto en las secciones anteriores, se tiene los casos de las variaciones '6:152605190', '14:64560092' y '14:50605451', que son variaciones afectadas por su entrada al algoritmo debido la nueva lista de fenotipos relevantes y, además, también cuentan con predicciones LoF/GoF para completar su interpretación. En la Tabla 16 se presenta la comparativa de la nueva interpretación obtenida frente a la registrada con el algoritmo preliminar, que en los tres casos era 'No relevant' ya que sus fenotipos asociados no eran considerados relevantes.

ID	Interpretación anterior	Nueva interpretación
6:152605190	'No relevant'	'No relevant'
14:64560092	'No relevant'	'No relevant'

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

14:50605451

'No relevant'

'VUS'

Tabla 16: Comparativa entre la interpretación anterior y la nueva interpretación de las variaciones de entrada por fenotipo y con predicciones LoF/GoF. Fuente: Elaboración propia.

Tanto la variación '6:152605190' como la '14:64560092' no varían de interpretación debido a que son variaciones sin interpretaciones en las bases de datos por parte de los expertos, no truncantes y *missense* pero sin predicciones *in silico* por lo que se clasifican como 'No relevant' sin que las predicciones LoF/GoF afecten en su interpretación (ver Figura 24). Por tanto, a pesar de que estas variaciones ya entran a ser interpretadas por el algoritmo, siguen siendo irrelevantes para el contexto de las cardiopatías familiares.

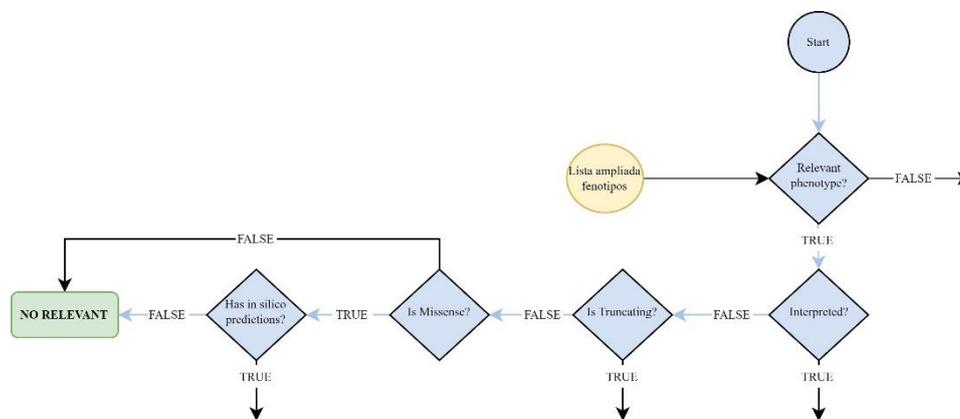


Figura 24: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para las variaciones '6:152605190' y '14:64560092'. Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, la variación '14:50605451' pasa a ser interpretada como 'VUS', ya que no tiene interpretaciones por expertos clínicos, es truncante (*stop-gain*), tiene predicciones LoF pero no tiene fenotipos relevantes asociados al gen afectado por LoF y, por último, sigue un patrón de herencia autosómico dominante, tal y como se ve en el diagrama de flujo de la Figura 25. Así, se pasa de descartar por completo esta variación a considerarla como de significado incierto, por lo que se debe estar pendiente a posibles hallazgos o interpretaciones futuras que acaben de clasificar esta variación de una manera más concluyente.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

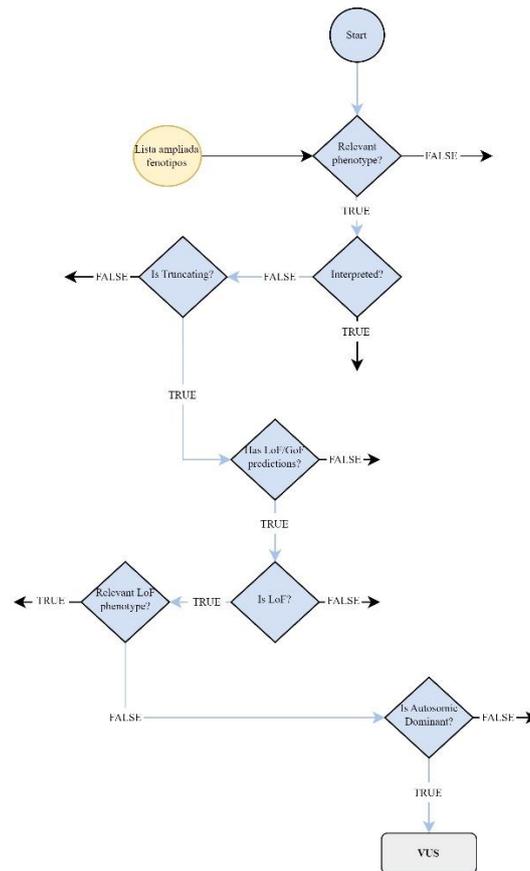


Figura 25: Nuevo camino de clasificación (marcado en azul) para la variación '14:50605451'. Fuente: Elaboración propia.

A lo largo de este capítulo se ha llevado a cabo la obtención de resultados de la solución diseñada en este Trabajo Fin de Grado referente a una nueva versión del algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares. Con este nuevo diseño del algoritmo, se ha buscado reducir al máximo las posibles discrepancias surgidas entre las interpretaciones de los expertos clínicos frente a los resultados obtenidos con el uso del algoritmo de clasificación preliminar, y, además, obtener resultados más concluyentes y fiables.

En el siguiente capítulo se van a presentar las conclusiones a las que se ha llegado tras la realización de este trabajo, así como los trabajos futuros que parten de éste.

7. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

En este Trabajo Fin de Grado, se ha trabajado con el objetivo de llevar a cabo el diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares, partiendo de una versión preliminar. Para conseguir este objetivo general, en el Capítulo 2 se han definido tres objetivos específicos con sus respectivas preguntas de investigación que han guiado el proceso de realización de este Trabajo Fin de Grado, y van en relación con las tres etapas correspondientes de la metodología seguida: *Design Science*. Por tanto, en primer lugar, se ha buscado realizar una investigación profunda del problema a solventar, identificando las principales limitaciones presentes en el algoritmo de partida que son: i) limitación de los fenotipos considerados relevantes y ii) inexistencia de evaluación LoF/GoF para las variaciones. A raíz de identificar estas limitaciones, se conocen las funcionalidades que se necesita implementar en el nuevo diseño. Además, en esta primera etapa también se detalla el tipo de datos con los que se va a trabajar.

Seguidamente, se ha planteado el nuevo diseño del algoritmo de clasificación, haciendo frente a las limitaciones que han surgido durante el proceso y planificando un diseño del algoritmo propio para cada una de las soluciones planteadas. Por último, se han obtenido los resultados correspondientes a la nueva versión del algoritmo a partir de los resultados genómicos de clasificación de una selección de pacientes registrados.

Este capítulo está dividido en dos secciones: la primera, donde se va a dar respuesta a cada una de las preguntas de investigación que definen los objetivos específicos planteados, y la segunda, donde se exponen líneas de trabajo futuras que se relacionan con este Trabajo Fin de Grado.

7.1. Respuesta a las preguntas de investigación

Como se ha explicado anteriormente, en esta sección se van a presentar la respuesta a las diferentes preguntas de investigación que componen los objetivos específicos seguidos para cumplir el objetivo general de diseñar y desarrollar un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

7.1.1. Objetivo específico 1. Investigación del problema

A lo largo del Capítulo 3 y 4, se han ido resolviendo las preguntas de investigación referentes a este objetivo específico por lo que, a continuación, se va a especificar la respuesta obtenida para cada una de estas preguntas.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

1. *¿Cuáles son los usuarios objetivo (stakeholders)?*

En este caso, tal y como se comenta en el Capítulo 3 referente a la metodología seguida, los usuarios objetivo de este Trabajo Fin de Grado son: los pacientes de cardiopatías familiares y los profesionales médicos, así como los profesionales y expertos en Genómica que puedan trabajar o investigar haciendo uso del algoritmo.

2. *¿Con qué tipo de datos se va a trabajar?*

Tal y como se ha expuesto en la sección 4.1, el algoritmo trabaja con archivos *.csv*, que se obtienen en el proceso de anotación de ficheros VCF. Los ficheros VCF son ficheros definidos para representar las variaciones genómicas detectadas tras la secuenciación del genoma, de una manera unívoca y estandarizada. Contienen información esencial como el cromosoma, la posición, alelos y gen afectado por la variación, así como información complementaria, lo que dota a este tipo de ficheros de gran flexibilidad. Estos VCF son anotados, es decir, se les añade información funcional de las variaciones contenidas, por lo que se forman ficheros con formato *.csv* que conforman los ficheros de entrada al algoritmo.

3. *¿Qué limitaciones presenta el algoritmo de partida?*

A lo largo de la sección 4.3 se han explicado las diferentes limitaciones detectadas por en el algoritmo de partida que son: i) limitación de los fenotipos considerados relevantes y ii) inexistencia de evaluación LoF/GoF. Estas limitaciones son expuestas por parte de los expertos clínicos tras realizar una evaluación de los resultados obtenidos por el algoritmo de partida en una selección de 80 pacientes de cardiología.

7.1.2. **Objetivo específico 2: Diseño y desarrollo del algoritmo**

Seguidamente, en el Capítulo 5 se tienen las respuestas a las preguntas de investigación referentes al segundo objetivo específico, que se trata del diseño y desarrollo de la nueva versión del algoritmo.

4. *¿Qué proceso se ha llevado a cabo para el diseño de cada una de las soluciones planteadas?*

En el caso de la primera solución diseñada que consiste en la ampliación de la lista de fenotipos, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva por diferentes bases de datos y ontologías definidas en la sección 5.1, y un posterior refinamiento de los resultados que lleva a obtener un listado final de 78 fenotipos relevantes.

Para el caso de la solución referente a la inexistencia de evaluación LoF/GoF, tal y como se expone en la sección 5.2, también se ha optado por una revisión bibliográfica detallada de predictores desarrollados recientemente que permiten la obtención de predicciones

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

LoF/GoF. Así, tras la definición de una serie de criterios de inclusión, se evalúan un total de 5 predictores y se plantea si son de utilidad para su inclusión en el nuevo diseño del algoritmo.

5. *¿Qué limitaciones se han encontrado en el desarrollo de las soluciones?*

Las principales limitaciones que se han encontrado en el diseño de estas soluciones están relacionadas con la búsqueda de predictores LoF/GoF. Así, la existencia de estos predictores es muy reciente y, además, el estado de conocimiento actual en el estudio e identificación de variaciones con diferentes mecanismos de acción como pérdida de función (LoF) o ganancia de función (GoF) es muy limitado. Por tanto, la búsqueda de predicciones LoF/GoF registradas para todo tipo de variaciones genómicas ha sido una tarea ardua, por lo que no se cuenta con predicciones completas que permitan incluir esta funcionalidad en el algoritmo de manera completamente efectiva.

6. *¿Cómo se introducen estas soluciones en el flujo de clasificación del algoritmo?*

En la sección 5.4 se presenta la nueva versión del algoritmo de clasificación con las diferentes soluciones implementadas a través de nuevos flujos de clasificación (Figura 15). Básicamente, la introducción del nuevo listado de fenotipos se lleva a cabo en el primer paso del algoritmo, correspondiente a la evaluación de fenotipos asociados como relevantes (*Relevant phenotype?*). Por otra parte, para la inclusión de evaluaciones LoF/GoF se plantean nuevos caminos del algoritmo con los que, si se tienen registradas predicciones LoF/GoF para una variación, se consiga una clasificación más definitiva, mientras que, si no se tienen registradas predicciones LoF/GoF, se continúe con el camino habitual del algoritmo. Esto es así para evitar que la falta de conocimiento actual sobre estas predicciones afecte a la fiabilidad del nuevo algoritmo.

7.1.3. **Objetivo específico 3: Resultados del algoritmo**

Finalmente, este tercer objetivo específico ha sido resuelto en el Capítulo 6, con la evaluación de resultados del nuevo diseño del algoritmo. Las respuestas a las preguntas de investigación pertenecientes a este objetivo específico son respondidas a continuación.

7. *¿Qué proceso se ha seguido para evaluar los resultados del algoritmo?*

Para llevar a cabo la obtención de resultados del algoritmo, se ha partido de una selección de 10 pacientes de cardiopatías familiares del ‘*Hospital Universitari i Politècnic La Fe*’, de los que gracias al contexto del proyecto OGMIOS se tiene resultados genómicos de secuenciación, así como los resultados de interpretación de variaciones obtenidos haciendo uso del algoritmo de clasificación preliminar.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

8. *¿Cuáles han sido los resultados obtenidos?*

Los resultados que se han obtenido con la nueva clasificación del algoritmo se presentan a lo largo del Capítulo 6. Se demuestra que, mientras se tiene variaciones con información referente a fenotipo y predicciones LoF/GoF que obtienen interpretaciones más precisas y definitivas, hay otras de las que no se tiene información recogida que no ven afectada su interpretación o se clasifican en clases como ‘Other’, lo que implica una falta de conocimiento actual acerca de ellas.

9. *¿Se han cumplido los objetivos de mejora propuestos?*

El nuevo diseño del algoritmo ha conseguido hacer frente a las limitaciones identificadas por los expertos clínicos en el algoritmo preliminar, por lo que, aunque no se hayan obtenido resultados óptimos por el estado actual del conocimiento en cuanto a predicciones LoF/GoF sobre todo, los objetivos de implementación de estas nuevas soluciones con las que introducir estas nuevas evaluaciones sí han sido cubiertos.

7.2. Trabajo futuro

En esta sección, se van a presentar diferentes líneas de trabajo futuro que surgen a raíz de la realización de este Trabajo Fin de Grado.

En primer lugar, se puede realizar una expansión del conocimiento referente a las predicciones, con la salida futura de nuevos predictores LoF/GoF más efectivos, precisos, completos y fiables. Así, se podría combinar esta nueva información con la información recogida en este trabajo y conseguir así una interpretación más precisa de las variaciones.

Además, este nuevo algoritmo debería ser validado por parte de los expertos en análisis de datos genómicos y los expertos clínicos con el uso de gran variedad de pacientes afectados por las cardiopatías familiares. Con esta validación se podrían definir nuevas limitaciones u objetivos a cumplir por parte de una nueva versión del algoritmo que se adapte mejor a las necesidades reales de dichos expertos. Por tanto, el diseño y desarrollo de esta nueva versión del algoritmo podría tratarse de otra línea de trabajo futuro.

