



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**EVALUACIÓN MEDIANTE EXOME SEQUENCING DE VARIACIONES  
EN LA REGIÓN GLC1B Y CROMOSOMA 2 EN UNA FAMILIA  
PERUANA CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

**TESIS PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADA POR  
ALEJANDRO FRANCISCO ZEVALLOS MORALES**

**ASESOR**

**Dra. MARÍA LUISA GUEVARA-FUJITA**

**LIMA, PERÚ  
2020**



**Reconocimiento - Compartir igual  
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**EVALUACIÓN MEDIANTE EXOME SEQUENCING DE VARIACIONES  
EN LA REGIÓN GLC1B Y CROMOSOMA 2 EN UNA FAMILIA  
PERUANA CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO**

**TESIS PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADA POR**

**ALEJANDRO FRANCISCO ZEVALLOS MORALES**

**ASESOR**

**Dra. MARÍA LUISA GUEVARA-FUJITA**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

## **JURADO**

**Presidente:** Dr. Gustavo Aviles Calderón

**Miembro:** Dr. Sixto Sanchez Calderón

**Miembro:** Mg. Oscar Acosta Conchucos

## **AGRADECIMIENTOS**

A María Luisa Guevara, doctora en Ciencias, por haberme dado la oportunidad de continuar su trabajo en glaucoma y aprender de ella.

A Oscar Acosta, maestro en Bioquímica, por revisar y dar comentarios respecto a este trabajo.

A Sixto Sanchez, doctor en Salud Pública, por revisar y dar comentarios respecto a este trabajo.

A Rodolfo Pérez Grossmann, doctor en Medicina, por haber realizado las evaluaciones clínicas a los pacientes y por la revisión de este trabajo.

A Ricardo Fujita, doctor en Ciencias, quien me permitió aprender y trabajar en el Centro de Investigación en Genética de Biología Molecular de la Universidad de San Martín de Porres.

A la Universidad de San Martín de Porres por proporcionar las instalaciones para desarrollar este proyecto.

A mi familia y amigos por su apoyo incondicional en el desarrollo de este trabajo.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Agradecimientos</b>	iii
<b>Índice</b>	iv
<b>Resumen</b>	v
<b>Abstract</b>	vi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. METODOLOGÍA</b>	4
<b>III. RESULTADOS</b>	9
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	12
<b>CONCLUSIONES</b>	15
<b>RECOMENDACIONES</b>	16
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	17
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

**Objetivos:** Identificar las variantes de la región GLC1B y cromosoma 2 relacionadas a glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en una familia peruana determinada como cosegregante con la región GLC1B.

**Métodos:** Se realizó la técnica de *exome sequencing* (ES) a 4 miembros de una familia afectada por GPAA que cosegregaba con la región GLC1B; 3 miembros (I-2, II-4 y III-3) afectados con GPAA y 1 miembro sano de la familia (II-7). Esta familia está compuesta por 31 miembros de una provincia peruana (Chincha) de los cuales 9 están afectados por GPAA. Se realizó el análisis bioinformático y posteriormente la secuenciación Sanger, para la búsqueda y confirmación de variantes candidatas para GPAA en esta familia.

**Resultados:** No se encontraron variantes relacionadas a GPAA en la región GLC1B en esta familia peruana. Sin embargo, se identificó una nueva variante c.2230T>A (p. Tyr744Asn) en el gen *FASTKD1* perteneciente a una región contigua, en el mismo cromosoma 2. Esta variante fue confirmada por secuenciación Sanger, en todos los miembros afectados de la familia. El análisis *in silico* de conservación de aminoácidos mediante *Polyphen-2* determinó la variante como probablemente dañina (0.987). No se encontró la mutación en otras muestras peruanas (100 individuos sanos y 100 afectados por GPAA) además de no reportarse en bases de datos internacionales.

**Conclusión:** La evaluación mediante ES de una familia peruana afectada por GPAA cosegregante con la región GLC1B del cromosoma 2, identificó una nueva variante c.2230T>A (p.Tyr744Asn) –probablemente dañina- en el gen *FASTKD1*, contigua a la referida región, y con posible asociación o causal de GPAA.

**Palabras clave:** Glaucoma primario de ángulo abierto, región GLC1B, cromosoma 2 secuenciación del exoma completo (ES), secuenciación Sanger, *FASTKD1*.

## ABSTRACT

**Objectives:** To identify variants of the GLC1B region and chromosome 2 related to primary open angle glaucoma (POAG) in a peruvian family determined to have linkage to the GLC1B region.

**Methods:** Exome sequencing (ES) was performed on 4 members of a family affected by POAG with linkage to the GLC1B region; 3 members (I-2, II-4 and III-3) affected with POAG and 1 healthy family member (II-7). This family is composed of 31 members from a peruvian province (Chincha) of which 9 are affected by POAG. Bioinformatics analysis was performed, followed by Sanger sequencing for the search and confirmation of candidate variants related to POAG in this family.

**Results:** No POAG related variants were found in the GLC1B region in this Peruvian family. However, a new variant c.2230T> A (p. Tyr744Asn) was identified in the FASTKD1 gene belonging to a contiguous region, on the same chromosome 2. This variant was confirmed by Sanger sequencing, in all affected members of the family. In silico analysis of amino acid conservation by Polyphen-2 determined the variant as probably harmful (0.987). The mutation was not found in other Peruvian samples (100 healthy individuals and 100 affected by POAG) in addition to not being reported in international databases.

**Conclusion:** The ES evaluation of a Peruvian family affected by POAG with linkage to the GLC1B region of chromosome 2, identified a new variant c.2230T> A (p.Tyr744Asn) -probably harmful- in the FASTKD1 gene, contiguous to the referred region , and with possible association or cause of POAG.

**Keywords:** Primary open angle glaucoma, GLC1B region, chromosome 2, exome sequencing (ES), Sanger sequencing, FASTKD1.



## I. INTRODUCCIÓN

El glaucoma agrupa enfermedades oculares caracterizadas por una neuropatía óptica crónica progresiva (1). Inicialmente no causa síntomas; sin embargo, luego de un daño significativo, se presenta como visión de túnel y eventualmente produce ceguera irreversible. El mecanismo exacto, por el cual se produce la pérdida de visión no ha sido identificado, no obstante, se ha encontrado que la ceguera es producto de la muerte progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina (CGR) (2, 3).

Según la Organización Mundial de la Salud, el glaucoma es considerado la segunda causa de ceguera a nivel mundial. Además, es considerada la primera causa de ceguera irreversible siendo el tipo más frecuente el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (4). En el 2013, se reportaron alrededor de 64.3 millones de casos de glaucoma en el mundo, de estos alrededor de 44.1 millones de casos fueron GPAA y 20.1 millones fueron casos de glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) (5). La incidencia de casos de glaucoma está en aumento y se estima que para el 2040 aumentará a 111.8 millones de casos (5). Generalmente, las personas afectadas por GPAA, se percatan de la enfermedad cuando existe un daño considerable al nervio óptico, por esto es común que ocasione ceguera irreversible. Se estima que para el 2020 alrededor de 6 millones de personas serán ciegas en ambos ojos producto del GPAA (6).