Finalmente, el desarrollo de este algoritmo bajo el marco del proyecto OGMIOS abarca el contexto de las cardiopatías familiares. Sin embargo, tal y como se comenta en la sección 1.3, se pretende poder extender la plataforma de clasificación a todas las áreas y familias de enfermedades posibles, por lo que, diseñar nuevos algoritmos con particularidades propias para nuevos fenotipos siempre puede ser otra línea de trabajo futuro.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aguib, Y., Allouba, M., Walsh, R., Ibrahim, A. M., Halawa, S., Afify, A., Hosny, M., Theotokis, P. I., Galal, A., Elshorbagy, S., Roshdy, M., Kassem, H. S., Ellithy, A., Buchan, R., Whiffin, N., Anwer, S., Cook, S. A., Moustafa, A., Elguindy, A., ... Yacoub, M. (2021). New Variant with a Previously Unrecognized Mechanism of Pathogenicity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, *144*, 754–757. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048295>
- Alliance, G., & Screening Services, T. N. Y.-M.-A. C. for G. and N. (2009). *INHERITANCE PATTERNS*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115561/>
- Atrial septal defect (Concept Id: C0018817) - MedGen - NCBI*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/6753>
- Ballouz, S., Dobin, A., & Gillis, J. A. (2019). Is it time to change the reference genome? *Genome Biology*, *20*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13059-019-1774-4/FIGURES/3>
- Barriales-Villa, R., Gimeno-Blanes, J. R., Zorio-Grima, E., Ripoll-Vera, T., Evangelista-Masip, A., Moya-Mitjans, À., Serratos-Fernández, L., Albert-Brotons, D. C., García-Pinilla, J. M., & García-Pavía, P. (2016). Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Revista Española de Cardiología*, *69*(3), 300–309. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2015.11.031>
- Bartha, I., Rausell, A., McLaren, P. J., Mohammadi, P., Tardaguila, M., Chaturvedi, N., Fellay, J., & Telenti, A. (2015). The Characteristics of Heterozygous Protein Truncating Variants in the Human Genome. *PLOS Computational Biology*, *11*(12), e1004647. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1004647>
- Brogna, S., & Wen, J. (2009). Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) mechanisms. *Nature Structural & Molecular Biology* *2009* *16:2*, *16*(2), 107–113. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1550>
- Brown, T. A. (2002). *Mutation, Repair and Recombination*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21114/>
- Calvo, C. V., Montaner, H. B., & Navarro, A. P. (2021). *Variantes de splicing: detección y su efecto en el mRNA*.
- Cardiología - Health in Code*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://healthincode.com/nuestras-areas-clinicas/cardiologia/>
- Cardiomyopathy - Types | NHLBI, NIH*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cardiomyopathy/types>
- Cardiopatías Familiares | Cardiopatías Hereditarias | PortalCLÍNICA*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.clinicbarcelona.org/en/assistance/diseases/cardiopatias-familiares>
- Cardiopatías familiares y genética - Fundación Española del Corazón*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatias-familiares-y-genetica.html>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Careddu, L., Oppido, G., Ialonardi, M., & Gargiulo, G. (2015). Aortic atresia with interrupted aortic arch: a combination incompatible with life? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 21(2), 272–273. <https://doi.org/10.1093/ICVTS/IVV077>
- Congenital Heart Defects - Facts about Atrioventricular Septal Defect* | CDC. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/avsd.html>
- Cunningham, F., Allen, J. E., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barnes, I., Bennett, R., Berry, A., Bhai, J., Bignell, A., Billis, K., Boddu, S., Brooks, L., Charkhchi, M., Cummins, C., Da Rin Fioretto, L., ... Flicek, P. (2022). Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D988–D995. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAB1049>
- Deboever, C., Tanigawa, Y., Lindholm, M. E., McInnes, G., Lavertu, A., Ingelsson, E., Chang, C., Ashley, E. A., Bustamante, C. D., Daly, M. J., & Rivas, M. A. (2018). Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03910-9>
- Dreßen, M., Lahm, H., Lahm, A., Wolf, K., Doppler, S., Deutsch, M. A., Cleuziou, J., von Ohain, J. P., Schön, P., Ewert, P., Malcic, I., Lange, R., & Krane, M. (2016). A novel de novo TBX5 mutation in a patient with Holt–Oram syndrome leading to a dramatically reduced biological function. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 4(5), 557–567. <https://doi.org/10.1002/MGG3.234>
- Edgar, R. C. (2004). MUSCLE: A multiple sequence alignment method with reduced time and space complexity. *BMC Bioinformatics*, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-5-113>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 9. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707305>
- Fokkema, I. F. A. C., Taschner, P. E. M., Schaafsma, G. C. P., Celli, J., Laros, J. F. J., & den Dunnen, J. T. (2011). LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Human Mutation*, 32(5), 557–563. <https://doi.org/10.1002/HUMU.21438>
- Fowler, E. D., & Zissimopoulos, S. (2022). Molecular, Subcellular, and Arrhythmogenic Mechanisms in Genetic RyR2 Disease. *Biomolecules* 2022, Vol. 12, Page 1030, 12(8), 1030. <https://doi.org/10.3390/BIOM12081030>
- Friedrich, C., Rinné, S., Zumhagen, S., Kiper, A. K., Silbernagel, N., Netter, M. F., Stallmeyer, B., Schulze-Bahr, E., & Decher, N. (2014). Gain-of-function mutation in TASK-4 channels and severe cardiac conduction disorder. *EMBO Molecular Medicine*, 6(7), 937. <https://doi.org/10.15252/EMMM.201303783>
- GARD Rare Disease Information - Hemochromatosis type 3 - National Organization for Rare Disorders*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/hemochromatosis-type-3/>
- Ge, F., Li, C., Iqbal, S., Muhammad, A., Li, F., Thafar, M. A., Yan, Z., Worachartcheewan, A., Xu, X., Song, J., & Yu, D. J. (2023). VPatho: a deep learning-based two-stage approach for accurate prediction of gain-of-function and loss-of-function variants. *Briefings in Bioinformatics*, 24(1). <https://doi.org/10.1093/BIB/BBAC535>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Gerasimavicius, L., Livesey, B. J., & Marsh, J. A. (2022). Loss-of-function, gain-of-function and dominant-negative mutations have profoundly different effects on protein structure. *Nature Communications* 2022 13:1, 13(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31686-6>
- GitHub - konradjk/loftee. (n.d.). Retrieved April 15, 2023, from <https://github.com/konradjk/loftee>
- González-Lamuño, D., & García Fuentes, M. (2008). Enfermedades de base genética. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(2), 105–126. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Gotway, G., Baez Hernandez, N., & Uhles, C. (2023). P180: Biallelic loss-of function variants in LDB3 deleting the long form of the protein lead to neonatal left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Genetics in Medicine Open*, 1(1), 100209. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100209>
- Hahn, C., & Salajegheh, M. K. (2016). Myotonic disorders: A review article. *Iranian Journal of Neurology*, 15(1), 46. <https://pmc/articles/PMC4852070/>
- Haskell, G. T., Jensen, B. C., Samsa, L. A., Marchuk, D., Huang, W., Skrzynia, C., Tilley, C., Seifert, B. A., Rivera-Muñoz, E. A., Koller, B., Wilhelmsen, K. C., Liu, J., Alhosaini, H., Weck, K. E., Evans, J. P., & Berg, J. S. (2017). Whole Exome Sequencing Identifies Truncating Variants in Nuclear Envelope Genes in Patients with Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 10(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001443/-/DC1>
- Heyne, H. O., Baez-Nieto, D., Iqbal, S., Palmer, D., Brunklaus, A., Collaborative, E., Johannesen, K. M., Lauxmann, S., Lemke, J. R., Möller, R. S., Pérez-Palma, E., Scholl, U., Syrbe, S., Lerche, H., May, P., Lal, D., Campbell, A. J., Pan, J., Wang, H.-R., & Daly, M. J. (n.d.). *Predicting Functional Effects of Missense Variants in Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels*. <https://doi.org/10.1101/671453>
- Huang, R. T., Wang, J., Xue, S., Qiu, X. B., Shi, H. Y., Li, R. G., Qu, X. K., Yang, X. X., Liu, H., Li, N., Li, Y. J., Xu, Y. J., & Yang, Y. Q. (2017). TBX20 loss-of-function mutation responsible for familial tetralogy of Fallot or sporadic persistent truncus arteriosus. *International Journal of Medical Sciences*, 14(4), 323. <https://doi.org/10.7150/IJMS.17834>
- Huang, R. T., Xue, S., Xu, Y. J., Zhou, M., & Yang, Y. Q. (2013). A novel NKX2.5 loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation. *International Journal of Molecular Medicine*, 31(5), 1119–1126. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2013.1316/HTML>
- Huang, R. T., Xue, S., Xu, Y. J., Zhou, M., & Yang, Y. Q. (2014). Somatic GATA5 mutations in sporadic tetralogy of Fallot. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(5), 1227–1235. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2014.1674/HTML>
- Hurtado, C. (2022). Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(1), 7–16. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2022.01.002>
- Huynh, M. T., Proust, A., Bouligand, J., & Popescu, E. (2022). AKAP9-Related Channelopathy: Novel Pathogenic Variant and Review of the Literature. *Genes*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/GENES13112167/S1>
- Juang, J. M. J., & Horie, M. (2016). Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*, 32(5), 418. <https://doi.org/10.1016/J.JOA.2016.07.012>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Jung, S., Lee, S., Kim, S., & Nam, H. (2015). Identification of genomic features in the classification of loss- and gain-of-function mutation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6947-15-S1-S6>
- Karczewski, K. J., Francioli, L. C., Tiao, G., Cummings, B. B., Alföldi, J., Wang, Q., Collins, R. L., Laricchia, K. M., Ganna, A., Birnbaum, D. P., Gauthier, L. D., Brand, H., Solomonson, M., Watts, N. A., Rhodes, D., Singer-Berk, M., England, E. M., Seaby, E. G., Kosmicki, J. A., ... Daly, M. J. (2020). The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* *2020* *581*:7809, *581*(7809), 434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
- Kesserwan, C., Ross, L. F., Bradbury, A. R., & Nichols, K. E. (2016). The Advantages and Challenges of Testing Children for Heritable Predisposition to Cancer. *Https://Doi.Org/10.1200/EDBK_160621*, *36*, 251–269. https://doi.org/10.1200/EDBK_160621
- Kirchner, F., Schuetz, A., Boldt, L. H., Martens, K., Dittmar, G., Haverkamp, W., Thierfibroer, L., Heinemann, U., & Gerull, B. (2012). Molecular insights into arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by plakophilin-2 missense mutations. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *5*(4), 400–411. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961854/-/DC1>
- Köblös, G., Andrikovics, H., Prohászka, Z., Tordai, A., Váradi, A., & Arányi, T. (2010). The R1141X Loss-of-Function Mutation of the ABCC6 Gene Is a Strong Genetic Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, *14*(1), 75. <https://doi.org/10.1089/GTMB.2009.0094>
- Konno, T., Chang, S., Seidman, J. G., & Seidman, C. E. (2010). Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology*, *25*(3), 205–209. <https://doi.org/10.1097/HCO.0B013E3283375698>
- Kruszka, P., Tanpaiboon, P., Neas, K., Crosby, K., Berger, S. I., Martinez, A. F., Addissie, Y. A., Pongprot, Y., Sittiwangkul, R., Silvilairat, S., Makonkawkeyoon, K., Yu, L., Wynn, J., Bennett, J. T., Mefford, H. C., Reynolds, W. T., Liu, X., Mommersteeg, M. T. M., Chung, W. K., ... Muenke, M. (2017). Loss of function in ROBO1 is associated with tetralogy of Fallot and septal defects. *Journal of Medical Genetics*, *54*(12), 825–829. <https://doi.org/10.1136/JMEDGENET-2017-104611>
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Riley, G. R., Jang, W., Rubinstein, W. S., Church, D. M., & Maglott, D. R. (2014). ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Research*, *42*(D1), D980–D985. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKT1113>
- Li, J., Liu, W. D., Yang, Z. L., & Yang, Y. Q. (2012). Novel GATA6 loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation. *International Journal of Molecular Medicine*, *30*(4), 783–790. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2012.1068/HTML>
- Li, R. G., Li, L., Qiu, X. B., Yuan, F., Xu, L., Li, X., Xu, Y. J., Jiang, W. F., Jiang, J. Q., Liu, X., Fang, W. Y., Zhang, M., Peng, L. Y., Qu, X. K., & Yang, Y. Q. (2013). GATA4 loss-of-function mutation underlies familial dilated cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *439*(4), 591–596. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2013.09.023>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Liu, M., Watson, L. T., & Zhang, L. (2015). HMMvar-func: A new method for predicting the functional outcome of genetic variants. *BMC Bioinformatics*, *16*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12859-015-0781-Z/FIGURES/8>
- Loss-of-Function Curations in gnomAD | gnomAD browser*. (n.d.). Retrieved April 15, 2023, from <https://gnomad.broadinstitute.org/news/2020-10-loss-of-function-curations-in-gnomad/>
- Lu, K. H., Wood, M. E., Daniels, M., Burke, C., Ford, J., Kauff, N. D., Kohlmann, W., Lindor, N. M., Mulvey, T. M., Robinson, L., Rubinstein, W. S., Stoffel, E. M., Snyder, C., Syngal, S., Merrill, J. K., Wollins, D. S., & Hughes, K. S. (2014). American Society of Clinical Oncology Expert Statement: Collection and Use of a Cancer Family History for Oncology Providers. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(8), 833. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9257>
- Lutembacher syndrome (Concept Id: C0024164) - MedGen - NCBI*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/?term=Lutembacher+syndrome>
- MacArthur, D. G., Balasubramanian, S., Frankish, A., Huang, N., Morris, J., Walter, K., Jostins, L., Habegger, L., Pickrell, J. K., Montgomery, S. B., Albers, C. A., Zhang, Z. D., Conrad, D. F., Lunter, G., Zheng, H., Ayub, Q., DePristo, M. A., Banks, E., Hu, M., ... Tyler-Smith, C. (2012). A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science*, *335*(6070), 823–828. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1215040/SUPPL_FILE/MACARTHUR.SOM.PDF
- MacArthur, J., Bowler, E., Cerezo, M., Gil, L., Hall, P., Hastings, E., Junkins, H., McMahon, A., Milano, A., Morales, J., MayPendlington, Z., Welter, D., Burdett, T., Hindorff, L., Flicek, P., Cunningham, F., & Parkinson, H. (2017). The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Research*, *45*(Database issue), D896. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKW1133>
- McCarthy, D. J., Humburg, P., Kanapin, A., Rivas, M. A., Gaulton, K., Cazier, J. B., & Donnelly, P. (2014). Choice of transcripts and software has a large effect on variant annotation. *Genome Medicine*, *6*(3), 1–16. <https://doi.org/10.1186/GM543/TABLES/2>
- Mizuguchi, T., Collod-Beroud, G., Akiyama, T., Abifadel, M., Harada, N., Morisaki, T., Allard, D., Varret, M., Claustres, M., Morisaki, H., Ihara, M., Kinoshita, A., Yoshiura, K. I., Junien, C., Kajii, T., Jondeau, G., Ohta, T., Kishino, T., Furukawa, Y., ... Matsumoto, N. (2004). Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nature Genetics* *2004 36:8*, *36*(8), 855–860. <https://doi.org/10.1038/ng1392>
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., & Rath, A. (2019). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics* *2019 28:2*, *28*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Nicora, G., Limongelli, I., Gambelli, P., Memmi, M., Malovini, A., Mazzanti, A., Napolitano, C., Priori, S., & Bellazzi, R. (2018). CardioVAI: An automatic implementation of ACMG-AMP variant interpretation guidelines in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Human Mutation*, *39*(12), 1835–1846. <https://doi.org/10.1002/HUMU.23665>
- NOONAN SYNDROME-LIKE DISORDER WITH LOOSE ANAGEN HAIR*. (n.d.). Retrieved June 14, 2023, from <https://medicover-genetics.com/product/noonan-syndrome-like-disorder-with-loose-anagen-hair/>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Olesen, M. S., Refsgaard, L., Holst, A. G., Larsen, A. P., Grubb, S., Haunsø, S., Svendsen, J. H., Olesen, S. P., Schmitt, N., & Calloe, K. (2013). A novel KCND3 gain-of-function mutation associated with early-onset of persistent lone atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 98(3), 488–495. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVT028>

Orphanet: Anemia falciforme. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=125&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=232&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Anemia-falciforme&title=Anemia%20falciforme&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=125&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=232&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Anemia-falciforme&title=Anemia%20falciforme&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12138&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=91387&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Aneurisma-a-rtico-tor-cico-y-disecci-n-a-rtica-familiar&title=Aneurisma%20a%F3rtico%20tor%E1cico%20y%20disecci%F3n%20a%F3rtica%20familiar&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12138&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=91387&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Aneurisma-a-rtico-tor-cico-y-disecci-n-a-rtica-familiar&title=Aneurisma%20a%F3rtico%20tor%E1cico%20y%20disecci%F3n%20a%F3rtica%20familiar&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Ataxia de Friedreich. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=45&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=95&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Ataxia-de-Friedreich&title=Ataxia%20de%20Friedreich&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=45&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=95&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Ataxia-de-Friedreich&title=Ataxia%20de%20Friedreich&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Atresia pulmonar con comunicación interventricular. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3430&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1207&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Atresia-pulmonar-con-comunicaci-n-interventricular&title=Atresia%20pulmonar%20con%20comunicaci%F3n%20interventricular&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3430&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1207&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Atresia-pulmonar-con-comunicaci-n-interventricular&title=Atresia%20pulmonar%20con%20comunicaci%F3n%20interventricular&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Atresia tricuspídea. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=817&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1209&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Atresia-tricusp-dea&title=Atresia%20tricusp%EDdea&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=817&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1209&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Atresia-tricusp-dea&title=Atresia%20tricusp%EDdea&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Disección aórtica familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3258&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=229&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Disecci-n-a-rtica-familiar&title=Disecci%F3n%20a%F3rtica%20familiar&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3258&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=229&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Disecci-n-a-rtica-familiar&title=Disecci%F3n%20a%F3rtica%20familiar&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Distrofia miotónica de Steinert. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=77&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

73&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-miot-nica-de-Steinert&title=Distrofia%20miot%F3nica%20de%20Steinert&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Distrofia muscular de Becker. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13912&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=98895&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Becker&title=Distrofia%20muscular%20de%20Becker&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13912&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=98895&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Becker&title=Distrofia%20muscular%20de%20Becker&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Distrofia muscular de Duchenne. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13913&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=98896&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Duchenne&title=Distrofia%20muscular%20de%20Duchenne&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13913&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=98896&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Duchenne&title=Distrofia%20muscular%20de%20Duchenne&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Distrofia muscular de Emery Dreifuss. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=59&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=261&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Emery-Dreifuss&title=Distrofia%20muscular%20de%20Emery-Dreifuss&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=59&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=261&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Distrofia-muscular-de-Emery-Dreifuss&title=Distrofia%20muscular%20de%20Emery-Dreifuss&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Doble salida ventricular derecha. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3450&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3426&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Doble-salida-ventricular-derecha&title=Doble%20salida%20ventricular%20derecha&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3450&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3426&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Doble-salida-ventricular-derecha&title=Doble%20salida%20ventricular%20derecha&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Doble salida ventricular izquierda. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3451&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3427&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Doble-salida-ventricular-izquierda&title=Doble%20salida%20ventricular%20izquierda&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3451&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3427&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Doble-salida-ventricular-izquierda&title=Doble%20salida%20ventricular%20izquierda&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Enfermedad de almacenamiento de glucógeno con miocardiopatía grave por deficiencia de glucogenina. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=20039&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=263297&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-almacenamiento-de-glucogeno-con-miocardiopat-a-grave-por-deficiencia-de-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=20039&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=263297&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-almacenamiento-de-glucogeno-con-miocardiopat-a-grave-por-deficiencia-de-)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

glucogenina&title=Enfermedad%20de%20almacenamiento%20de%20gluc%F3geno%20con%20miocardiopat%EDA%20grave%20por%20deficiencia%20de%20glucogenina&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de maltasa ácida. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=14&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=365&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-almacenamiento-de-gluc-geno-por-deficiencia-de-maltasa--cida&title=Enfermedad%20de%20almacenamiento%20de%20gluc%F3geno%20por%20deficiencia%20de%20maltasa%20%E1cida&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=14&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=365&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-almacenamiento-de-gluc-geno-por-deficiencia-de-maltasa--cida&title=Enfermedad%20de%20almacenamiento%20de%20gluc%F3geno%20por%20deficiencia%20de%20maltasa%20%E1cida&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Enfermedad de Fabry. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Enfermedad-de-Fabry&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Fabry&title=Enfermedad%20de%20Fabry&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=94&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Enfermedad-de-Fabry&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Fabry&title=Enfermedad%20de%20Fabry&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Enfermedad de Von Hippel Lindau. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=99&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=892&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Von-Hippel-Lindau&title=Enfermedad%20de%20Von%20Hippel-Lindau&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=99&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=892&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Von-Hippel-Lindau&title=Enfermedad%20de%20Von%20Hippel-Lindau&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Eritrocitosis de Chuvash. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=19276&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=238557&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Eritrocitosis-de-Chuvash&title=Eritrocitosis%20de%20Chuvash&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=19276&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=238557&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Eritrocitosis-de-Chuvash&title=Eritrocitosis%20de%20Chuvash&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Estenosis supravalvular aórtica. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2859&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3193&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Estenosis-supravalvular-a-rtica&title=Estenosis%20supravalvular%20a%F3rtica&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2859&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3193&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Estenosis-supravalvular-a-rtica&title=Estenosis%20supravalvular%20a%F3rtica&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Estenosis tricuspídea congénita. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12600&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=95459&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Estenosis-tricusp-dea-congenita&title=Estenosis%20tricusp%EDdea%20cong%E9nita&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12600&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=95459&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Estenosis-tricusp-dea-congenita&title=Estenosis%20tricusp%EDdea%20cong%E9nita&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Estenosis valvular pulmonar congénita. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from <https://www.orpha.net/consor/cgi->

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3460&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3189&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Estenosis-valvular-pulmonar-congenita&title=Estenosis%20valvular%20pulmonar%20cong%20E9nita&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Fibrilación auricular familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8592&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=334&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Fibrilaci-n-auricular-familiar&title=Fibrilaci%20F3n%20auricular%20familiar&search=Disease_Search_Simple)

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8592&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=334&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Fibrilaci-n-auricular-familiar&title=Fibrilaci%20F3n%20auricular%20familiar&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Fibrilación ventricular idiopática tipo no Brugada. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=19072&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=228140&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Fibrilaci-n-ventricular-idiop-tica-tipo-no-Brugada&title=Fibrilaci%20F3n%20ventricular%20idiop%20E1tica%20tipo%20no%20Brugada&search=Disease_Search_Simple)

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=19072&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=228140&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Fibrilaci-n-ventricular-idiop-tica-tipo-no-Brugada&title=Fibrilaci%20F3n%20ventricular%20idiop%20E1tica%20tipo%20no%20Brugada&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Forma sintomática de la distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=18519&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=206546&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Forma-sintom-tica-de-la-distrofia-muscular-de-Duchenne-y-Becker-en-mujeres-portadoras&title=Forma%20sintom%20E1tica%20de%20la%20distrofia%20muscular%20de%20Duchenne%20y%20Becker%20en%20mujeres%20portadoras&search=Disease_Search_Simple)

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=18519&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=206546&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Forma-sintom-tica-de-la-distrofia-muscular-de-Duchenne-y-Becker-en-mujeres-portadoras&title=Forma%20sintom%20E1tica%20de%20la%20distrofia%20muscular%20de%20Duchenne%20y%20Becker%20en%20mujeres%20portadoras&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Forma sintomática de la hemocromatosis tipo 1. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=24056&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemocromatosis-tipo-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Forma-sintom-tica-de-la-hemocromatosis-tipo-1&title=Forma%20sintom%20E1tica%20de%20la%20hemocromatosis%20tipo%201&search=Disease_Search_Simple)

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=24056&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemocromatosis-tipo-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Forma-sintom-tica-de-la-hemocromatosis-tipo-1&title=Forma%20sintom%20E1tica%20de%20la%20hemocromatosis%20tipo%201&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Genes. (n.d.). Retrieved June 14, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=ES)

Orphanet: Glycogen storage disease due to LAMP 2 deficiency. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10348&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=danon&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20disease=s=Glycogen-storage-disease-due-to-LAMP-2-deficiency&title=Glycogen%20storage%20disease%20due%20to%20LAMP-2%20deficiency&search=Disease_Search_Simple)

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10348&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=danon&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20disease=s=Glycogen-storage-disease-due-to-LAMP-2-deficiency&title=Glycogen%20storage%20disease%20due%20to%20LAMP-2%20deficiency&search=Disease_Search_Simple

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Orphanet: Hemocromatosis tipo 2. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11256&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=79230&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Hemocromatosis-tipo-2&title=Hemocromatosis%20tipo%202&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11256&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=79230&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Hemocromatosis-tipo-2&title=Hemocromatosis%20tipo%202&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=485&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1880&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Malformacion-de-Ebstein-de-la-valvula-tricuspide&title=Malformacion%20de%20Ebstein%20de%20la%20v%20lvula%20tric%20FAspide&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=485&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1880&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Malformacion-de-Ebstein-de-la-valvula-tricuspide&title=Malformacion%20de%20Ebstein%20de%20la%20v%20lvula%20tric%20FAspide&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Malformaciones cardíacas conotruncales. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1026&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2445&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Malformaciones-card-acas-conotruncales&title=Malformaciones%20card%20Dacas%20conotruncales&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1026&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2445&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Malformaciones-card-acas-conotruncales&title=Malformaciones%20card%20Dacas%20conotruncales&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8591&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Miocardiopat-a-arritmogénica-del-ventrículo-derecho&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-arritmogénica-del-ventrículo-derecho&title=Miocardiopat%20Da%20arritmog%20E9nica%20del%20ventr%20Dculo%20derecho&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8591&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Miocardiopat-a-arritmogénica-del-ventrículo-derecho&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-arritmogénica-del-ventrículo-derecho&title=Miocardiopat%20Da%20arritmog%20E9nica%20del%20ventr%20Dculo%20derecho&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Miocardiopatía hipertrófica fatal congénita por una enfermedad del almacenamiento del glucógeno. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=23393&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=439854&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-hipertrófica-fatal-congénita-por-una-enfermedad-del-almacenamiento-del-glucógeno&title=Miocardiopat%20Da%20hipertr%20F3fica%20fatal%20cong%20E9nita%20por%200una%20enfermedad%20del%20almacenamiento%20del%20gluc%20F3geno&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=23393&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=439854&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-hipertrófica-fatal-congénita-por-una-enfermedad-del-almacenamiento-del-glucógeno&title=Miocardiopat%20Da%20hipertr%20F3fica%20fatal%20cong%20E9nita%20por%200una%20enfermedad%20del%20almacenamiento%20del%20gluc%20F3geno&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Miocardiopatía histiocitoide. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=16704&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Miocardiopat-a-histiocitoide&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-histiocitoide&title=Miocardiopat%20Da%20histiocitoide&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=16704&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Miocardiopat-a-histiocitoide&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Miocardiopat-a-histiocitoide&title=Miocardiopat%20Da%20histiocitoide&search=Disease_Search_Simple)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Orphanet: Miopatía miotónica proximal. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=545&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=606&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Miotopatia-a-miotonica-proximal&title=Miotopatia%20de%20miotonia%20proximal&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=545&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=606&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Miotopatia-a-miotonica-proximal&title=Miotopatia%20de%20miotonia%20proximal&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: No compactación del ventrículo izquierdo. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=No-compactacion-del-ventriculo-izquierdo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=No-compactacion-del-ventriculo-izquierdo&title=No%20compactacion%20del%20ventriculo%20izquierdo&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=No-compactacion-del-ventriculo-izquierdo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=No-compactacion-del-ventriculo-izquierdo&title=No%20compactacion%20del%20ventriculo%20izquierdo&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Paro sinusal. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=982&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1344&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Paro-sinusal&title=Paro%20sinusal&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=982&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=1344&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Paro-sinusal&title=Paro%20sinusal&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Prolapso valvular mitral familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=5541&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=741&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Prolapso-valvular-mitral-familiar&title=Prolapso%20valvular%20mitral%20familiar&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=5541&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=741&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Prolapso-valvular-mitral-familiar&title=Prolapso%20valvular%20mitral%20familiar&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Pseudoxantoma elástico. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3728&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=758&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Pseudoxantoma-elastico&title=Pseudoxantoma%20elastico&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3728&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=758&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Pseudoxantoma-elastico&title=Pseudoxantoma%20elastico&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome angio osteo hipertrófico. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=523&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2346&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Sindrome-angio-osteohipertrifico&title=Sindrome%20angio-osteohipertrifico&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=523&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2346&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Sindrome-angio-osteohipertrifico&title=Sindrome%20angio-osteohipertrifico&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome cardio facio cutáneo. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1559&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sindrome-cardio-facio-cutaneo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Sindrome-cardio-facio-cutaneo&title=Sindrome%20cardio-facio-cutaneo&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1559&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sindrome-cardio-facio-cutaneo&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Sindrome-cardio-facio-cutaneo&title=Sindrome%20cardio-facio-cutaneo&search=Disease_Search_Simple)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Orphanet: Síndrome de Andersen Tawil. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10442&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=37553&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Andersen-Tawil&title=S%EDndrome%20de%20Andersen-Tawil&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10442&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=37553&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Andersen-Tawil&title=S%EDndrome%20de%20Andersen-Tawil&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Brugada. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8022&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=130&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Brugada&title=S%EDndrome%20de%20Brugada&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=8022&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=130&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Brugada&title=S%EDndrome%20de%20Brugada&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Char. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10602&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=46627&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Char&title=S%EDndrome%20de%20Char&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10602&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=46627&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Char&title=S%EDndrome%20de%20Char&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Costello. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=574&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=S-ndrome-de-Costello&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Costello&title=S%EDndrome%20de%20Costello&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=574&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=S-ndrome-de-Costello&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Costello&title=S%EDndrome%20de%20Costello&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Ehlers Danlos ligado al cromosoma X. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11084&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=75497&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Ehlers-Danlos-ligado-al-cromosoma-X&title=S%EDndrome%20de%20Ehlers-Danlos%20ligado%20al%20cromosoma%20X&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11084&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=75497&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Ehlers-Danlos-ligado-al-cromosoma-X&title=S%EDndrome%20de%20Ehlers-Danlos%20ligado%20al%20cromosoma%20X&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Ehlers Danlos vascular. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=4042&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=286&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Ehlers-Danlos-vascular&title=S%EDndrome%20de%20Ehlers-Danlos%20vascular&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=4042&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=286&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Ehlers-Danlos-vascular&title=S%EDndrome%20de%20Ehlers-Danlos%20vascular&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Holt Oram. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1023&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=392&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Holt-Oram&title=S%EDndrome%20de%20Holt-Oram&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1023&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=392&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Holt-Oram&title=S%EDndrome%20de%20Holt-Oram&search=Disease_Search_Simple)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Orphanet: Síndrome de Jervell y Lange Nielsen. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12056&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=90647&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Jervell-y-Lange-Nielsen&title=S%EDndrome%20de%20Jervell%20y%20Lange-Nielsen&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12056&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=90647&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Jervell-y-Lange-Nielsen&title=S%EDndrome%20de%20Jervell%20y%20Lange-Nielsen&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de la cimitarra. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3462&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=185&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-la-cimitarra&title=S%EDndrome%20de%20la%20cimitarra&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3462&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=185&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-la-cimitarra&title=S%EDndrome%20de%20la%20cimitarra&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Loews Dietz. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10799&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=60030&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Loeys-Dietz&title=S%EDndrome%20de%20Loeys-Dietz&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10799&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=60030&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Loeys-Dietz&title=S%EDndrome%20de%20Loeys-Dietz&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Marfan. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=109&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=558&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Marfan&title=S%EDndrome%20de%20Marfan&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=109&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=558&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Marfan&title=S%EDndrome%20de%20Marfan&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Noonan. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=206&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Noonan&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Noonan&title=S%EDndrome%20de%20Noonan&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=206&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Noonan&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Noonan&title=S%EDndrome%20de%20Noonan&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Noonan con lentigos múltiples. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1032&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=S-ndrome-de-Noonan-con-lentigos-multiples&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Noonan-con-lentigos-multiples&title=S%EDndrome%20de%20Noonan%20con%20%E9ntigos%20m%FAltiples&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1032&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=S-ndrome-de-Noonan-con-lentigos-multiples&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Noonan-con-lentigos-multiples&title=S%EDndrome%20de%20Noonan%20con%20%E9ntigos%20m%FAltiples&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de QT corto familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10670&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=51083&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-QT-corto](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10670&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=51083&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-QT-corto)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

familiar&title=S%EDndrome%20de%20QT%20corto%20familiar&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Síndrome de QT largo familiar. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=658&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=768&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-QT-largo-familiar&title=S%EDndrome%20de%20QT%20largo%20familiar&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=658&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=768&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-QT-largo-familiar&title=S%EDndrome%20de%20QT%20largo%20familiar&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Romano Ward. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=14727&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=101016&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Romano-Ward&title=S%EDndrome%20de%20Romano-Ward&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=14727&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=101016&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Romano-Ward&title=S%EDndrome%20de%20Romano-Ward&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de taquicardia ortostática postural por deficiencia de NET. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=23453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=443236&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-taquicardia-ortost-tica-postural-por-deficiencia-de-NET&title=S%EDndrome%20de%20taquicardia%20ortost%Eltica%20postural%20por%20deficiencia%20de%20NET&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=23453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=443236&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-taquicardia-ortost-tica-postural-por-deficiencia-de-NET&title=S%EDndrome%20de%20taquicardia%20ortost%Eltica%20postural%20por%20deficiencia%20de%20NET&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de Timothy. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10865&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=65283&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Timothy&title=S%EDndrome%20de%20Timothy&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10865&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=65283&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Timothy&title=S%EDndrome%20de%20Timothy&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de tortuosidad arterial. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2965&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3342&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-tortuosidad-arterial&title=S%EDndrome%20de%20tortuosidad%20arterial&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2965&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3342&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-tortuosidad-arterial&title=S%EDndrome%20de%20tortuosidad%20arterial&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2462&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2701&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-trastorno-similar-a-Noonan-con-cabello-an-geno-suelto&title=S%EDndrome%20de%20trastorno%20similar%20a%20Noonan%20con%20cabello%20an%Elgeno%20suelto&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2462&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2701&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-trastorno-similar-a-Noonan-con-cabello-an-geno-suelto&title=S%EDndrome%20de%20trastorno%20similar%20a%20Noonan%20con%20cabello%20an%Elgeno%20suelto&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=511&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