La frecuencia de glaucoma varía considerablemente según el área geográfica. El GPAA es más frecuente en población afroamericana y del Caribe a comparación con caucásicos (7). En cambio, el GPAC es más frecuente en personas asiáticas, concentrándose casi el 80% de los casos en Asia (8).

En el Perú, pocos estudios epidemiológicos han evaluado la frecuencia e impacto del glaucoma. Un estudio realizado en el 2014 encontró que el 2% de la población peruana padecía de ceguera irreversible, siendo el glaucoma la segunda causa más frecuente (9). Otro estudio realizado en un hospital público de Lima, analizó los casos de

glaucoma durante el 2012, encontrando que el GPAA fue el tipo de glaucoma más frecuente en ese hospital (10).

El glaucoma puede ser clasificado en dos amplias categorías en relación a las características anatómicas. Esta división se basa en el ángulo iridocorneal, estructura anatómica localizada en la cámara anterior del ojo formada por el iris, córnea y la esclera. Si el ángulo formado por estas estructuras resulta mayor, se denomina GPAA, si es menor es GPAC. Otra forma de clasificarlo es en función a su origen, en donde se lo clasifica como primario (sin aparente causa) o secundario relacionado a un trauma previo, uso de fármacos, tumores, neovasos, inflamación, o presencia de algunas sustancias, como pseudoexfoliación o pigmento (1, 3, 11-14).

El glaucoma posee un gran componente genético (15). Por esto, inicialmente se realizaron estudios de ligamiento, los cuales permiten identificar regiones cromosómicas correlacionadas con una determinada enfermedad genética (16). En el GPAA se han logrado mapear 17 regiones cromosómicas (GLC1A-Q) (7, 17). Cada región cromosómica se relaciona con características clínicas como inicio de la enfermedad, presión intraocular (PIO) y respuesta al tratamiento (18). Dentro de las 17 regiones mapeadas solo en tres se ha podido confirmar un gen responsable el gen *MYOC* de la región GLC1A en el cromosoma 1, gen *OPTN* de la región GLC1E en el cromosoma 10, el gen *ASB10* de la región GLC1F en el cromosoma 7 (18-20). En otras tres regiones, el gen *WDR36* de la región GLC1G, el gen *NTF4* de la región GLC1O, el gen *TBK1* de la región GLC1P, se ha identificado genes candidatos; sin embargo, todavía está en discusión su relación con GPAA (21-23). (Anexo 1)

Una región poco descrita, la región GLC1B en el cromosoma 2, tiene cuatro reportes a nivel mundial (hasta el 2020). La región GLC1B fue descrita por primera vez en 1996, por Stoilova D et al., en base a estudios de ligamiento en familias de Reino Unido. En este estudio se describió un tipo de GPAA que afectaba a adultos, con PIO normal o baja y con buena respuesta al tratamiento. Es por esto que se le denominó glaucoma de presiones normales o glaucoma de presiones bajas. La región cromosómica mapeada en estas familias fue 2cen-q13 (24).

Otros estudios han realizado mapeos similares de familias afectadas por GPAA en adultos y con PIO normal o baja. Estos han sido realizados en diferentes familias provenientes de Australia, Japón y Perú (25-28). Los resultados de estos estudios se pueden evidenciar en el anexo 2.

La familia peruana a analizar presenta un GPAA heterogéneo en relación a su PIO y excavación. El GPAA afecta a múltiples integrantes dentro de la familia, con un rango de edad desde 17 hasta 80 años. Esta familia fue evaluada previamente con estudios de microsatélites, donde se identificó que la región GLC1B cosegregaba con el GPAA (27, 28).

El desarrollo de nuevas técnicas, como el secuenciamiento de última generación (del inglés *Next Generation Sequencing*, NGS) ha permitido analizar el genoma de manera masiva. Una de estas técnicas es el *exome sequencing* (ES), la cual mediante la tecnología NGS permite analizar las regiones codificantes del genoma (29). Esto ha permitido la búsqueda de genes candidatos, y no solo de regiones cromosómicas, como responsables de diferentes enfermedades. Estas técnicas están siendo utilizadas para analizar pacientes con distintas enfermedades incluidas el GPAA y el GPAC (30, 31).

Hasta el momento no se ha encontrado un posible candidato para la región GLC1B. Es por esto que el objetivo de esta tesis fue evaluar, mediante WES, las variaciones de la región GLC1B y cromosoma 2 de una familia peruana con GPAA que cosegrega con la región GLC1B.

## **II. METODOLOGIA**

### **2.1 Tipo y diseño de estudio**

Se realizó un estudio observacional, tipo serie de casos (familiar), retrospectivo.

### **2.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Familias peruanas evaluadas por criterios clínicos para GPAA en el Instituto Nacional de Oftalmología y/o Instituto Peruano de Glaucoma y Catarata, con estudios genéticos en regiones GLC1.

#### **Población de estudio**

Familias peruanas diagnosticadas por criterios clínicos para GPAA en el Instituto Nacional de Oftalmología y/o Instituto Peruano de Glaucoma y Catarata, y que el GPAA cosegregue con la región GLC1B del cromosoma 2.

#### **Tamaño de la muestra de estudio**

01 familia (31 miembros) con integrantes diagnosticados con GPAA cosegregante con la región GLC1B.

#### **Muestreo**

La técnica de muestreo fue no probabilística, por conveniencia. Todas las muestras de ADN utilizadas pertenecerán a individuos que cumplan con los criterios de inclusión.

#### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Familias con individuos evaluados para glaucoma primario de ángulo abierto con los criterios de PIO mayor o igual a 22 mm Hg y/o excavación del disco óptico mayor a 0.6

- Individuos de la familia que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio

### **Criterios de exclusión**

- Individuos de la familia que no otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio
- Familias con individuos que no han sido evaluados para glaucoma primario de ángulo abierto
- Individuos de la familia con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto que no cosegreguen con la región GLC1B

## **2.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

### **Instrumentos de recolección de datos**

Se analizaron las muestras de ADN de una familia afectada por GPAA proveniente de Chincha-Perú, a través de *WES*. Estas muestras fueron recolectadas en el proyecto “Caracterización Genética de Glaucoma de Ángulo Abierto en Familias Peruanas” del Centro de Investigación en Genética y Biología Molecular de la Universidad de San Martín de Porres (CIGBM-USMP).

La familia está conformada por 31 integrantes (Anexo 3) de los cuales nueve están afectados por GPAA (I-1,2; II-1,4,5,11; III-1,2,3). Se realizaron tres evaluaciones a lo largo de seis años, midiendo PIO y la excavación del nervio óptico. Luego de estas evaluaciones, la familia decidió no continuar en el estudio. Las características clínicas se muestran en el anexo 4.

Se encontró que el GPAA en esta familia es bastante heterogéneo, algunos individuos desarrollaron la enfermedad en la adolescencia y otros de adultos. En todos los pacientes diagnosticados con GPAA se presentaba una excavación del nervio óptico

incrementada, sin embargo, la PIO varió considerablemente, teniendo pacientes con PIOs incrementadas y otros normales o limítrofes.

El análisis por microsatelites, cuyo objetivo era identificar qué región cosegregaba con la enfermedad, se había realizado previamente y en todos los familiares afectados hasta la segunda generación (27, 28).

Algunos integrantes de la familia (III-4,5,6,7,8,9,13,14,15,16) no han podido ser catalogados como GPAA. Otros integrantes (II-13; III-10,11,12) solo han sido catalogados con diagnóstico clínico probable de GPAA debido a sus PIOs y excavaciones limítrofes. Esto es debido a que la evaluación realizada fue a una edad temprana, antes del desarrollo de la enfermedad. En ambos casos, debido a la falta de seguimiento, se desconoce el estado de PIO/excavación en estos individuos y por lo tanto, no se sabe el actual diagnóstico de GPAA.

### **Técnica de recolección de datos**

Se utilizaron muestras de ADN del CIGBM-USMP. Estas muestras habían sido previamente extraídas de tubos de EDTA de 3 mL con sangre venosa periférica.

## **2.4 Procesamiento y análisis de datos**

### **Exome sequencing (WES)**

Se enviaron cuatro muestras de ADN al laboratorio especializado MacroGen (Corea) para la realización de las librerías y posterior secuenciación. Las muestras enviadas fueron de tres pacientes con GPAA (I-2, II-4 y III-2) y un control negativo (II-7) de la familia, y fueron secuenciadas en la plataforma de *Illumina HiSeq 2000* usando el *kit Sureselect v4* con una cobertura mínima de 30X. Se recibieron los resultados de la secuenciación en archivos tipo Fastq. El análisis bioinformático fue realizado en el

CIGBM-USMP (plataforma *in house*), donde se buscaron variantes en la región GLC1B y demás regiones del cromosoma 2 de los pacientes estudiados.

### **Análisis bioinformático**

Se comprobó la calidad del secuenciamiento del exoma con el programa FastQC. Se utilizó el programa *Trimgalore (v.0.6.0)* buscando obtener lecturas (*reads*) de buena calidad, sin adaptadores y removiendo aquellas de baja señal. Posteriormente los *reads* fueron alineados con el genoma de referencia hg19 utilizando el programa BWA. Luego, utilizando la herramienta *Samtools*, se realizó el llamado de variantes recopilando información de los proyectos dbSNP y proyecto 1000 genomas. Una vez llamadas las variantes, se guardaron en formato vcf y se procedió a la anotación. Finalmente se obtuvo un archivo de Excel para cada uno de los cuatro individuos estudiados, con las variantes del cromosoma 2.

### **Análisis de variantes**

Se realizaron una serie de filtros para disminuir el número de variantes a revisar. En la anexo 4 se muestra el flujograma con los filtros utilizados para remover variantes de poco interés, también se muestra el número de variantes obtenidas después de cada filtro.

Se empezó por filtrar las variantes de acuerdo a su consecuencia. Las variantes que poseían un efecto poco relevante en la proteína fueron eliminadas. Estas variantes pertenecían a regiones intergénicas, *splice* (empalme), no codificantes, 3'UTR y 5'UTR. También se descartaron las variantes que producían cambios sinónimos en la proteína. (Anexo 5) Posteriormente, se filtraron las variantes que habían sido reportadas como benignas o probablemente benignas en la base de datos *ClinVar*. Las variaciones sin reportes o clasificadas como malignas, posiblemente malignas o factor de riesgo, se mantuvieron. Por último, se eliminaron las variantes que habían obtenido puntajes bajos en dos softwares de predicción de daño a la proteína: *Polyphen 2* y *SIFT*. Las variantes que obtuvieron resultados contradictorios i.e puntaje alto (deletérea) en *SIFT* y bajo en *Polyphen 2* (benigna) fueron conservadas. Luego de

estos filtros se redujo el número total de variantes a alrededor de ~145 variantes por cada paciente.

Para lograr identificar cuál de las variantes podría ser la causal de GPAA en la familia, se escogieron las variantes que estaban presentes en los 3 miembros afectados (I-2, II-4 y III-2) y que no estuvieran en el control negativo (II-7). Luego de esto se encontraron 22 variantes, las cuales eran compartidas por los 3 afectados y no por el miembro sano de la familia. (Anexo 6) Se utilizó el buscador genómico de la *University of California, Santa Cruz* (UCSC), para identificar la posición genómica a partir de la posición citogenética. Los límites identificados fueron desde la posición genómica 90 500 000 hasta 114 400 000, los cuales corresponden a 2cen-q13. Solo dos variantes pertenecían a la región GLC1B. (Anexo 6)

## **2.5 Aspectos éticos**

Las muestras utilizadas en este estudio pertenecen al proyecto de investigación del CIGBM-USMP titulado: “Caracterización Genética de Glaucoma de Ángulo Abierto en Familias Peruanas”. Este proyecto y el consentimiento informado fueron previamente aprobados por el CIEI. Se codificaron cada una de las muestras para mantener la confidencialidad. Solo los autores del estudio tenían acceso a la relación de nombres de pacientes y su respectivo código.



### III. RESULTADOS

En total se encontraron alrededor de ~7000 variantes en el cromosoma 2 de cada uno de los 4 individuos de la familia estudiados mediante WES. (Anexo 5)

#### Región GLC1B

Utilizando el parámetro de Stoilova et al. (2cen-q13) se encontraron dos variantes que se encontraban en la región GLC1B. (Anexo) Una variante en el gen *ST6GAL2* y otra en *PSD4*. Sin embargo, fueron excluidas de las variantes candidatas por tener una frecuencia alélica elevada. La variante del gen *ST6GAL2* tenía una frecuencia de 25% a nivel mundial y *PSD4* una frecuencia de 50% a nivel de América.

**Tabla 1.** Variantes candidatas del cromosoma 2 en individuos afectados por GPAA

Posición	Rs	Gen	HGVS.c	HGVS.p	SIFT	PolyPhen-2	Consecuencia	Frecuencia de alelo	Frecuencia de alelo, América
130910899	rs765167051	<i>SMPD4</i>	c.2135G>A	p.Arg712Gln	deletéreo (0)	posiblemente dañino (0.78)	missense	-	-
167300128	rs143491867	<i>SCN7A</i>	c.1685A>G	p.Tyr562Cys	deletéreo (0.01)	probablemente dañino (0.947)	missense	0.0086	0.0461
170387959	-	<i>FASTKD1</i>	c.2230T>A	p.Tyr744Asn	deletéreo (0)	probablemente dañino (0.987)	missense	-	-
171258059	rs199555443	<i>MYO3B</i>	c.2014C>T	p.Arg672Trp	deletéreo (0)	probablemente dañino (1)	missense	-	-
230450651	rs766669107	<i>DNER</i>	c.770G>A	p.Ser257Asn	tolerado (0.14)	posiblemente dañino (0.702)	missense	-	-

Luego de los filtros mencionados (Anexo 5) se encontraron 22 variantes, las cuales eran compartidas por los tres afectados y ausentes en el miembro sano de la familia. (Anexo 6) De estas variantes se recolectaron las que poseían una frecuencia a nivel mundial menor al 1% o que fuera desconocida. Solo cinco variantes cumplían esta condición. (Tabla 1)