2248&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-del-coraz-n-izquierdo-hipopl-sico&title=S%EDndrome%20del%20coraz%F3n%20izquierdo%20hipopl%El-sico&search=Disease_Search_Simple

Orphanet: Síndrome familiar del seno enfermo. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=17628&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=166282&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-familiar-del-seno-enfermo&title=S%EDndrome%20familiar%20del%20seno%20enfermo&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=17628&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=166282&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-familiar-del-seno-enfermo&title=S%EDndrome%20familiar%20del%20seno%20enfermo&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3525&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3286&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Taquicardia-ventricular-polim-rfica-catecolaminergica&title=Taquicardia%20ventricular%20polim%F3rfica%20catecolamin%E9rgica&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3525&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3286&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Taquicardia-ventricular-polim-rfica-catecolaminergica&title=Taquicardia%20ventricular%20polim%F3rfica%20catecolamin%E9rgica&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Telangiectasia hemorrágica hereditaria. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=774&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Telangiectasia-hemorr-gica-hereditaria&title=Telangiectasia%20hemorr%El-gica%20hereditaria&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=774&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Telangiectasia-hemorr-gica-hereditaria&title=Telangiectasia%20hemorr%El-gica%20hereditaria&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Tetralogía de Fallot. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3303&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Fallot&title=Tetralog%EDa%20de%20Fallot&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3303&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Fallot&title=Tetralog%EDa%20de%20Fallot&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Transposición congénitamente corregida de las grandes arterias. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=18788&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=216694&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Transposici-n-congenitamente-corregida-de-las-grandes-arterias&title=Transposici%F3n%20cong%E9nitamente%20corregida%20de%20las%20grandes%20arterias&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=18788&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=216694&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Transposici-n-congenitamente-corregida-de-las-grandes-arterias&title=Transposici%F3n%20cong%E9nitamente%20corregida%20de%20las%20grandes%20arterias&search=Disease_Search_Simple)

Orphanet: Transposición no corregida congénitamente de las grandes arterias. (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3463&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=860&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Transposici-n-no-corregida-congenitamente-de-las-grandes-arterias&title=Transposici%F3n%20no%20corregida%20cong%E9nitamente%20de%20las%20grandes%20arterias&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3463&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=860&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Transposici-n-no-corregida-congenitamente-de-las-grandes-arterias&title=Transposici%F3n%20no%20corregida%20cong%E9nitamente%20de%20las%20grandes%20arterias&search=Disease_Search_Simple)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Orphanet: Trastorno progresivo familiar de la conducción cardíaca.* (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=965&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=871&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Trastorno-progresivo-familiar-de-la-conduccion-cardiaca&title=Trastorno%20progresivo%20familiar%20de%20la%20conduccion%20cardiaca&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=965&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=871&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Trastorno-progresivo-familiar-de-la-conduccion-cardiaca&title=Trastorno%20progresivo%20familiar%20de%20la%20conduccion%20cardiaca&search=Disease_Search_Simple)
- Orphanet: Tronco arterioso.* (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2997&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3384&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Tronco-arterioso&title=Tronco%20arterioso&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=2997&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3384&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Tronco-arterioso&title=Tronco%20arterioso&search=Disease_Search_Simple)
- Orphanet: Válvula aórtica bicúspide familiar.* (n.d.). Retrieved June 26, 2023, from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=22877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=402075&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=V-lvula-a-rtica-bic-spide-familiar&title=V%20lvula%20a%20rtica%20bic%20spide%20familiar&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=22877&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=402075&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=V-lvula-a-rtica-bic-spide-familiar&title=V%20lvula%20a%20rtica%20bic%20spide%20familiar&search=Disease_Search_Simple)
- Patent foramen ovale (Concept Id: C0016522) - MedGen - NCBI.* (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/8891>
- Peterson, T. A., Doughty, E., & Kann, M. G. (2013). Towards Precision Medicine: Advances in Computational Approaches for the Analysis of Human Variants. *Journal of Molecular Biology*, 425(21), 4047–4063. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2013.08.008>
- Posch, M. G., Gramlich, M., Sunde, M., Schmitt, K. R., Lee, S. H. Y., Richter, S., Kersten, A., Perrot, A., Panek, A. N., Al Khatib, I. H., Nemer, G., Mégarbané, A., Dietz, R., Stiller, B., Berger, F., Harvey, R. P., & Özcelik, C. (2010). A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects. *Journal of Medical Genetics*, 47(4), 230. <https://doi.org/10.1136/JMG.2009.069997>
- Qu, X. K., Qiu, X. B., Yuan, F., Wang, J., Zhao, C. M., Liu, X. Y., Zhang, X. L., Li, R. G., Xu, Y. J., Hou, X. M., Fang, W. Y., Liu, X., & Yang, Y. Q. (2014). A Novel NKX2.5 Loss-of-Function Mutation Associated With Congenital Bicuspid Aortic Valve. *The American Journal of Cardiology*, 114(12), 1891–1895. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2014.09.028>
- Quinodoz, M., Peter, V. G., Cisarova, K., Royer-Bertrand, B., Stenson, P. D., Cooper, D. N., Unger, S., Superti-Furga, A., & Rivolta, C. (2022). Analysis of missense variants in the human genome reveals widespread gene-specific clustering and improves prediction of pathogenicity. *American Journal of Human Genetics*, 109(3), 457. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2022.01.006>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Genetics in Medicine, 17(5), 405–424.
<https://doi.org/10.1038/GIM.2015.30/ATTACHMENT/7A004D0E-5CC1-4A04-8892-2F9B13D8ACB7/MMC1.PDF>

- Roberts, J. D., Krahn, A. D., Ackerman, M. J., Rohatgi, R. K., Moss, A. J., Nazer, B., Tadros, R., Gerull, B., Sanatani, S., Wijeyeratne, Y. D., Baruteau, A. E., Muir, A. R., Pang, B., Cadrin-Tourigny, J., Talajic, M., Rivard, L., Tester, D. J., Liu, T., Whitman, I. R., ... Scheinman, M. M. (2017). Loss-of-Function KCNE2 Variants: True Monogenic Culprits of Long-QT Syndrome or Proarrhythmic Variants Requiring Secondary Provocation? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005282>
- Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Medica*, 61(2). <https://doi.org/10.11144/JAVERIANA.UMED61-2.SNGS>
- Sevim Bayrak, C., Stein, D., Jain, A., Chaudhary, K., Nadkarni, G. N., Van Vleck, T. T., Puel, A., Boisson-Dupuis, S., Okada, S., Stenson, P. D., Cooper, D. N., Schlessinger, A., & Itan, Y. (2021). Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants. *American Journal of Human Genetics*, 108(12), 2301–2318. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2021.10.007>
- Shi, L. M., Tao, J. W., Qiu, X. B., Wang, J., Yuan, F., Xu, L., Liu, H., Li, R. G., Xu, Y. J., Wang, Q., Zheng, H. Z., Li, X., Wang, X. Z., Zhang, M., Qu, X. K., & Yang, Y. I. Q. (2014). GATA5 loss-of-function mutations associated with congenital bicuspid aortic valve. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(5), 1219–1226. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2014.1700/HTML>
- Suzek, B. E., Huang, H., McGarvey, P., Mazumder, R., & Wu, C. H. (2007). UniRef: Comprehensive and non-redundant UniProt reference clusters. *Bioinformatics*, 23(10), 1282–1288. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm098>
- Table 15.1, Genetic Diseases of the Cardiovascular System a.* (1990).
- Trujillo-Quintero, J. P., Palomino-Doza, J., Cárdenas-Reyes, I., Ochoa, J. P., & Monserrat, L. (2018). Abordaje de las cardiopatías familiares desde la Medicina genómica. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(4), 264–276. <https://doi.org/10.1016/J.RCCAR.2018.01.004>
- Uhlén, P., Burch, P. M., Zito, C. I., Estrada, M., Ehrlich, B. E., & Bennett, A. M. (2006). Gain-of-function/Noonan syndrome SHP-2/Ptpn11 mutants enhance calcium oscillations and impair NFAT signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7), 2160–2165. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0510876103>
- Urtaran-Laresgoiti, M., Nuño-Solinís, R., Urizar, E., Pérez de Isla, L., Mata, P., Leguina, I., Urtaran-Laresgoiti, M., Nuño-Solinís, R., Urizar, E., Pérez de Isla, L., Mata, P., & Leguina, I. (2021). Abordaje de la hipercolesterolemia en planes y estrategias de salud en España: estado actual y propuestas de futuro. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 44(3), 339–350. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0958>
- Vad, O. B., Paludan-müller, C., Ahlberg, G., Kalstø, S. M., Ghouse, J., Andreasen, L., Haunsø, S., Tveit, A., Sajadieh, A., Christophersen, I. E., Svendsen, J. H., & Olesen, M. S. (2020). Loss-of-Function Variants in Cytoskeletal Genes Are Associated with Early-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 372. <https://doi.org/10.3390/JCM9020372>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

- Wieringa, R. J. (2014). Design science methodology: For information systems and software engineering. *Design Science Methodology: For Information Systems and Software Engineering*, 1–332. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43839-8/COVER>
- Wilde, A. A. M., Semsarian, C., Márquez, M. F., Sepehri Shamloo, A., Ackerman, M. J., Ashley, E. A., Sternick, E. B., Barajas-Martinez, H., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Breckpot, J., Charron, P., Chockalingam, P., Crotti, L., Gollob, M. H., Lubitz, S., Makita, N., Ohno, S., Ortiz-Genga, M., ... Deneke, T. (2022). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*, 19(7), e1–e60. <https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2022.03.1225>
- Wojczynski, M. K., & Tiwari, H. K. (2008). Definition of Phenotype. *Advances in Genetics*, 60, 75–105. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(07\)00404-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00404-X)
- Wolff-Parkinson-White pattern (Concept Id: C0043202) - MedGen - NCBI*. (n.d.). Retrieved June 7, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/12162>
- Wright, E. M. B., & Kerr, B. (2014). Molecular Genetics of Costello Syndrome. *ELS*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.A0021471>
- Ximena Reyes, & Gustavo Tortajada. (2022). *Introducción a las cardiopatías hereditarias*. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. https://cardiosalud.org/wp-content/uploads/2022/03/Pautas-de-prevencion-en-las-principales-cardiopatias-hereditarias_uv.pdf
- Xu, L., Zhao, L., Yuan, F., Jiang, W. F., Liu, H., Li, R. G., Xu, Y. J., Zhang, M., Fang, W. Y., Qu, X. K., Yang, Y. Q., & Qiu, X. B. (2014). GATA6 loss-of-function mutations contribute to familial dilated cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(5), 1315–1322. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2014.1896/HTML>
- Yang, Y. Q., Gharibeh, L., Li, R. G., Xin, Y. F., Wang, J., Liu, Z. M., Qiu, X. B., Xu, Y. J., Xu, L., Qu, X. K., Liu, X., Fang, W. Y., Huang, R. T., Xue, S., & Nemer, G. (2013). GATA4 Loss-of-Function Mutations Underlie Familial Tetralogy of Fallot. *Human Mutation*, 34(12), 1662–1671. <https://doi.org/10.1002/HUMU.22434>
- Yang, Y., Xia, M., Jin, Q., Bendahhou, S., Shi, J., Chen, Y., Liang, B., Lin, J., Liu, Y., Liu, B., Zhou, Q., Zhang, D., Wang, R., Ma, N., Su, X., Niu, K., Pei, Y., Xu, W., Chen, Z., ... Chen, Y. (2004). Identification of a KCNE2 Gain-of-Function Mutation in Patients with Familial Atrial Fibrillation. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 899. <https://doi.org/10.1086/425342>
- Yow, A. G., Rajasurya, V., & Sharma, S. (2022). Sudden Cardiac Death. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507854/>
- Zhang, X. L., Qiu, X. B., Yuan, F., Wang, J., Zhao, C. M., Li, R. G., Xu, L., Xu, Y. J., Shi, H. Y., Hou, X. M., Qu, X. K., Xu, Y. W., & Yang, Y. Q. (2015). TBX5 loss-of-function mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 459(1), 166–171. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2015.02.094>
- Zhao, C. M., Bing-Sun, Song, H. M., Wang, J., Xu, W. J., Jiang, J. F., Qiu, X. B., Yuan, F., Xu, J. H., & Yang, Y. Q. (2016). TBX20 loss-of-function mutation associated with familial dilated cardiomyopathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(2), 325–332.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

https://doi.org/10.1515/CCLM-2015-0328/DOWNLOADASSET/SUPPL/CCLM-2015-0328_SUPPL.ZIP

Zhao, Y., & Hryniewicki, M. K. (2019). XGBOD: Improving Supervised Outlier Detection with Unsupervised Representation Learning. *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks, 2018-July*. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2018.8489605>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

PRESUPUESTO

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Documento II

Víctor Company Rubio
Grado en Ingeniería Biomédica
2022/2023

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

1. OBJETIVOS DEL PRESUPUESTO

El presupuesto tiene como objetivo planificar y gestionar adecuadamente los recursos económicos necesarios para llevar a cabo el Trabajo Fin de Grado. Para esto, se tiene que determinar el coste total del proyecto que, en este caso, quedan desglosados en: costes de personal, costes de *software* y costes de *hardware*.

Para calcular el coste de *software* y *hardware*, se tiene que tener en cuenta el cálculo de la amortización, para el cual se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Coste imputable (sin IVA)} = t \cdot \frac{C}{T} \quad (1)$$

Donde C se corresponde con el coste del equipo de *hardware* o licencia en caso de *software*, t es el tiempo de uso del equipo o licencia en meses, y T es el tiempo de amortización en meses.

Tal y como se indica en la fórmula (1), estos costes desglosados no incluyen impuestos como el IVA, sino que este impuesto se aplica al presupuesto final en conjunto.

2. PRESUPUESTO DESGLOSADO

En esta sección se va presentar el presupuesto desglosado a través de tres tablas que recogen los costes comentados anteriormente: costes de personal (Tabla 17), los costes de software (Tabla 18), y los costes de hardware (Tabla 19).

En primer lugar, se tiene los costes de personal, que tienen en cuenta el trabajo realizado por los diferentes actores implicados en este Trabajo Fin de Grado, incluyendo el tutor y cotutor del mismo, así como el ingeniero biomédico autor. Por tanto, se tiene que tener en cuenta las horas totales trabajadas por cada uno de los profesionales implicados, así como el coste unitario por hora de cada uno. En la Tabla 17 se presenta el coste imputable de personal, teniendo en cuenta las horas de dedicación al proyecto por cada uno de los profesionales implicados.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Costes de Personal			
Personal	Coste Unitario	Horas Totales	Coste imputable
Ingeniero biomédico	24,99 €/h	350 h	8.746,5 €
Tutora: Investigadora Predoctoral	24,99 €/h	80 h	1.999,2 €
Cotutor: Catedrático de Universidad	51,40 €/h	10 h	514 €
Coste Total de Personal:			11.259,7 €

Tabla 17: Costes de Personal.