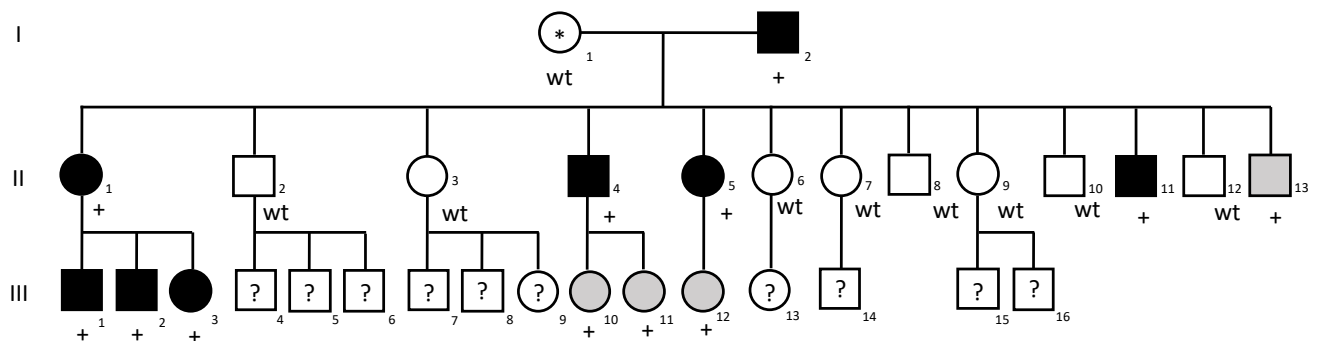
**Tabla 2.** Genotipo de variantes candidatas en individuos sanos y afectados de la familia cosegregante con GLC1B

Posición	Rs	Gen	HGVS.c	HGVS.p	GPAA							No GPAA	
					III-2	I-2	II-4	III-3	II-5	II-11	I-1*	II-7	Control
130910899	rs765167051	<i>SMPD4</i>	c.2135G>A	p.Arg712Gln	G/A	G/A	G/A	wt	G/A	G/A	wt	G/A	wt
167300128	rs143491867	<i>SCN7A</i>	c.1685A>G	p.Tyr562Cys	G/A	G/A	G/A	G/A	wt	wt	G/A	wt	wt
<b>170387959</b>	-	<b><i>FASTKD1</i></b>	<b>c.2230T&gt;A</b>	<b>p.Tyr744Asn</b>	<b>A/T</b>	<b>A/T</b>	<b>A/T</b>	<b>A/T</b>	<b>A/T</b>	<b>A/T</b>	wt	wt	wt
171258059	rs199555443	<i>MYO3B</i>	c.2014C>T	p.Arg672Trp	C/T	C/T	C/T	C/T	wt	C/T	wt	wt	wt
230450651	rs766669107	<i>DNER</i>	c.770G>A	p.Ser257Asn	G/A	G/A	G/A	wt	wt	G/A	wt	wt	wt

\*Paciente con GPAA no cosegregante con la región GLC1B

A partir de las variantes mostradas en la tabla 1, se decidió buscarlas en 4 individuos más; 3 afectados (III-3, II-5, II-11) y 1 individuo sano (I-1) de la familia. Esta búsqueda se realizó a través de secuenciación Sanger. La única variante que estuvo presente en todos los pacientes afectados y ausente en individuos sanos de la familia fue c.2230T>A del gen *FASTKD1* (del inglés, *FAST kinase domain-containing protein 1*) localizado en una región adyacente o contigua al GLC1B en el cromosoma 2. (Tabla 2). En el anexo 7 se muestran ejemplos del secuenciación Sanger realizado.

**Figura 1:** Heredograma de la familia cosegregante con la región GLC1B e individuos con la presencia de la nueva variante c.2230T>A en el gen *FASTKD1*



En negro: individuos con diagnóstico de GPAA

En gris: individuos con diagnóstico probable de GPAA

Wt Sin variante c.2230T>A;

“ + ” Con variante c.2230T>A;

“ ? ” pacientes con diagnóstico desconocido (sin muestra de ADN)

“ \* ” Individuo con diagnóstico de GPAA no cosegregante con la región GLC1B

Se consideró la variante c.2230T>A del gen *FASTKD1* como candidata a la condición GPAA. Se realizó el secuenciamiento Sanger en el resto de integrantes de la familia. Todos los integrantes de la familia, con diagnóstico de GPAA, presentaban la variante. Los demás integrantes sanos resultaron negativos para la variante. En 3 casos (II-13; III-10 y 11) se encontraron positivos para la mutación, los cuales pertenecen a los integrantes de la familia con diagnóstico probable de GPAA. (Figura 1)

### **Análisis de la variante candidata en población sana y GPAA**

Posteriormente se decidió buscar la variante c.2230T>A del gen *FASTKD1* en 100 individuos sanos y en 100 individuos afectados por GPAA. Los 200 individuos pertenecen al banco de muestras del CIGBM-USMP. No se encontró la variante c.2230T>A en ninguno de los 200 individuos estudiados. Sin embargo, se encontraron dos variantes en el mismo exón (exón 13) del gen en donde la nueva variante candidata c.2230T>A ha sido reportada. Estas variantes se encontraron en dos individuos con GPAA. Una variante (c.2161G>A) (rs751291896) causa un cambio de aminoácido de ácido glutámico por una leucina con un puntaje en polyphen-2 de 0.039 (Probablemente benigna). La otra variante, no reportada, produce un cambio sinónimo en el aminoácido.

#### IV. DISCUSIÓN

Se encontró una nueva variante c.2230T>A en el gen *FASTKD1*. Esta variante se encontró en todos los integrantes afectados por GPAA de la familia cosegregante con GLC1B. Posteriormente, la variante no fue encontrada en 100 individuos sanos y en 100 individuos con GPAA, además no se encontró reportada en bases de datos internacionales. La evidencia recopilada ha permitido que la variante sea registrada en *ClinVar* como una nueva variante (VCV000548952.1) y con su respectivo identificador en dbSNP (rs1553534421). (Anexo 8)

Se identificaron dos variantes (*ST6GAL2* y *PSD4*) dentro de la región GLC1B (2cen-q13, posición genómica 90 500 000 hasta 114 400 000). Sin embargo, estas variantes no tenían condiciones de patogenicidad debido a su frecuencia en la población y a sus puntajes con los programas de predicción. Es por esto que se procedió a estudiar las variantes encontradas por fuera de la región GLC1B en el mismo cromosoma 2. Debido a que las variantes en este cromosoma (Tabla 1) poseían similares características, la utilización del secuenciamiento Sanger, permitió encontrar la variante candidata en el gen *FASTKD1*. (Tabla 2)

La mutación encontrada en *FASTKD1* se hereda con la enfermedad en todos los individuos afectados de esta familia y posee un alto nivel de patogenicidad según estudios *in silico* (Tabla 2 y figura 1). Una característica importante que presenta esta variante en la familia es la variación en el inicio de la enfermedad GPAA. Se puede observar que conforme pasan las generaciones, la enfermedad se presenta a una edad más temprana, con PIOs y excavaciones incrementadas. (Anexo 4) El individuo I-2 fue diagnosticado alrededor de los 70 años. Luego varios individuos de la segunda generación fueron diagnosticados en sus 40 – 50 años. Por último, algunos individuos de la tercera generación presentaban un daño severo al nervio óptico a sus 20 – 30 años.