Por tanto, como coste total de personal para este Trabajo Fin de Grado se tiene un total de once mil doscientos cincuenta y nueve euros y setenta céntimos (11.259,7€).

Por otra parte, se va a realizar el cálculo del coste correspondiente al software empleado en el proyecto. En este caso, se ha hecho uso de los siguientes programas: Microsoft Windows 11, Microsoft Office Hogar y Estudiantes 2021, bases de datos genómicas (*ClinVar*, *Ensembl*, *GWAS Catalog*, *Orphanet*, *NCBI*), ontologías (*Disease Ontology*) y aplicaciones web (*Draw.io*). Por tanto, para poder calcular el coste imputable de cada uno de estos programas, se ha tenido que hacer uso de la fórmula (1), con sus diferentes parámetros. Por eso, se define un tiempo de amortización para estas licencias de *software* en 3 años.

Costes de Software					
Programa	Coste de Licencia	Número de Licencias	Periodo de Uso	Duración de la Licencia	Coste Imputable
Microsoft Windows 11	145 €	1	6 meses	Indefinida (Uso 3 años)	24,17 €
Microsoft Office Hogar y Estudiantes 2021	149 €	1	6 meses	Indefinida (Uso 3 años)	24,83 €
Bases de datos	0 €	Acceso libre	6 meses	-	0 €
Ontología	0 €	Acceso libre	6 meses	-	0 €

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Aplicaciones web	0 €	Acceso libre	6 meses	-	0 €
Coste Total de Software:					49 €

Tabla 18: Costes de *software*.

Según la Tabla 18, los costes relacionados con el software son cuarenta y nueve euros (49€).

Finalmente, se calculan los costes imputables asociados al hardware, siguiendo la fórmula (1) de igual manera que en el caso anterior. En este caso, el hardware empleado para la elaboración de este Trabajo Fin de Grado consiste en un ordenador portátil ‘*Huawei Matebook 14 2020*’, con un procesador AMD Ryzen 7 4800 H y con 16 GB de RAM.

Costes de Hardware					
Equipo	Coste del equipo (sin IVA)	Unidades	Periodo de amortización	Periodo de Uso	Coste Imputable
HUAWEI MateBook 14	702,40 €	1	3 años	6 meses	117,07 €
Coste Total de Hardware:					117,07 €

Tabla 19: Costes de *hardware*.

Tal y como aparece representado en la Tabla 19, el coste total asociado al hardware empleado en este proyecto asciende a ciento diecisiete euros y siete céntimos (117,07€).

Por último, una vez se conoce el presupuesto desglosado, en la siguiente sección se va a presentar el presupuesto total que es necesario para llevar a cabo el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado.

3. PRESUPUESTO TOTAL

En esta sección se va a proceder a realizar el cálculo del presupuesto total necesario para el proyecto. Para ello, el presupuesto total se divide en: i) Presupuesto de Ejecución Material, que se corresponde con la suma de los presupuestos desglosados calculados en la sección 2 de este documento; y ii) Presupuesto de Ejecución por Contrata, que hace referencia al total obtenido en el presupuesto de Ejecución Material junto a los gastos

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

generales (13% del Presupuesto de Ejecución Material) y el beneficio industrial (6% del Presupuesto de Ejecución Material). Así, los gastos generales hacen referencia a los gastos que no están directamente relacionados con la elaboración del proyecto por lo que no aportan beneficio a la empresa y, por otro lado, el beneficio industrial representa el beneficio real que obtiene la empresa con la ejecución del proyecto. Finalmente, una vez se tiene calculado el Presupuesto de Ejecución por Contrata, se añade el IVA correspondiente al 21% y, con esto, ya se obtiene el presupuesto total completo.

Presupuesto Total	
Coste Total de Personal	11.259,7€
Coste Total de <i>Software</i>	49 €
Coste Total de <i>Hardware</i>	117,07 €
Presupuesto de Ejecución Material	11.425,77 €
Gastos generales (13%)	1.485,36 €
Beneficio industrial (6%)	685,55 €
Presupuesto de Ejecución por Contrata	13.569,68 €
IVA (21%)	2.849,64 €
Presupuesto TOTAL	16.419,32 €

Tabla 20: Presupuesto total del Trabajo Fin de Grado.

Con la información mostrada en la Tabla 20, se tiene que el presupuesto total necesario para desarrollar el proyecto de este Trabajo Fin de Grado es de *dieciséis mil cuatrocientos diecinueve euros y treinta y dos céntimos (16.419,32€)*.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

ANEXOS

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Documento III

Víctor Company Rubio
Grado en Ingeniería Biomédica
2022/2023

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

1. Ampliación de fenotipos relevantes

MIOCARDIOPATÍAS				
Fenotipo	Descripción	Sinónimos	Palabras clave	Identificadores
Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	Una miocardopatía intrínseca que provoca un engrosamiento anormal del corazón (hipertrofia) sin una causa clara. (<i>Cardiomyopathy - Types NHLBI, NIH, n.d.</i>)	Miocardopatía hipertrófica obstructiva	Hipertrófica	DOI:11984 MESH: D024741 MedGen UID:183649 ORPHA: 217569
Miocardopatía dilatada primaria	Se trata de una enfermedad típica que se desarrolla cuando los ventrículos del corazón se debilitan y agrandan. El corazón tiene que trabajar más, ya que los ventrículos debilitados no pueden bombear tan bien. (<i>Cardiomyopathy - Types NHLBI, NIH, n.d.</i>)	Miocardopatía congestiva	Dilatada / Congestiva	DOI: 12930 MESH: D002311 MedGen UID: 2880 ORPHA: 217604
Miocardopatía restrictiva	Los ventrículos se endurecen como consecuencia de este tipo poco frecuente de miocardopatía, pero las paredes del corazón no se engrosan. Esto impide que los ventrículos se relajen y que se llenen de sangre suficiente para bombearla al resto del cuerpo. (<i>Cardiomyopathy - Types NHLBI, NIH, n.d.</i>)	-	Restrictiva	DOI: 397 MESH: D002313 MedGen UID: 40111 ORPHA: 217632
No compactación del ventrículo izquierdo	“Es una miocardopatía poco frecuente caracterizada anatómicamente por trabeculaciones prominentes en ventrículo izquierdo y recesos intratrabeculares profundos que causan una disfunción sistólica y diastólica progresiva, anomalías de la conducción y, ocasionalmente, eventos tromboembólicos.” (<i>Orphanet: No Compactación Del Ventrículo Izquierdo, n.d.</i>)	Hipertrabeculación del ventrículo izquierdo; LVNC; Miocardio esponjoso	No compactación ventrículo / esponjoso / Hipertrabeculación	DOI: 0060480 OMIM: 604169 MedGen UID: 450531 ORPHA: 54260
Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho	“Es una enfermedad del músculo cardíaco consistente en una distrofia progresiva principalmente del miocardio ventricular derecho con reemplazo fibroadiposo y dilatación ventricular.” (<i>Orphanet: Miocardopatía Arritmogénica Del Ventrículo Derecho, n.d.</i>)	DVDA; Displasia ventricular derecha arritmogénica; MVDA	Arritmogénica derecha	DOI: 0050431 MESH: D019571 MedGen UID: 87618 ORPHA: 247
Miocardopatía histiocitoide	“Es un trastorno arritmogénico poco frecuente caracterizado por cardiomegalia, arritmias cardíacas graves o muerte súbita, y por la presencia de células de aspecto histiocitario en el miocardio.” (<i>Orphanet: Miocardopatía Histiocitoide, n.d.</i>)	Miocardopatía oncocítica; Miocardopatía xantomatosa infantil; Transformación miocárdica espumosa de la infancia	Histiocitoide / Oncocítica / Xantomatosa / Transformación espumosa	DOI: 0080198 MESH: C535584 OMIM: 500000 MedGen UID: 310844 ORPHA: 137675
Enfermedad de Danon	“Es una enfermedad por almacenamiento de glucógeno lisosomal caracterizada por miocardopatía grave y grados variables de debilidad muscular, frecuentemente asociada con déficit intelectual.”	Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de LAMP-2	Danon / Deficiencia LAMP-2	DOI: 0050437 MESH: D052120 OMIM: 300257 MedGen UID: 209235 ORPHA: 34587

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	<i>(Orphanet: Glycogen Storage Disease Due to LAMP 2 Deficiency, n.d.)</i>			
Enfermedad de Fabry	“Es una enfermedad lisosomal multisistémica poco frecuente de origen genético caracterizada por manifestaciones cutáneas específicas (angioqueratoma), neurológicas (dolor), renales (proteinuria, insuficiencia renal crónica), cardiovasculares (miocardiopatía, arritmia), cocleovestibulares y cerebrovasculares (ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares).” <i>(Orphanet: Enfermedad de Fabry, n.d.)</i>	FD; Angioqueratoma corporal difuso; Angioqueratoma difuso; Deficiencia de alfa-galactosidasa A; Enfermedad de Anderson-Fabry	Fabry / Angioqueratoma difuso / Deficiencia alfa-galactosidasa A	DOID: 14499 MESH: D000795 OMIM: 301500 MedGen UID: 8083 ORPHA: 324
RASopatías				
Síndrome cardio-facio-cutáneo	“Es un síndrome de múltiples anomalías congénitas, poco frecuente caracterizado por dismorfia craneofacial, cardiopatía congénita, anomalías dermatológicas (más frecuentemente hiperqueratosis y cabello escaso y rizado), manifestaciones neurológicas (hipotonía, crisis epilépticas), fallo de medro y discapacidad intelectual.” <i>(Orphanet: Síndrome Cardio Facio Cutáneo, n.d.)</i>	Síndrome CFC	Cardio-facio-cutáneo	DOID: 0060233 MESH: C535579 OMIM: PS115150 ORPHA: 1340
Síndrome de Costello	“Es un síndrome poco frecuente con discapacidad intelectual caracterizado por fallo de medro, talla baja, laxitud articular, piel suave y rasgos faciales distintivos. La afectación cardíaca y neurológica es común y existe un mayor riesgo de por vida de desarrollar ciertos tumores.” <i>(Orphanet: Síndrome de Costello, n.d.)</i>	Síndrome FCS; Síndrome facio-cutáneo-esquelético	Costello / facio-cutáneo-esquelético	DOID: 0050469 MESH: D056685 OMIM: 218040 ORPHA: 3071
Síndrome de Noonan	“Es un trastorno multisistémico poco frecuente, altamente variable, caracterizado principalmente por talla baja, rasgos faciales distintivos, cardiopatías congénitas, miocardiopatía y un mayor riesgo de desarrollar tumores en la infancia.” <i>(Orphanet: Síndrome de Noonan, n.d.)</i>	-	Noonan	DOID: 3490 MESH: D009634 OMIM: PS163950 ORPHA: 648
Síndrome de Noonan con léntigos múltiples	“Es un trastorno genético multisistémico poco frecuente caracterizado por léntigos cutáneos, miocardiopatía hipertrófica, talla baja, malformaciones torácicas y rasgos faciales dismórficos.” <i>(Orphanet: Síndrome de Noonan Con Léntigos Múltiples, n.d.)</i>	Lentiginosis cardiomiopática; Síndrome LEOPARD; Síndrome familiar de léntigos múltiples	Noonan con léntigos múltiples / LEOPARD	DOID: 14291 MESH: D044542 OMIM: PS151100 ORPHA: 500
Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto	“Es un síndrome relacionado con el síndrome de Noonan y caracterizado por anomalías faciales sugestivas del síndrome de Noonan, cabello anágeno suelto, defectos cardíacos congénitos frecuentes, rasgos cutáneos distintivos (piel de	Síndrome de Tosti; NS/LAH	Noonan con Cabello anágeno suelto / Tosti	DOID: 0080691 OMIM: 607721; 617506 ORPHA: 2701

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	pigmentación oscura, queratosis pilaris, eccema o ictiosis) y talla baja que se suele asociar con una deficiencia de hormona del crecimiento.” (<i>Orphanet: Síndrome de Trastorno Similar a Noonan Con Cabello Anágeno Suelto</i> , n.d.)			
Distrofia muscular				
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	“Es una enfermedad neuromuscular caracterizada por debilidad muscular y atrofia, con contracturas articulares de inicio precoz y miocardiopatía.” (<i>Orphanet: Distrofia Muscular de Emery Dreifuss</i> , n.d.)	-	Emery-Dreifuss	DOI: 11726 MESH: D020389 OMIM: PS310300 ORPHA: 261
Distrofinopatías				
Distrofia muscular de Becker	“Es una distrofia muscular genética poco frecuente caracterizada por atrofia muscular progresiva y debilidad debido a la degeneración del músculo esquelético, liso y cardíaco.” (<i>Orphanet: Distrofia Muscular de Becker</i> , n.d.)	Distrofinopatía de Becker	Becker	DOI: 9883 OMIM: 300376 ORPHA: 98895
Distrofia muscular de Duchenne	“Es una distrofia muscular genética poco frecuente caracterizada por debilidad y atrofia muscular rápidamente progresivas debido a la degeneración del músculo esquelético, liso y cardíaco.” (<i>Orphanet: Distrofia Muscular de Duchenne</i> , n.d.)	DMD; Distrofinopatía grave tipo Duchenne	Duchenne	DOI: 11723 MESH: D020388 OMIM: 310200 ORPHA: 98896
Forma sintomática de distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres portadoras	“Es una distrofia muscular genética poco frecuente que afecta a mujeres portadoras y que se caracteriza por grados variables de debilidad muscular debido a miopatía esquelética progresiva, asociada ocasionalmente a miocardiopatía dilatada o dilatación del ventrículo izquierdo.” (<i>Orphanet: Forma Sintomática de La Distrofia Muscular de Duchenne y Becker En Mujeres Portadoras</i> , n.d.)	-	Distrofia muscular de Duchenne y Becker en mujeres	ORPHA: 206546
Distrofia miotónica				
Distrofia miotónica de tipo 1	“Es un trastorno multisistémico de origen genético poco frecuente caracterizado por una amplia gama de manifestaciones musculares.” (<i>Orphanet: Distrofia Miotónica de Steinert</i> , n.d.)	Distrofia miotónica Steinert	Distrofia miotónica 1 / Steinert	DOI: 11722 MESH: D009223 OMIM: 160900 ORPHA: 273
Ataxia de Friedreich	“La ataxia de Friedreich (FRDA) es un trastorno neurodegenerativo hereditario que se caracteriza clásicamente por una ataxia progresiva de la marcha, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos de afectación del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos, miocardiopatía, diabetes mellitus, pérdida visual y audición defectuosa.” (<i>Orphanet: Ataxia de Friedreich</i> , n.d.)	-	Ataxia Friedreich	DOI: 12705 MESH: D005621 OMIM: 229300; 601992 ORPHA: 95

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

<p>Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 15/XV</p>	<p>“La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 15 es una enfermedad de almacenamiento de glucógeno genética extremadamente poco frecuente, Los signos clínicos incluyen debilidad muscular, arritmia cardíaca asociada con la acumulación de material de almacenamiento anómalo en el corazón, y la reducción de glucógeno en el músculo esquelético.” <i>(Orphanet: Enfermedad de Almacenamiento de Glucógeno Con Miocardiopatía Grave Por Deficiencia de Glucogenina, n.d.)</i></p>	<p>Enfermedad de almacenamiento de glucógeno con miocardiopatía grave por deficiencia de glucogenina</p>	<p>Almacenamiento glucógeno 15</p>	<p>DOID: 0050579 OMIM: 613507 ORPHA: 263297</p>
<p>Miocardiopatía hipertrófica fatal congénita por una enfermedad del almacenamiento del glucógeno</p>	<p>“Es una enfermedad poco frecuente de almacenamiento de glucógeno caracterizada por la aparición fetal o neonatal de una cardiomiopatía grave con acúmulo de glucógeno no lisosomal y un desenlace fatal en el periodo de lactancia.” <i>(Orphanet: Miocardiopatía Hipertrófica Fatal Congénita Por Una Enfermedad Del Almacenamiento Del Glucógeno, n.d.)</i></p>	<p>-</p>	<p>Hipertrófica fatal por almacenamiento glucógeno</p>	<p>DOID: 0090101 OMIM: 261740 ORPHA: 439854</p>
<p>Enfermedad de Pompe</p>	<p>“Es una enfermedad de almacenamiento lisosomal poco frecuente caracterizada por el acúmulo lisosomal de glucógeno, particularmente en el músculo esquelético, cardíaco y respiratorio, así como en el hígado y el sistema nervioso, debido a la deficiencia de maltasa ácida. El espectro clínico comprende desde un debut durante la lactancia con miocardiopatía hipertrófica grave, debilidad muscular generalizada, problemas de la alimentación y fallo de medro e insuficiencia respiratoria, a un debut tardío que se manifiesta antes o después de los doce meses de edad sin cardiomiopatía, con debilidad muscular proximal y con insuficiencia respiratoria.” <i>(Orphanet: Enfermedad de Almacenamiento de Glucógeno Por Deficiencia de Maltasa Ácida, n.d.)</i></p>	<p>Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 2</p>	<p>Almacenamiento glucógeno 2 / Pompe</p>	<p>OMIM: 232300 MESH: D009009 ORPHA: 365</p>
<p>Hemocromatosis tipo 1</p>	<p>“Es una hemocromatosis hereditaria poco frecuente caracterizada por una deficiente regulación de la absorción intestinal de hierro, que conduce a un depósito excesivo de hierro en diversos órganos y se manifiesta con una amplia gama de signos y síntomas.” <i>(Orphanet: Forma Sintomática de La Hemocromatosis Tipo 1, n.d.)</i></p>	<p>Hemocromatosis clásica</p>	<p>Hemocromatosis 1 / Clásica</p>	<p>DOID: 0111029 OMIM: 235200 OPRHA: 465508</p>
<p>Hemocromatosis tipo 2</p>	<p>“La hemocromatosis de tipo 2 (también llamada hemocromatosis juvenil) es la forma más temprana y grave de la hemocromatosis hereditaria (HH) rara (ver este término), un grupo de enfermedades de origen genético caracterizadas por la</p>	<p>Hemocromatosis juvenil; Hemocromatosis tipo 2</p>	<p>Hemocromatosis 2 / Juvenil</p>	<p>DOID: 0111034 MESH: C537247 OMIM: 602390; 613313 ORPHA: 79230</p>

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	acumulación excesiva de hierro en los tejidos.” (<i>Orphanet: Hemocromatosis Tipo 2</i> , n.d.)			
Hemocromatosis tipo 3	“La hemocromatosis tipo 3 es una enfermedad en la que se acumula demasiado hierro en el organismo. La acumulación de hierro en los órganos es tóxica y puede causar daños orgánicos.” (<i>GARD Rare Disease Information - Hemochromatosis Type 3 - National Organization for Rare Disorders</i> , n.d.)	Hemocromatosis hereditaria tipo 3	Hemocromatosis 3	DOI: 0111030 MESH: C537248 OMIM: 604250 ORPHA: 225123
Anemia falciforme	“Es una forma grave de la enfermedad de células falciformes (ECF) causada por el gen de la hemoglobina falciforme (HbS) en homocigosis y que se manifiesta de forma aguda con anemia grave, susceptibilidad a infecciones bacterianas graves y accidentes vaso oclusivos (AVO) isquémicos.” (<i>Orphanet: Anemia Falciforme</i> , n.d.)	Anemia de células falciformes	Anemia falciforme	DOI: 10923 MESH: D000755 OMIM: 603903 ORPHA: 232

Tabla A1: Fenotipos considerados relevantes para la familia de cardiomiopatías junto a sinónimos, palabras clave e identificadores.

CANALOPATÍAS (ENFERMEDADES DE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA)				
Fenotipo	Descripción	Sinónimos	Palabras clave	Identificadores
Síndrome de QT largo familiar	“Es un grupo poco frecuente de enfermedades genéticas del ritmo cardíaco caracterizado por una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) basal y por un riesgo elevado de arritmias potencialmente mortales.” (<i>Orphanet: Síndrome de QT Largo Familiar</i> , n.d.)	LQTs; Congenital long QT syndrome	QT largo	DOI: 2843 MESH: D008133 OMIM: PS192500 ORPHA: 768
Síndrome de Andersen-Tawil	“Es un trastorno poco frecuente caracterizado por parálisis muscular periódica, prolongación del intervalo QT con una variedad de arritmias ventriculares (conducentes a predisposición a la muerte cardíaca súbita) y rasgos físicos característicos: talla baja, escoliosis, orejas de implantación baja, hipertelorismo, raíz nasal ancha, micrognatia, clinodactilia, braquidactilia y sindactilia.” (<i>Orphanet: Síndrome de Andersen Tawil</i> , n.d.)	Síndrome de Andersen; Síndrome de QT largo tipo 7; LQT7	Andersen-Tawil / Andersen / QT largo 7	DOI: 0050434 MESH: D050030 OMIM: 170390 ORPHA: 37553
Síndrome de Romano-Ward	“Es una forma del síndrome de QT largo familiar (SQTL) caracterizada por episodios sincopales y anomalías electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, anomalías de la onda T y taquicardia ventricular tipo torsión de puntas (TdP)).” (<i>Orphanet: Síndrome de Romano Ward</i> , n.d.)	-	Romano - Ward	DOI: 2843 MESH: D029597 OMIM: PS192500 ORPHA: 101016
Síndrome de Timothy	“Es un trastorno poco frecuente con múltiples anomalías congénitas y afectación cardíaca con prolongación del	LQT8; Síndrome de QT largo tipo 8; Síndrome de QT largo-sindactilia	Timothy / QT largo-sindactilia	DOI: 0060173 MESH: C536962 OMIM: 61005

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	intervalo QT como característica principal, defectos cardíacos congénitos, sindactilia, dismorfia facial y trastornos del neurodesarrollo.” (<i>Orphanet: Síndrome de Timothy, n.d.</i>)			ORPHA: 65283
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	“Es una variante del síndrome de QT largo familiar, grave y poco frecuente caracterizada por una pérdida auditiva neurosensorial bilateral profunda congénita, un intervalo QT largo en el electrocardiograma y taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales.” (<i>Orphanet: Síndrome de Jervell y Lange Nielsen, n.d.</i>)	Intervalo QT largo-sordera	Jervell y Lange-Nielsen / QT largo-sordera	DOI: 2842 MESH: D029593 OMIM: 220400; 612347 ORPHA: 90647
Síndrome de QT corto familiar	“Es una enfermedad del ritmo cardíaco poco frecuente y de origen genético caracterizada por un intervalo QTc corto en el electrocardiograma de superficie (ECG) con un riesgo elevado de síncope o muerte súbita como consecuencia de una arritmia ventricular maligna.” (<i>Orphanet: Síndrome de QT Corto Familiar, n.d.</i>)	SQTS	QT corto	DOI: 0050793 OMIM: 609620; 609621; 609622; 620231 ORPHA: 51083
Síndrome de Brugada	“Es un trastorno cardíaco caracterizado por una elevación del segmento ST con aspecto abovedado en las derivaciones precordiales derechas en el electrocardiograma (ECG) y una susceptibilidad clínica a las taquiarritmias ventriculares y a la muerte súbita que se produce en ausencia de anomalías cardíacas manifiestas.” (<i>Orphanet: Síndrome de Brugada, n.d.</i>)	Fibrilación ventricular idiopática tipo Brugada	Brugada	DOI: 0050451 MESH: D053840 OMIM: PS601144 ORPHA: 130
Fibrilación ventricular idiopática tipo no Brugada	“Es una enfermedad del ritmo cardíaco, de origen genético y poco frecuente, caracterizada por fibrilación ventricular en ausencia de cualquier otra cardiopatía estructural o funcional, o de alteraciones conocidas de la repolarización.” (<i>Orphanet: Fibrilación Ventricular Idiopática Tipo No Brugada, n.d.</i>)	Fibrilación ventricular paroxística familiar tipo no Brugada	Fibrilación ventricular no Brugada	OMIM: 603829; 612956 ORPHA: 228140
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	“Es un trastorno arritmogénico grave del corazón estructuralmente normal, de origen genético y poco frecuente, caracterizado por taquicardia ventricular (TV) inducida por catecolaminas que se manifiesta como síncope y muerte súbita en personas jóvenes.” (<i>Orphanet: Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica, n.d.</i>)	CPVT; Taquicardia ventricular bidireccional inducida por catecolaminas; Taquicardia ventricular paroxística maligna; Taquicardia ventricular polimórfica inducida por catecolaminas	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	DOI: 0060674 OMIM: PS604772 ORPHA: 3286
Fibrilación auricular familiar	“La fibrilación auricular familiar es una enfermedad cardíaca poco frecuente y genéticamente heterogénea caracterizada por la activación errática de las aurículas con una respuesta ventricular irregular en varios miembros de una sola familia.” (<i>Orphanet: Fibrilación Auricular Familiar, n.d.</i>)	-	Fibrilación auricular	DOI: 0050650 OMIM: PS608583 ORPHA: 334

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Trastorno progresivo familiar de la conducción cardíaca	“Es una enfermedad genética del ritmo cardíaco que puede evolucionar a bloqueo auriculoventricular (AV) completo. La enfermedad es asintomática o se manifiesta como disnea, mareos, síncope, dolor abdominal, insuficiencia cardíaca o muerte súbita.” (<i>Orphanet: Trastorno Progresivo Familiar de La Conducción Cardíaca</i> , n.d.)	Bloqueo cardíaco progresivo familiar; Bloqueo de rama del haz de His; Enfermedad de Lenègre familiar; Enfermedad de Lev familiar; Enfermedad de Lev-Lenègre familiar; PCCD familiar	Trastorno conducción cardíaca / Lev-Lenègre	DOI: 0111073 OMIM: PS113900 ORPHA: 871
Paro sinusal	“Es una enfermedad rara del ritmo cardíaco caracterizada por la ausencia transitoria o permanente de actividad auricular eléctrica y mecánica.” (<i>Orphanet: Paro Sinusal</i> , n.d.)	Arresto sinusal; Miocardiopatía auricular con bloqueo cardíaco; Pausa sinusal	Paro sinusal / Bloqueo cardíaco	DOI: 0080662; 0080663 OMIM: 108770; 615745 ORPHA: 1344
Síndrome de taquicardia ortostática postural por deficiencia de NET	“Es un trastorno ortostático primario, genético y poco frecuente, caracterizado por mareos, palpitaciones, fatiga, visión borrosa y taquicardia tras un cambio postural de una posición supina a una posición vertical en ausencia de hipotensión.” (<i>Orphanet: Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural Por Deficiencia de NET</i> , n.d.)	Intolerancia ortostática por deficiencia de NET; POTS por deficiencia de NET; Taquicardia ortostática familiar por deficiencia del transportador de norepinefrina	Taquicardia ortostática postural por deficiencia de NET	DOI: 0111154 MESH: D054972 OMIM: 604715 ORPHA: 443236
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	“Las personas con síndrome de Wolff-Parkinson-White nacen con una conexión extra en el corazón, denominada vía accesorio, que permite que las señales eléctricas eludan el nódulo auriculoventricular y pasen de las aurículas a los ventrículos más rápido de lo normal. La vía accesorio también puede transmitir impulsos eléctricos de forma anormal de los ventrículos a las aurículas.” (<i>Wolff-Parkinson-White Pattern (Concept Id: C0043202) - MedGen - NCBI</i> , n.d.)	Síndrome de WPW	Wolff-Parkinson-White	DOI: 384 MESH: D014927 OMIM: 194200 ORPHA: 907
Miopatía miotónica proximal	“Es una distrofia miotónica poco frecuente de inicio juvenil o en la edad adulta caracterizada por miotonía leve y fluctuante, debilidad muscular y, excepcionalmente, trastornos de la conducción cardíaca.” (<i>Orphanet: Miopatía Miotónica Proximal</i> , n.d.)	Distrofia miotónica proximal; Distrofia miotónica tipo 2; Enfermedad de Ricker; Síndrome de Ricker	Miopatía miotónica proximal / Distrofia miotónica 2 / Ricker	DOI: 0050759 MESH: D020967 OMIM: 602668 ORPHA: 606

Tabla A2: Fenotipos considerados relevantes para la familia de canalopatías junto a sinónimos, palabras clave e identificadores.

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

AORTOPATÍAS / VASCULARES				
Fenotipo	Descripción	Sinónimos	Palabras clave	Identificadores
Síndrome de Marfan	“El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizada por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, músculo-esqueléticas, oftalmológicas y pulmonares.” (Orphanet: <i>Síndrome de Marfan</i> , n.d.)	MFS	Marfan	DOI: 14323 MESH: D008382 OMIM: 154700 ORPHA: 558
Síndrome de Loeys-Dietz	“Trastorno genético del tejido conjuntivo poco frecuente caracterizado por un amplio espectro de manifestaciones craneofaciales, vasculares y esqueléticas. Se han descrito cuatro subtipos genéticos que forman un continuo clínico.” (Orphanet: <i>Síndrome de Loeys Dietz</i> , n.d.)	Síndrome de aneurisma aórtico por anomalías en los receptores del TGF-beta	Loeys-Dietz / Aneurisma aórtico por anomalías TGF-beta	DOI: 00550466 MESH: D055947 OMIM: 609192; 610168 ORPHA: 60030
Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	“El aneurisma y disección aórtica torácica familiar es una enfermedad vascular genética poco frecuente, que se caracteriza por la recurrencia familiar de aneurisma aórtico torácico, disección o dilatación, que afecta a uno o más segmentos aórticos (raíz aórtica, aorta ascendente, arco o aorta descendente) en ausencia de cualquier otra enfermedad asociada.” (Orphanet: <i>Aneurisma Aórtico Torácico y Disección Aórtica Familiar</i> , n.d.)	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar no síndromico; TAAD familiar	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica	DOI: 14004 MESH: D017545 ORPHA: 91387
Síndrome de Ehlers-Danlos vascular	“Es un trastorno poco frecuente del tejido conjuntivo genético que se caracteriza típicamente por la asociación de una fragilidad orgánica inesperada (rotura arterial/intestinal/uterina grave) con características físicas variables como piel fina y translúcida, tendencia a la formación de hematomas y rasgos faciales acrogéricos.” (Orphanet: <i>Síndrome de Ehlers Danlos Vascular</i> , n.d.)	SED IV; SED arterio-equimótico; SED vascular; Síndrome de Ehlers-Danlos tipo 4; Síndrome de Sack-Barabas	Ehlers-Danlos vascular, 4 / Barabas	DOI: 14756 OMIM: 130050 ORPHA: 286
Síndrome de la cimitarra	“El síndrome de la cimitarra se caracteriza por una combinación de anomalías cardiopulmonares que incluyen un retorno venoso pulmonar anómalo parcial del pulmón derecho a la vena cava inferior, creando un cortocircuito	Síndrome de Halasz; Síndrome de la vena pulmonar epibronquial derecha; Síndrome del pulmón hipogenético; Síndrome venolobar pulmonar congénito	Cimitarra / Halasz / Vena pulmonar epibronquial derecha / Pulmón hipogenético / Venolobar pulmonar	DOI: 4297 MESH: D012587 OMIM: 106700 ORPHA: 185