Sin embargo, el GPAA al ser una condición crónica y no causa síntomas hasta que se presente un daño severo a la retina (32). Es por esto que es posible que el inicio de la enfermedad haya sido similar en las tres generaciones y que debido a la detección de uno de los casos (I-2) se haya realizado un diagnóstico precoz en los otros individuos.

Al igual que el gen, la proteína FASTKD1 ha sido poco estudiada. Se ha visto que la proteína FASTKD1 se encuentra expresada a nivel de las mitocondrias. Se ha encontrado que se encuentra expresada en múltiples tejidos, como miocardio, intestino, sistema nervioso central, retina, etc. Esta proteína es parte de una familia de proteínas FAST, cuyas funciones todavía están en estudio (33).

Algunos estudios han relacionado FASTKD1 a la función mitocondrial, y otros en la apoptosis de mitocondrias. Un estudio encontró que FASTKD1 tenía interacción con proteínas poco después de su transcripción, lo cual le podría dar la capacidad de aumentar o silenciar la expresión de algunas proteínas (33).

En otra investigación, se encontró que la ausencia de FASTKD1 aumentaba la función del complejo 1 de las mitocondrias, efecto opuesto a FASTKD4. Estas proteínas regulaban la expresión de ARN dentro de la célula (34).

Otros estudios han encontrado que la sobreexpresión de FASTKD1 en ratones producía un efecto protector contra el estrés oxidativo, específicamente contra las especies reactivas de oxígeno (EROs) (35).

Al momento, la falta de estudios no permite identificar su posible rol con GPAA. Sin embargo, diversas teorías han sido desarrolladas o planteadas para explicar la patogénesis de GPAA. Una de estas, relaciona la disfunción mitocondrial con el daño del nervio óptico (36, 37). En esta teoría se menciona que la muerte de las células ganglionares de la retina es causada o exacerbada por una disfunción mitocondrial. En esta, el acúmulo de EROs produce un daño irreversible a la mitocondria que finalmente causa apoptosis de las CGR.

Un daño en el funcionamiento normal de FASTKD1 podría tener una relación con la forma en que las EROs son controladas dentro de las mitocondrias y condicionar a una disfunción mitocondrial. Sin embargo, es necesario realizar más estudios con FASTKD1, identificando su funcionamiento en la mitocondria.

Este estudio cuenta con varias limitaciones, siendo la más importante la falta de seguimiento a la familia afectada. Solo se pudo seguir a la familia por 6 años, realizándose 3 controles. Luego, la familia no quiso continuar en el estudio. Es por esto que en los catalogados como GPAA, no se conoce el estado actual de la enfermedad. Tampoco se conoce si alguno de los individuos más jóvenes, inicialmente catalogados como sanos, ha desarrollado la enfermedad. Esto afecta especialmente a aquellos integrantes cuyo tamizaje fue realizado en la niñez o adolescencia.

Solo se analizaron variantes en el cromosoma 2 debido a la cosegregación con región GLC1B presentada por la familia, no se estudiaron los demás cromosomas. La variante candidata c. 2230T>A en *FASTKD1* ha sido apropiadamente evaluada en la familia afectada así como en población sana y afectada por GPAA. Sin embargo, para poder determinar con certeza la patogenicidad de la variante es necesario realizar estudios funcionales con la proteína, los cuales ofrecerían mayor información relacionada al funcionamiento de la proteína, su expresión y cómo se asociaría a GPAA en el Perú.

## CONCLUSIONES

La evaluación a la familia peruana con diagnóstico de GPAA cosegregante con la región GLC1B, realizada con ES, no detectó variantes asociadas a GPAA en esta región del cromosoma 2.

En la referida familia, sin embargo; se encontró una variante nueva candidata c. 2230T>A (p.Tyr744Asn) -probablemente dañina- en el gen *FASTKD1*, contiguo a la región GLC1B en el mismo cromosoma 2. Esta variante estaba presente en todos los integrantes de la familia con diagnóstico de GPAA.

La variante c. 2230T>A en el gen *FASTKD1* no fue encontrada en 200 individuos peruanos, 100 con GPAA y 100 individuos sanos, y además no está reportada en las bases de datos internacionales, confirmándola como nueva variante y posiblemente asociada o causal de GPAA en esta familia peruana.

## RECOMENDACIONES

Es importante buscar otras variantes en el gen *FASTKD1* en otros pacientes con GPAA.

Es necesario continuar el estudio del gen *FASTKD1* realizando estudios funcionales con la proteína, buscando su posible rol en GPAA.



## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *The Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
2. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(11):1113-24.
3. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-11.
4. WHO. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. London: 2004 Contract No.: 11.
5. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
6. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British journal of ophthalmology*. 2006;90(3):262-7.
7. Janssen SF, Gorgels TG, Ramdas WD, Klaver CC, van Duijn CM, Jansonius NM, et al. The vast complexity of primary open angle glaucoma: disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Progress in retinal and eye research*. 2013;37:31-67.
8. Kosoko-Lasaki O, Gong G, Haynatzki G, Wilson MR. Race, ethnicity and prevalence of primary open-angle glaucoma. *Journal of the National Medical Association*. 2006;98(10):1626.

9. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2014;36:283-9.
10. Zárate Ferro ÚE. Caracterización epidemiológica del glaucoma en la población del Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza: Enero-diciembre 2012. *Acta Médica Peruana*. 2013;30(4):74-9.
11. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *International journal of retina and vitreous*. 2016;2(1):26.
12. Muñoz-Negrete FJ, Moreno-Montañés J, Hernández-Martínez P, Rebolleda G. Current approach in the diagnosis and management of uveitic glaucoma. *BioMed research international*. 2015;2015.
13. Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015.
14. Scheie HG, Cameron JD. Pigment dispersion syndrome: a clinical study. *British Journal of ophthalmology*. 1981;65(4):264-9.
15. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta ophthalmologica*. 2012;90(4):316-21.
16. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21–q31. *Nature genetics*. 1993;4(1):47.

17. Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Experimental eye research*. 2009;88(4):837-44.
18. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997;275(5300):668-70.
19. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002;295(5557):1077-9.
20. Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, Sticht H, Samples JR, Yang Y-F, et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Human molecular genetics*. 2011;21(6):1336-49.
21. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22. 1. *Human molecular genetics*. 2005;14(6):725-33.
22. Vithana EN, Nongpiur ME, Venkataraman D, Chan SH, Mavinahalli J, Aung T. Identification of a novel mutation in the NTF4 gene that causes primary open-angle glaucoma in a Chinese population. *Molecular vision*. 2010;16:1640.
23. Fingert JH, Robin AL, Stone JL, Roos BR, Davis LK, Scheetz TE, et al. Copy number variations on chromosome 12q14 in patients with normal tension glaucoma. *Human molecular genetics*. 2011;20(12):2482-94.
24. Stoilova D, Child A, Trifan OC, Crick RP, Coakes RL, Sarfarazi M. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen–q13 region. *Genomics*. 1996;36(1):142-50.

25. Charlesworth JC, Stankovich JM, Mackey DA, Craig JE, Haybittel M, Westmore RN, et al. Confirmation of the adult-onset primary open angle glaucoma locus GLC1B at 2cen-q13 in an Australian family. *Ophthalmologica*. 2006;220(1):23-30.
26. Akiyama M, Yatsu K, Ota M, Katsuyama Y, Kashiwagi K, Mabuchi F, et al. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(9):1293-6.
27. Guevara-Fujita ML, Pérez-Grossman R, Vargas E, Fujita R. Mapeo cromosómico y refinamiento de la localización de un gen de glaucoma en 2cen-2q12 en una familia peruana: Avances hacia la identificación del gen GLC1B. *Horiz méd(Impresa)*. 2003;3(1/2):28-33.
28. Guevara Fujita ML, Pérez Grossmann R, Murga Zamalloa C, Castillo Herrera W, Fujita R. Estudio genético-molecular de glaucoma primario de ángulo abierto en una familia peruana sugiere nuevo locus para glaucoma. *Horizonte Médico*. 2005;5(1).
29. Warr A, Robert C, Hume D, Archibald A, Deeb N, Watson M. Exome sequencing: current and future perspectives. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 2015;5(8):1543-50.
30. Schuster SC. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nature methods*. 2007;5(1):16.
31. Lohmann K, Klein C. Next generation sequencing and the future of genetic diagnosis. *Neurotherapeutics*. 2014;11(4):699-707.

32. Susanna R, De Moraes CG, Cioffi GA, Ritch R. Why do people (still) go blind from glaucoma? *Translational vision science & technology*. 2015;4(2):1-.
33. Jourdain AA, Popow J, de la Fuente MA, Martinou J-C, Anderson P, Simarro M. The FASTK family of proteins: emerging regulators of mitochondrial RNA biology. *Nucleic acids research*. 2017;45(19):10941-7.
34. Boehm E, Zaganelli S, Maundrell K, Jourdain AA, Thore S, Martinou J-C. FASTKD1 and FASTKD4 have opposite effects on expression of specific mitochondrial RNAs, depending upon their endonuclease-like RAP domain. *Nucleic acids research*. 2017;45(10):6135-46.
35. Marshall KD, Klutho PJ, Song L, Krenz M, Baines CP. The novel cyclophilin-D-interacting protein FASTKD1 protects cells against oxidative stress-induced cell death. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2019;317(3):C584-C99.
36. Kamel K, Farrell M, O'Brien C. Mitochondrial dysfunction in ocular disease: focus on glaucoma. *Mitochondrion*. 2017;35:44-53.
37. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Joglar B, del Olmo-Aguado S. Glaucoma: focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *European journal of pharmacology*. 2016;787:127-33.

## ANEXOS

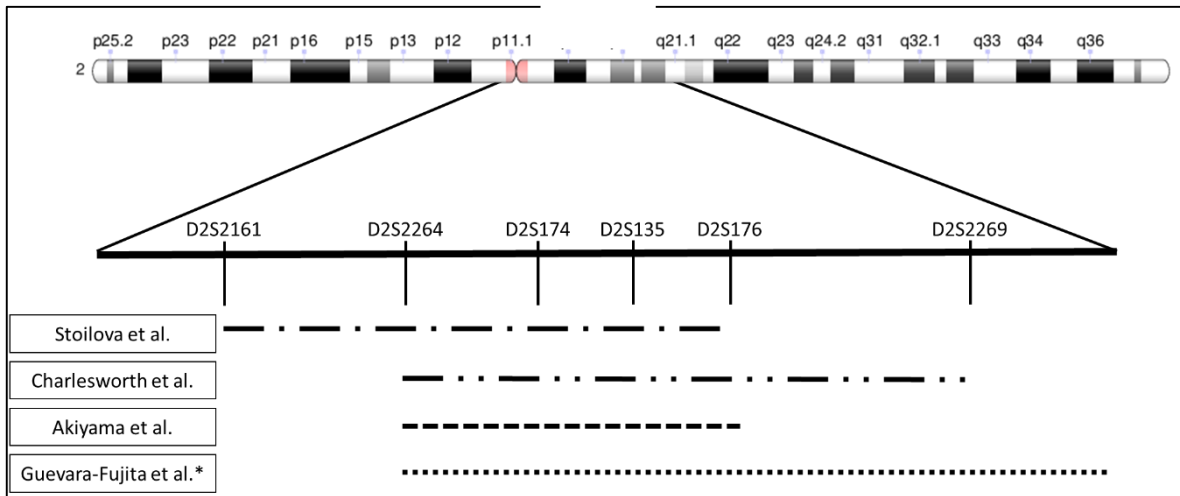
### 1. Resumen de regiones GLC1 descritas en glaucoma de ángulo abierto

Número	Loci	Ubicación cromosómica	Gen candidato	Inicio	PIO
1	GLC1A	1q24.3	<i>MYOC</i> *	Juvenil-Adulto	Incrementada
2	GLC1B	2cen-q13		Adulto	Normal
3	GLC1C	3q21-q24	<i>IL20RB</i> **	Adulto	Incrementada
4	GLC1D	8q23		Adulto	Normal-Incrementada
5	GLC1E	10p13	<i>OPTN</i> *	Adulto	Normal
6	GLC1F	7q36.1	<i>ASB10</i> *	Adulto	Incrementada
7	GLC1G	5q22.1	<i>WDR36</i> **	Adulto	Normal-Incrementada
8	GLC1H	2p16.3-p15	<i>EFEMP1</i> **	Juvenil-Adulto	Normal-Incrementada
9	GLC1I	15q11-q13		Adulto	Normal-Incrementada
10	GLC1J	9q22		Juvenil	Incrementada
11	GLC1K	20p12		Juvenil	Incrementada
12	GLC1L	3p21-22		Adulto	Normal
13	GLC1M	5q22.1-q32		Juvenil	-
14	GLC1N	15q22-q24		Juvenil	-
15	GLC1O	19q13.33	<i>NTF4</i> **	Adulto	-
16	GLC1P	12q14	<i>TBK1</i> **	Adulto	Normal
17	GLC1Q	4q35.1-q35.2		Adulto	-

Fuente: Modificado de: Major review: Molecular Genetics of Primary Open-Angle Glaucoma. Datos actualizados hasta 2020