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	izquierda-derecha.” (<i>Orphanet: Síndrome de La Cimitarra</i> , n.d.)			
Síndrome de tortuosidad arterial	“Es un trastorno del tejido conectivo, autosómico recesivo y poco frecuente, caracterizado por tortuosidad y elongación de las arterias de mediano y gran tamaño, así como una predisposición a la formación de aneurismas, disección arterial y estenosis de las arterias pulmonares.” (<i>Orphanet: Síndrome de Tortuosidad Arterial</i> , n.d.)	ATS	Tortuosidad arterial	DOID: 0050645 OMIM: 208050 ORPHA: 3342
Atresia de la válvula aórtica congénita	“La atresia de la válvula aórtica es una característica común del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, que consiste en diversos grados de subdesarrollo del complejo ventrículo aorta izquierdo; no obstante, también puede asociarse a una comunicación interventricular (CIV) de gran tamaño y a un ventrículo izquierdo bastante desarrollado.” (Careddu et al., 2015)	-	Atresia de la válvula aórtica congénita	DOID: 14037 ORPHA: 95448
Disección aórtica familiar	“La disección aórtica familiar es el término utilizado para describir la ruptura de la pared aórtica a nivel de la aorta media, que tiene como resultado la formación de un falso canal con el desvío de parte del flujo de la aorta.” (<i>Orphanet: Disección Aórtica Familiar</i> , n.d.)	Ectasia anuloaórtica; Necrosis quística de la media de la aorta	Disección aórtica / Ectasia anuloaórtica / Necrosis quística de la aorta	OMIM: 607086 ORPHA: 229
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	“Es un trastorno hereditario que afecta a la angiogénesis, caracterizado por telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas viscerales.” (<i>Orphanet: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria</i> , n.d.)	Enfermedad de Rendu-Osler; Enfermedad de Rendu-Osler-Weber; HHT	Telangiectasia hemorrágica / Rendu-Osler	DOID: 1270 OMIM: 187300; 600376; 601101; 615506 ORPHA: 774
Síndrome angio-osteohipertrófico	“Es un síndrome óseo vascular congénito (CVBS, por sus siglas en inglés) caracterizado por la presencia de una malformación vascular, por lo general, de tipo arteriovenoso, en una extremidad, que resulta en una hipertrofia de la extremidad afectada.” (<i>Orphanet: Síndrome Angio Osteo Hipertrófico</i> , n.d.)	Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber	Angio-osteohipertrófico / Klippel-Trénaunay-Weber	DOID: 2926 MESH: D007715 OMIM: 149000; 608354; 608355 ORPHA: 2346

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Pseudoxantoma elástico	“Es una enfermedad metabólica de origen genético y poco frecuente con afectación del tejido conectivo y de los ojos, caracterizada por mineralización ectópica progresiva y fibras elásticas fragmentadas en la piel, la retina y las paredes vasculares.” (Orphanet: <i>Pseudoxantoma Elástico</i> , n.d.)	Síndrome de Gronblad-Strandberg-Touraine	Pseudoxantoma elástico / Gronblad-Strandberg-Touraine	DOI: 2738 MESH: D011561 OMIM: 177850; 264800 ORPHA: 758
Enfermedad de Von Hippel – Lindau	“La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome familiar de predisposición al cáncer, asociado a una variedad de tumores benignos y malignos, principalmente tumores de retina y de cerebelo, y al hemangioblastoma espinal, carcinoma de células renales (CCR) y feocromocitoma.” (Orphanet: <i>Enfermedad de Von Hippel Lindau</i> , n.d.)	Angiomatosis cerebeloretiniana familiar; Angiomatosis cerebeloretiniana familiar; Enfermedad de Lindau; Síndrome de Von Hippel-Lindau; VHL	Von Hippel-Lindau / Angiomatosis	DOI: 14175 MESH: D006623 OMIM: 193300 ORPHA: 892
Eritrocitosis de Chuvash	“La eritrocitosis de Chuvash, es un trastorno de policitemia secundaria congénita, genético y poco frecuente, caracterizado por un aumento de los niveles séricos de hemoglobina, hematocrito y eritropoyetina y un valor normal de afinidad por el oxígeno, que generalmente se manifiesta con cefalea, mareo, disnea y/o plétora.” (Orphanet: <i>Eritrocitosis de Chuvash</i> , n.d.)	Policitemia asociada al síndrome de Von Hippel-Lindau; Policitemia de Chuvash	Chuvash / Policitemia asociada a Von Hippel-Lindau	DOI: 0060474 OMIM: 263400 ORPHA: 238557

Tabla A3: Fenotipos considerados relevantes para la familia de aortopatías y enfermedades cardiovasculares junto a sinónimos, palabras clave e identificadores.

DEFECTO SEPTAL CARDÍACO				
Fenotipo	Descripción	Sinónimos	Palabras clave	Identificadores
Comunicación interauricular (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)	“Anomalía congénita del tabique interauricular que permite el flujo sanguíneo entre las aurículas izquierda y derecha a través del tabique interauricular.” (<i>Atrial Septal Defect (Concept Id: C0018817) - MedGen - NCBI</i> , n.d.)	CIA; Defecto setpal atrial	Comunicación interauricular / Defecto septal atrial	DOI: 1882 MESH: D006344 OMIM: PS108800 ORPHA: 1478
Síndrome de Lutembacher	“Enfermedad caracterizada por la combinación de una comunicación interauricular <i>ostium secundum</i> y una estenosis adquirida de la válvula mitral.” (<i>Lutembacher Syndrome (Concept Id: C0024164) - MedGen - NCBI</i> , n.d.)	-	Lutembacher	DOI: 1998 MESH: D008185

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Foramen oval permeable	“El foramen oval no se sella después del nacimiento, dejando un conducto potencial entre las aurículas cardíacas izquierda y derecha.” (<i>Patent Foramen Ovale (Concept Id: C0016522) - MedGen - NCBI, n.d.</i>)	-	Foramen oval permeable	DOI: 13620 MESH: D054092
Defecto de la comunicación auriculoventricular	“Una comunicación interauricular (CIA) es un defecto cardíaco en el que existen orificios entre las cavidades del lado derecho e izquierdo del corazón, y las válvulas que controlan el flujo de sangre entre estas cavidades pueden no estar formadas correctamente.” (<i>Congenital Heart Defects - Facts about Atrioventricular Septal Defect CDC, n.d.</i>)	AVSD; Defecto del canal auriculoventricular	Defecto auriculoventricular	DOI: 0050651 MESH: D004694 OMIM: 600309; 606215; 606217; 614430; 614474; 615779 ORPHA: 98722
Malformaciones cardíacas conotruncales	“Grupo de anomalías cardíacas congénitas del tracto de salida que incluyen defectos tales como la tetralogía de Fallot, la atresia pulmonar con comunicación interventricular, la doble salida del ventrículo derecho (DORV), la doble salida del ventrículo izquierdo, el truncus arterioso y la transposición de grandes vasos (TGV), entre otros.” (<i>Orphanet: Malformaciones Cardíacas Conotruncales, n.d.</i>)	-	Malformaciones conotruncales	OMIM: 217095 ORPHA: 2445
Tetralogía de Fallot	“Es una malformación cardíaca congénita que consiste en la presencia de una comunicación interventricular, una obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, un acabalgamiento del septo ventricular por la raíz aórtica y una hipertrofia del ventrículo derecho.” (<i>Orphanet: Tetralogía de Fallot, n.d.</i>)	-	Fallot	DOI: 6419 MESH: D013771 OMIM: 187500 ORPHA: 3303
Atresia pulmonar con comunicación interventricular	“Es una cardiopatía congénita cianótica poco frecuente caracterizada por un insuficiente desarrollo del tracto de salida del ventrículo derecho y atresia de la válvula pulmonar, la comunicación interventricular (VSD) y el desarrollo de vasos colaterales pulmonares.” (<i>Orphanet: Atresia Pulmonar Con Comunicación Interventricular, n.d.</i>)	-	Atresia pulmonar con comunicación interventricular	OMIM: 178370 ORPHA: 1207
Doble salida ventricular derecha	“Anomalía conotruncal poco frecuente en la cual, tanto la aorta como la arteria pulmonar se originan, ya sea en su totalidad o predominantemente, en el ventrículo morfológicamente	Síndrome de Taussig-Bing; DSVD	Doble salida ventricular derecha / Taussig-Bing	DOI: 6406 MESH: D004310 OMIM: 217095 ORPHA: 3426

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	derecho.” (<i>Orphanet: Doble Salida Ventricular Derecha</i> , n.d.)			
Doble salida ventricular izquierda	“Malformación cardíaca extremadamente rara en la cual tanto la aorta como la arteria pulmonar surgen, ya sea en su totalidad o predominantemente, desde el ventrículo morfológicamente izquierdo.” (<i>Orphanet: Doble Salida Ventricular Izquierda</i> , n.d.)	DOLV	Doble salida ventricular izquierda	ORPHA: 3427
Tronco arterioso	“El tronco arterial (TA) común es una anomalía congénita cardiovascular rara caracterizada por un tronco arterial único que sale del corazón a través de una única válvula semilunar (es decir, la válvula truncal).” (<i>Orphanet: Tronco Arterioso</i> , n.d.)	TAC; Tronco arterial común; Tronco aórtico-pulmonar común; Truncus arteriosus	Tronco arterioso / Truncus arteriosus	OMIM: 217095 ORPHA: 3384
Transposición congénitamente corregida de las grandes arterias	“Rara malformación cardíaca caracterizada por la combinación de conexiones atrioventricular y ventriculoarterial discordantes, generalmente asociada a otras malformaciones cardiovasculares.” (<i>Orphanet: Transposición Congénitamente Corregida de Las Grandes Arterias</i> , n.d.)	Discordancia de la conexión auriculoventricular y ventriculoarterial; Discordancia ventriculoarterial y auriculoventricular; Doble discordancia; Inversión ventricular; L-transposición de las grandes arterias; Levo-transposición de las grandes arterias; Transposición congénitamente corregida de los grandes vasos	Doble discordancia auriculoventricular y ventriculoarterial / Transposición corregida	MESH: C535426 ORPHA: 216694
Transposición no corregida congénitamente de las grandes arterias	“Malformación congénita cardíaca caracterizada por concordancia atrioventricular y discordancia ventriculoarterial (VA).” (<i>Orphanet: Transposición No Corregida Congénitamente de Las Grandes Arterias</i> , n.d.)	Discordancia ventriculoarterial aislada; Discordancia ventriculoarterial con concordancia auriculoventricular; Transposición no corregida congénitamente de los grandes vasos	Discordancia ventriculoarterial / Transposición no corregida	DOI: 0060770 OMIM: 608808 ORPHA: 860
Síndrome familiar del seno enfermo	“Enfermedad poco frecuente del ritmo cardíaco, que se da normalmente en ancianos, caracterizada por los signos electrocardiográficos de bradicardia sinusal, fibrilación auricular, taquicardia auricular, pausa sinusal o bloqueo sinoauricular; se manifiesta con síntomas como síncope, vértigos, palpitaciones, fatiga o incluso insuficiencia cardíaca.” (<i>Orphanet: Síndrome Familiar Del Seno Enfermo</i> , n.d.)	Disfunción familiar del nodo sinusal familiar	Seno enfermo	MESH: D012804 OMIM: 163800; 182190; 608567; 614090; 619464 ORPHA: 166282

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	“Malformación cardíaca no sindrómica, congénita y poco frecuente, caracterizada por un desarrollo insuficiente de las estructuras cardíacas del lado izquierdo (incluyendo el ventrículo izquierdo, la aorta ascendente, el arco aórtico y la válvula mitral y/o aórtica) de manera que el corazón izquierdo es incapaz de generar un gasto cardíaco sistémico adecuado.” (<i>Orphanet: Síndrome Del Corazón Izquierdo Hipoplásico</i> , n.d.)	-	Corazón Izquierdo hipoplásico	MESH: D018636 OMIM: 241550; 614435 ORPHA: 2248
--	---	---	-------------------------------	---

Tabla A4: Fenotipos considerados relevantes para la familia de defecto septal cardíaco junto a sinónimos, palabras clave e identificadores.

ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA				
Fenotipo	Descripción	Sinónimos	Palabras clave	Identificadores
Prolapso valvular mitral familiar	“Malformación mitral congénita familiar poco frecuente caracterizada por el desplazamiento sistólico de una o ambas valvas mitrales >2 mm del plano anular hacia la aurícula izquierda. Los hallazgos histológicos típicos incluyen degeneración mixomatosa y degradación del colágeno y de la elastina.” (<i>Orphanet: Prolapso Valvular Mitral Familiar</i> , n.d.)	Síndrome de Barlow	Prolapso valvular mitral / Barlow	DOI: 988 MESH: D008945 OMIM: 157700; 607829; 610840 ORPHA: 741
Válvula aórtica bicúspide familiar	“La válvula aórtica bicúspide familiar es una malformación aórtica genética poco frecuente, definida por la presencia de una válvula aórtica anómala de dos valvas en al menos 2 familiares de primer grado.” (<i>Orphanet: Válvula Aórtica Bicúspide Familiar</i> , n.d.)	-	Válvula aórtica bicúspide	DOI: 0080332 MESH: D000082882 OMIM: PS109730 ORPHA: 402075
Estenosis valvular pulmonar congénita	“Es una malformación cardíaca congénita poco frecuente caracterizada por una obstrucción del flujo a través de la válvula pulmonar con una presentación clínica que puede variar desde estenosis crítica de inicio en el período neonatal a estenosis asintomática leve.” (<i>Orphanet: Estenosis Valvular Pulmonar Congénita</i> , n.d.)	Estenosis congénita de válvula pulmonar	Estenosis valvular pulmonar	DOI: 6420 MESH: D011666 OMIM: 265500 ORPHA: 3189
Atresia tricuspídea	“Malformación cardíaca congénita poco frecuente caracterizada por la ausencia de anillo valvular tricúspide (ausencia de conexión/unión auriculoventricular derecha) o por una válvula tricúspide imperforada que deriva en una grave hipoplasia del ventrículo derecho (corazón	-	Atresia tricuspídea	DOI: 0080169 MESH: D018785 OMIM: 605067 ORPHA: 1209

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

	funcionalmente univentricular).” (<i>Orphanet: Atresia Tricuspidéa</i> , n.d.)			
Estenosis tricuspídea congénita	“Es una malformación tricuspídea congénita poco frecuente caracterizada por un estrechamiento del orificio de la válvula tricúspide debido a anomalías valvulares congénitas.” (<i>Orphanet: Estenosis Tricuspidéa Congénita</i> , n.d.)	-	Estenosis tricuspídea	DOI: 4078 MESH: D014264 ORPHA: 95459
Síndrome de Ehlers-Danlos ligado al cromosoma X	“Es una enfermedad sistémica poco frecuente caracterizada por un fenotipo grave en todos los varones afectados, que combina las anomalías del tejido conectivo típicas del síndrome de Ehlers-Danlos y, posteriormente, una insuficiencia cardíaca congestiva letal derivada de la enfermedad polivalvular.” (<i>Orphanet: Síndrome de Ehlers Danlos Ligado al Cromosoma X</i> , n.d.)	SED V; SED ligado al cromosoma X; Síndrome de Ehlers-Danlos tipo 5	Ehlers-Danlos X	DOI: 0111765 MESH: C536197 OMIM: 314400 ORPHA: 75497
Estenosis supra valvular aórtica	“Es una malformación aórtica poco frecuente caracterizada por el estrechamiento de la luz de la aorta (próximo a su origen), pudiendo estar asociado o no a estenosis de otras arterias (ramas de la arteria pulmonar, arterias coronarias).” (<i>Orphanet: Estenosis Supra valvular Aórtica</i> , n.d.)	SVAS	Estenosis supra valvular	DOI: 1929 MESH: D021921 OMIM: 185500 ORPHA: 3193
Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide	“Es una anomalía cardíaca congénita poco frecuente caracterizada por un desplazamiento inferior (apical) del anillo funcional valvular tricúspide.” (<i>Orphanet: Malformación de Ebstein de La Válvula Tricúspide</i> , n.d.)	Anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide	Ebstein	DOI: 14289 MESH: D004437 OMIM: 224700 ORPHA: 1880
Síndrome de Holt-Oram	“Es un síndrome genético con defectos de reducción de las extremidades caracterizado por anomalías esqueléticas de las extremidades superiores y defectos cardíacos congénitos de gravedad variable.” (<i>Orphanet: Síndrome de Holt Oram</i> , n.d.)	Displasia atriódigital tipo 1; Síndrome mano-corazón tipo 1	Holt-Oram / Mano-corazón / Atriódigital	DOI: 0060468 MESH: C535326 OMIM: 142900 ORPHA: 392
Síndrome de Char	“Es un síndrome dismórfico/ de anomalías congénitas múltiples poco frecuente caracterizado por la tríada de ductus arterioso persistente (DAP), dismorfia facial (ojos separados, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, leve ptosis, zona mediofacial aplanada, puente nasal plano y nariz con punta levantada, filtrum corto con boca triangular y labios gruesos evertidos) y anomalías en las manos (aplasia o hipoplasia de las falanges medias del quinto dedo).” (<i>Orphanet: Síndrome de Char</i> , n.d.)	Conducto arterioso permeable con dismorfia facial y anomalías del meñique	Char / Conducto arterioso permeable	DOI: 0060563 MESH: C566815 OMIM: 169100 ORPHA: 46627

Tabla A5: Fenotipos considerados relevantes para la familia de enfermedades valvulares cardíacas junto a sinónimos, palabras clave e identificadores.