**Leyenda:** “ PIO ” Presión Intraocular; “ \* ” Genes candidatos confirmados; “ \*\* ” Genes candidatos en discusión

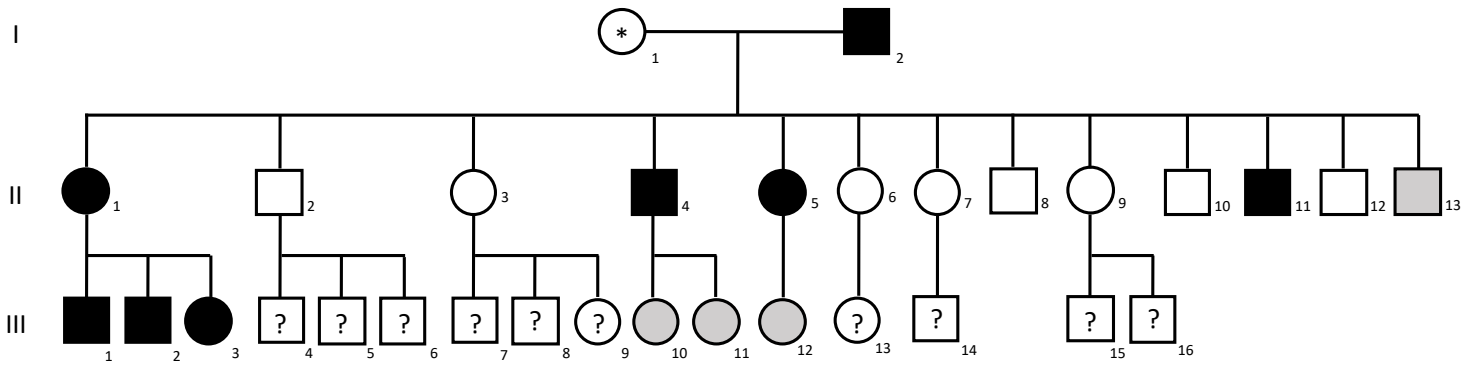
## 2. Resumen de regiones GLC1B descritas



Fuente: elaboración propia

\*Imagen no está a escala. Regiones GLC1B descritas hasta el 2020. Se observa que no existe un consenso entre las regiones descritas, y que todas coinciden en 2cen-q13.

### 3. Heredograma de la familia cosegregante con la región GLC1B



En negro: individuos con diagnóstico de GPAA

En gris: individuos con diagnóstico probable de GPAA

“ ? ” pacientes con diagnóstico clínico desconocido

“ \* ” Individuo con diagnóstico de GPAA no cosegregante con la región GLC1B



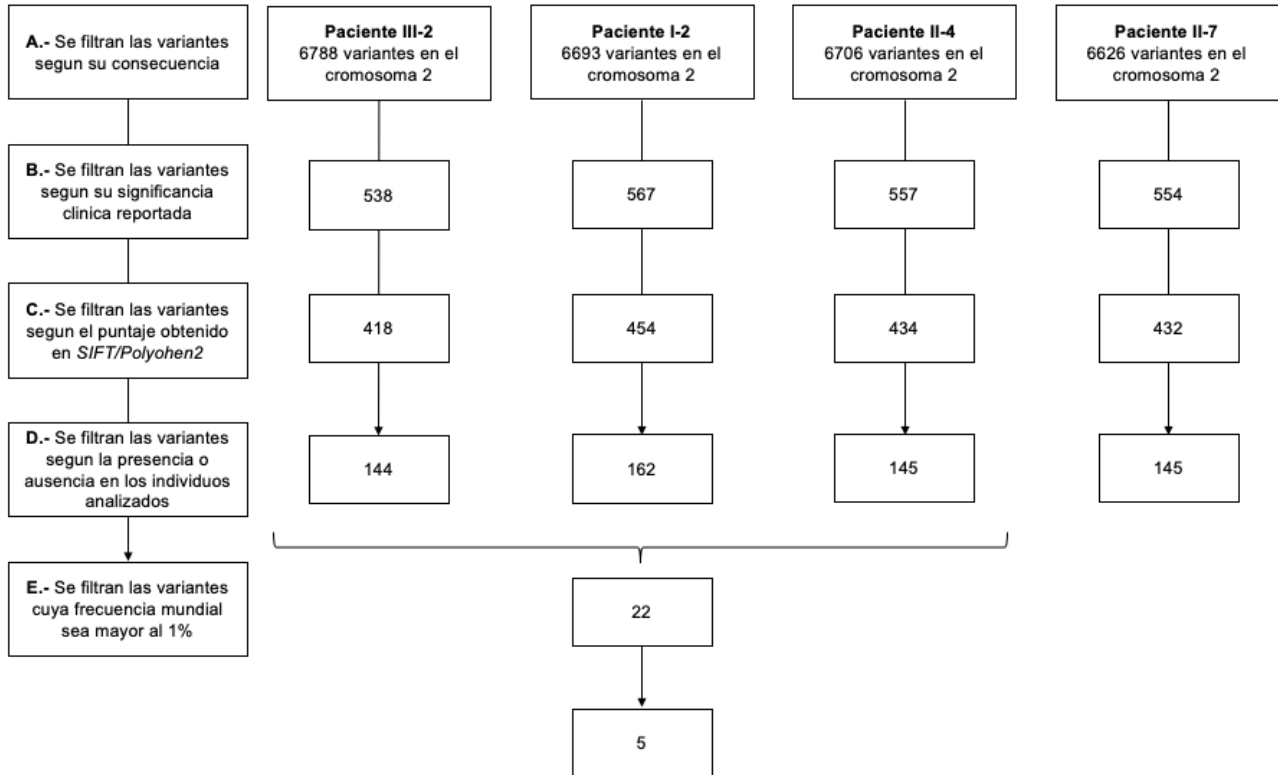
4. Presiones intraoculares y excavación de nervio óptico en integrantes de la familia cosegregante con la región GLC1B

Heredograma	Sexo	Edad	2000		2002		2004		2005	
			PIO	Excavación	PIO	Excavación	PIO	Excavación	PIO	Excavación
I-1	F	70	17/17	0.6/0.5	15/17	-	21/21	0.7/0.8-0.7	18/18	-
I-2	M	82	-	-	-	-	X/21	0.9/0.8	-	-
II-1	F	49	30/06	0.9/0.5-0.4	52/0.5	-/0.7	56/03	1/0.7-0.6	30/07	1/0.9
II-2	M	48	20/17	0.5/0.3	19/18	0.3/0.3	19/16	0.4/0.6-0.5	-	-
II-3	F	46	18/19	0.3/0.4-0.3	15/15	0.3/0.3	17/17	0.4/0.5	-	-
II-4	M	45	20/18	0.3/0.4-0.3	19/17	0.3/0.3	21/20	0.7-0.6/0.6-0.5	-	-
II-5	F	43	22/22	0.2/0.2	-	-	23/23	07-06/07-06	-	-
II-6	F	41	19/17	0.5/0.5	-	-	15/15	0.6-0.5/0.6-0.5	-	-
II-7	F	39	18/18	0.6-0.5/0.5	-	-	20/20	0.5/0.4	-	-
II-8	M	37	20/20	0.2/0.2	18/19	0.3/0.4	21/20	0.6-0.5/0.4-0.5	-	-
II-9	F	34	-	-	16/16	0.1/0.1	17/16	0.3/0.4-0.3	-	-
II-10	F	37	-	-	-	-	13/13 <sup>^</sup>	0.5-0.4/0.4 <sup>^</sup>	-	-
II-11	M	-	-	-	-	-	20/21	0.7/0.6	-	-
II-12	M	28	14/16	0.1/0.2	-	-	17/20	-	-	-
II-13	M	26	17/17	0.3/0.3	16/16	0.4/0.4	17/17	0.5-0.4/0.5-0.4	-	-
III-1	M	16	24/24	0.3/0.3	26/25	0.4/0.4	39/30	0.7-0.6/0.5	17/17	0.6/0.6
III-2	M	25	30/24	0.8-0.7/0.6-0.5	30/25	0.9-0.8/0.8-0.7	24/17	0.9-0.8/0.7-0.6	16/16	0.9/0.8
III-3	F	17	23/18	0.6/1-0.9	35/28	0.8/0.9	36/22	0.8/0.8	16/22	-
III-4	M	18	20/19	0.5/0.4	-	-	16/16	0.4/0.5-0.4	-	-
III-5	M	15	19/18	0.4/0.3	-	-	16/16	0.4/0.4	-	-
III-6	M	11	-	-	-	-	-	-	-	-
III-7	M	23	13/11	0.4-0.3/0.4-0.3	14/12	0.4/0.4	19/19	0.6/0.6	-	-
III-8	M	15	19/19	0.5-0.4/0.5-0.4	17/17	0.4/0.4	-	-	-	-
III-9	F	13	-	-	-	-	-	-	-	-
III-10	F	10	17/19	0.2/0.3	-	-	17/18	0.2/0.2	-	-
III-11	F	7	-	-	-	-	20/18	-	-	-
III-12	F	19	15/13	0.4/0.2	-	-	-	-	-	-
III-13	F	17	17/18	0.3/0.3	-	-	16/16	0.3/0.4	-	-
III-14	M	4	-	-	-	-	-	-	-	-
III-15	M	12	-	-	-	-	19/18	0.2	-	-
III-16	M	8	-	-	-	-	19/19	0.2	-	-