2. Listado de genes secuenciados en cardiología

Genes secuenciados en cardiología							
ADSL	CACNA1 C	DSC2	GATA5	LAMA2	NDUFAF 6	OPA3	SLC25A4
AFG3L2	CACNA1 D	DSG2	GATM	LAMA4	NDUFS1	NDUFA2	SLC35D1
AGL	CACNB2	DSP	GBA	LAMP2	NDUFS2	NDUFAF2	SCN10A
AGPAT2	CALM1	DTNA	GBE1	LDB3	NDUFS3	NDUFAF5	SCN1B
AIFM1	CALM2	FAH	GNE	LETM1	NDUFS4	PRKAG2	SCN3B
AKAP9	CALR	ECHS1	GNPTAB	LMNA	NDUFS7	PRKCSH	SCN4B
AKT1	CALR3	ELAC2	GPD1L	JPH2	NDUFS8	PSEN1	SCN5A
A2ML1	CASQ2	EMD	HRAS	JUP	NDUFV1	PSEN2	SCO1
AARS	CASZ1	ETFA	GRHPR	KCNA5	NDUFV2	PTPN11	SCO2
ABAT	CAV3	ETFB	GSK3B	KCND3	NEBL	PTRF	SDHA
ABCC6	CBL	ETFDH	GUSB	KCNE1	NEXN	PUS1	SDHAF1
ABCC9	CDH2	EYA4	GYG1	KCNE2	NF1	PLN	SDHAF2
ACADM	COQ2	DNAJB6	HADH	KCNE3	NKX2-5	PMM2	SDHB
ACADS	COQ5	DNAJC19	HADHA	KCNH2	NOS1AP	PNPT1	SDHC
ACADS B	COQ6	DNM1L	HADHB	KCNJ2	NPC1	POLG	SDHD
ACADV L	COX10	DPAGT1	HCN4	KCNJ5	NPC2	SACS	SEC23B
ACAT1	COX14	DPYD	HEXA	KCNJ8	NRAS	SAMHD1	SOS1
ACO2	COX15	GDAP1	HFE	MTFMT	NUBPL	RAF1	SOS2
ACTA1	COX6B1	GFER	HIBCH	MAN1B 1	MYBPC3	RBM20	SPG7
ACTC1	CEP89	GFPT1	HLCS	MAP2K 1	MYH6	RIT1	SRD5A3
ACTN2	CHRM2	GJA5	HMGCL	MAP2K 2	MYH7	RRM2B	TRMU
ANK2	CNBP	FARS2	HMGCS2	MEF2C	MYL2	RYR1	COX7B
ANKRD 1	COG4	FASTKD 2	GLA	MFF	MYL3	RYR2	KLF10
ANO5	COG5	FBXL4	GLB1	MFN2	PKD2	SEMA3A	ST3GAL3
APOA1	COG6	FH	HSD17B1 0	MGAT2	PKP2	SERAC1	WRN
ATAD3A	COL7A1	FHL1	HSPD1	MGME1	OXCT1	SLC6A8	XK
ATP5A1	DLAT	FHL2	HTRA2	MIB1	PANK2	SGCA	YARS
ATP6AP 2	DLD	FHOD3	HTT	MPC1	PC	SGCB	AARS2
AUH	DMD	FKRP	IARS2	MPDU1	PCK1	SGCD	APTX
BAG3	DMPK	FKTN	IDH2	MPV17	PDHA1	SGCG	DARS2
ALG6	CPT1A	FLNC	IDH3B	MRPS22	PDHB	SHOC2	DGUOK
ALMS1	CPT2	FOXRED 1	IDS	MYLK2	PDHX	SLC19A3	ETHE1
BCS1L	CRYAB	FXN	IDUA	MYO6	PDSS2	SLC22A5	GATAD1

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

BRAF	CSRP3	G6PC	ILK	MYOM1	PGM1	SLC25A1 0	KCNE5
BSCL2	CYCS	GAA	KCNQ1	MYOT	PHKA1	SLC25A1 2	MARS2
BTD	D2HGDH	GAMT	LZTR1	MYPN	PHYH	SLC25A2 4	STAT2
C10orf2	DES	GARS	KRAS	NARS2	PPOX	SLC25A3	STT3A
C12orf65	DHDDS	GATA4	L2HGDH	OPA1	PRDM16	SLC25A3 8	SUCLA2
NDUFA6	ATPAF2	TMEM43	B4GALT1	GYS1	MRPS16	LARS2	SUCLG1
NDUFA8	COA5	TMEM70	COX4I2	GYS2	PCK2	ATP6V0A 2	MLYCD
NDUFB1	DNA2	TMPO	SLC35A3	HOGA1	PDP1	TIMM8A	NADK2
NDUFB6	SLC25A1	RARS2	CLPB	CALM3	PDSS1	UQCRC2	PDK3
NDUFC2	KARS	RMND1	TPM1	PMPCA	RFT1	UQCRH	SLC25A1 9
NDUFV3	DPM2	SLC35A2	SARS2	TSFM	RPIA	VCL	MURC
SURF1	EARS2	TPK1	SLC35A1	TTN	SFXN4	SMPD1	NDUFA1 3
SYNE1	ISCU	UQCRB	YARS2	TTR	SLC25A3 2	SNTA1	NDUFA4
SYNE2	LRPPRC	UQCRQ	ALG12	LIAS	SLC35C1	LONP1	TUFM
NDUFB9	MRPL3	AGXT	ALG13	LYRM4	TARS2	HARS2	TUSC3
TACO1	NDUFA1	BOLA3	ALG2	MOGS	TMEM16 5	UPB1	TXN2
TAZ	NDUFA10	DOLK	TRPM4	MPI	VARA2	DDOST	TXNRD2
TNNI3K	NDUFA11	HCCS	ALG3	MRPL44	COX4I1	DPM3	TYMP
TBX20	NDUFA12	CARS2	ALG9	NAA10	COX7A1	DPYS	PGM3
TBX5	NDUFA7	TNNC1	COG1	SLC19A 2	COX7A2	GFM1	TRNT1
TCAP	NDUFA9	TNNI3	COG7	COQ9	NDUFB3	GTPBP3	ATP5E
XPNPEP 3	NDUFAB 1	TNNT2	COG8	CYC1	NDUFS6	ACAD9	NFU1
ALG11	NDUFAF1	TGFB3	PDLIM3	COQ4	DPM1	AGK	ALG8
CA5A	NDUFAF3	NGLY1	POLG2	MTO1	NDUFAF 4	MYOZ2	TK2

Tabla A6: Listado de genes secuenciados en el área de cardiología.

3. Listado de relación de variaciones LoF/GoF en genes con fenotipos

Gen	Efecto Funcional	Fenotipo	Referencias
LMNA	LoF	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	(Nicora et al., 2018)
KCNH2	LoF	Síndrome de QT largo	(Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
KCNH2	LoF	Síndrome de Romano-Ward	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
KCNH2	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCNH2	GoF	Síndrome de QT corto	(Friedrich et al., 2014; <i>Orphanet: Genes</i> , n.d.; Wilde et al., 2022)
KCNH2	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Friedrich et al., 2014; Wilde et al., 2022)
ANK2	LoF	Síndrome de QT largo 4	(Nicora et al., 2018)
SCN5A	LoF	Síndrome de Brugada	(Heyne et al., n.d.; Juang & Horie, 2016; Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
SCN5A	LoF	Bloqueo cardíaco progresivo familiar	(Friedrich et al., 2014)
SCN5A	LoF	Fibrilación ventricular idiopática tipo no Brugada	(Friedrich et al., 2014)
SCN5A	LoF	Paro sinusal	(Wilde et al., 2022)
SCN5A	LoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
SCN5A	GoF	Fibrilación auricular familiar	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.; Wilde et al., 2022)
SCN5A	GoF	Síndrome de QT largo	(Heyne et al., n.d.; Wilde et al., 2022)
SCN5A	GoF	Síndrome de Romano-Ward	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
SCN1B	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
SCN1B	LoF	Bloqueo cardíaco progresivo familiar	(Friedrich et al., 2014)
SCN2B	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
SCN3B	LoF	Síndrome de Brugada	(Friedrich et al., 2014; Juang & Horie, 2016)
SCN10A	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
RANGRF	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
GPD1-L	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
SLMAP	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
CACNB2b	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
CACNA2D1	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

ABCC9	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCND3	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCND3	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Olesen et al., 2013)
KCNE3	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCNE3	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Olesen et al., 2013)
KCNJ8	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
<i>HEY2</i>	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
HCN4	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
HCN4	LoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
HCN4	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo	(Wilde et al., 2022)
KCNE5	GoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCNA5	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Olesen et al., 2013)
KCNA5	LoF	Fibrilación auricular familiar	(<i>Orphanet: Genes, n.d.</i>)
LDB3	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo	(Gotway et al., 2023)
CAV3	LoF	Miocardiopatía hipertrófica familiar primaria	(Nicora et al., 2018)
RYR2	GoF	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT)	(Fowler & Zissimopoulos, 2022; Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
RYR2	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
RYR2	LoF	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	(Fowler & Zissimopoulos, 2022)
RYR2	LoF	Síndrome de QT largo	(Fowler & Zissimopoulos, 2022)
RYR2	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo	(Fowler & Zissimopoulos, 2022)
RYR2	LoF	Torsade de pointes	(Fowler & Zissimopoulos, 2022)
CACNA1C	GoF	Síndrome de Timothy	(Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
CACNA1C	GoF	Síndrome de QT largo	(Heyne et al., n.d.; Wilde et al., 2022)
CACNA1C	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
TRPM4	GoF	Bloqueo cardíaco progresivo familiar	(Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022; Friedrich et al., 2014)
TRPM4	LoF	Síndrome de Brugada	(Juang & Horie, 2016)
KCNJ2	LoF	Síndrome de Andersen-Tawil	(Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
KCNJ2	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Friedrich et al., 2014; Olesen et al., 2013; <i>Orphanet: Genes, n.d.</i>)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

KCNJ2	GoF	Síndrome de QT corto	(Friedrich et al., 2014; <i>Orphanet: Genes</i> , n.d.; Wilde et al., 2022)
KCNQ1	GoF	Síndrome de QT corto	(Friedrich et al., 2014; Nicora et al., 2018; Wilde et al., 2022)
KCNQ1	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Friedrich et al., 2014; Olesen et al., 2013; Wilde et al., 2022)
KCNQ1	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
KCNQ1	LoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
KCNQ1	LoF	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	(Wilde et al., 2022)
TBX20	LoF y GoF	CIA tipo ostium secundum	(Posch et al., 2010)
TBX20	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(C. M. Zhao et al., 2016)
TBX20	LoF	Tetralogía de Fallot	(Huang et al., 2017)
TBX20	LoF	Truncus arteriosus	(Huang et al., 2017)
TBX5	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Zhang et al., 2015)
TBX5	GoF	Síndrome de Holt-Oram	(Dreßen et al., 2016)
KCNE1	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Olesen et al., 2013)
KCNE1	LoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
KCNE1	LoF	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	(Wilde et al., 2022)
KCNE2	GoF	Fibrilación auricular familiar	(Y. Yang et al., 2004)
KCNE2	LoF	Síndrome de QT largo	(Roberts et al., 2017; Wilde et al., 2022)
TTN	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Vad et al., 2020)
DMD	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Vad et al., 2020)
PDLIM3	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Vad et al., 2020)
FKTN	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Vad et al., 2020)
MYBPC3	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Konno et al., 2010)
MYH7	GoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Aguib et al., 2021)
<i>TGFBR2</i>	LoF	Síndrome de Marfan	(Mizuguchi et al., 2004)
CALM1	GoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
CALM2	GoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
CALM3	GoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
<i>TRDN</i>	GoF	Síndrome de QT largo	(Wilde et al., 2022)
<i>SLC4A3</i>	GoF y LoF	Síndrome de QT corto	(Wilde et al., 2022)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

GJA5	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Wilde et al., 2022)
GJA5	LoF	Paro sinusal	(Wilde et al., 2022)
<i>GJC1</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Wilde et al., 2022)
<i>GNB2</i>	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
KCNJ5	GoF	Síndrome familiar del seno enfermo	(Wilde et al., 2022)
KCNJ5	LoF	Síndrome de Romano-Ward	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
TNNI3	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
TPM1	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
ACTC1	GoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
MYL2	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
MYL3	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
ACTN2	LoF	No compactación del ventrículo izquierdo	(Wilde et al., 2022)
ACTN2	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Wilde et al., 2022)
ACTN2	LoF	Síndrome de Brugada	(Wilde et al., 2022)
PLN	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
PLN	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Wilde et al., 2022)
PLN	LoF	Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho	(Wilde et al., 2022)
GLA	LoF	Enfermedad de Fabry	(Wilde et al., 2022)
LAMP2	LoF	Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de LAMP-2	(Wilde et al., 2022)
<i>ALPK3</i>	LoF	Miocardopatía hipertrófica familiar primaria	(Wilde et al., 2022)
<i>ALPK3</i>	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Wilde et al., 2022)
FXN	LoF	Ataxia de Friedreich	(Wilde et al., 2022)
GAA	LoF	Enfermedad de Pompe	(Wilde et al., 2022)
AKAP9	LoF	Síndrome de QT largo	(Huynh et al., 2022)
PKP2	LoF	Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho	(Kirchner et al., 2012)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

NKX2-5	LoF	Familial aortic bicuspid valve	(Qu et al., 2014)
NKX2-5	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Huang et al., 2013)
GATA4	LoF	Tetralogía de Fallot	(Y. Q. Yang et al., 2013)
GATA4	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(R. G. Li et al., 2013)
GATA5	LoF	Tetralogía de Fallot	(Huang et al., 2014)
GATA5	LoF	Válvula aórtica bicúspide familiar	(Shi et al., 2014)
<i>GATA6</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar	(J. Li et al., 2012)
<i>GATA6</i>	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Xu et al., 2014)
<i>ROBO1</i>	LoF	Tetralogía de Fallot	(Kruszka et al., 2017)
<i>ROBO1</i>	LoF	Defecto de la comunicación auriculoventricular	(Kruszka et al., 2017)
<i>NUP37</i>	LoF	Fibrilación auricular familiar	(Haskell et al., 2017)
<i>NUP43</i>	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	(Haskell et al., 2017)
<i>NUP188</i>	LoF	Prolapso valvular mitral familiar	(Haskell et al., 2017)
SYNE1	LoF	Miocardopatía dilatada primaria	(Haskell et al., 2017)
ABCC6	LoF	Pseudoxantoma elástico	(Köblös et al., 2010)
DMPK9	GoF	Distrofia miotónica tipo 1	(Hahn & Salajegheh, 2016)
SHOC2	GoF	Síndrome de trastorno similar a Noonan con cabello anágeno suelto	(<i>NOONAN SYNDROME-LIKE DISORDER WITH LOOSE ANAGEN HAIR</i> , n.d.)
PTPN11	GoF	Síndrome de Noonan	(Uhlén et al., 2006)
HRAS	GoF	Síndrome de Costello	(Wright & Kerr, 2014)
MAP2K1	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
MAP2K2	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
BRAF	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
KRAS	GoF	Síndrome cardio-facio-cutáneo	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
ELN	LoF	Supravalvular aortic stenosis	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
MFAP5	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)
LOX	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	(<i>Orphanet: Genes</i> , n.d.)

Diseño y desarrollo de un algoritmo de clasificación de variaciones genómicas asociadas a las cardiopatías familiares.

TGFB3	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	<i>(Orphanet: Genes, n.d.)</i>
SMAD2	LoF	Aneurisma aórtico torácico y disección aórtica familiar	<i>(Orphanet: Genes, n.d.)</i>

Tabla A7: Listado de relación entre variaciones LoF/GoF con fenotipos junto a las referencias. Aparecen en cursiva los genes no secuenciados en cardiología.