Fuente: Elaboración propia

Legenda: " \*\* " Edad al momento de la primera evaluación; "X" Ojo perdido; " - " Dato ausente; " ^ " medición realizada en el 2003.

## 5. Flujograma de filtros utilizados para obtener las variantes en cada paciente

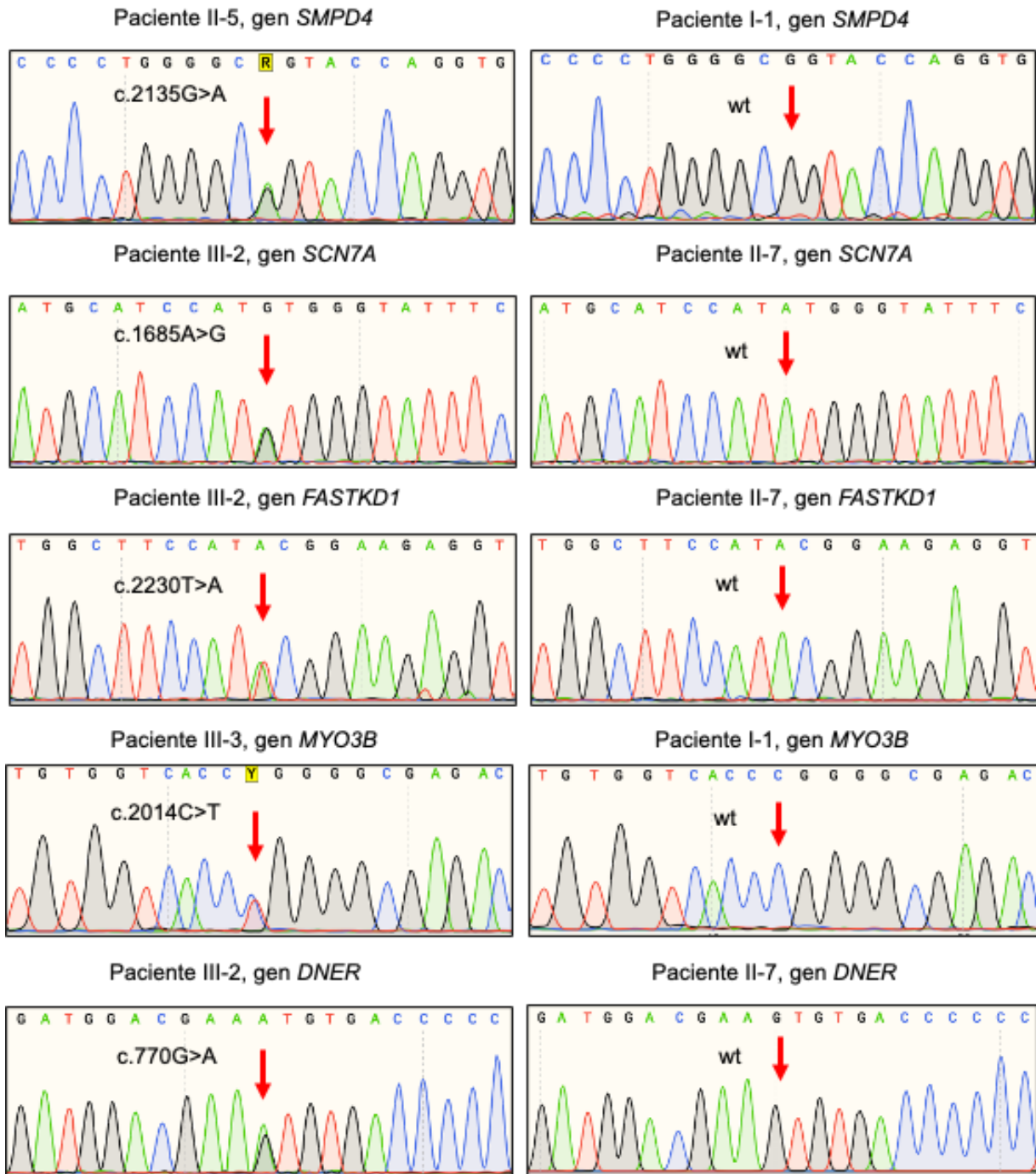


## 6. Variantes filtradas del cromosoma 2 en 4 integrantes de la familia con GPAA

Posición	Rs	Gen	HGVS.c	HGVS.p	SIFT	PolyPhen-2	Consecuencia	Frecuencia de alelo	Frecuencia de alelo, América
32713706	rs2366894	<i>BIRC6</i>	c.8020A>T	p.Thr2674Ser	-	benigno (0)	missense	0.5609	0.6398
62074097	rs12476816	<i>FAM161A</i>	c.218C>T	p.Ser73Leu	deletéreo baja confianza (0.02)	-	missense	0.2161	0.2421
69741753	rs3832159	<i>AAK1</i>	c.1623_1625delACA	p.Gln542del	-	-	missense	0.3558	0.4755
107450525*	rs12615112	<i>ST6GAL2</i>	c.1021A>G	p.Ile341Val	-	benigno (0.03)	missense	0.2556	0.1542
113940839*	rs4849167	<i>PSD4</i>	c.806G>C	p.Gly269Ala	tolerado baja confianza (0.06)	benigno (0.122)	missense	-	0.5
118575215	rs1052637	<i>DDX18</i>	c.281C>G	p.Thr94Ser	tolerado baja confianza (0.27)	benigno (0.006)	missense	0.4269	0.3602
120734635	rs3189128	<i>PTPN4</i>	c.2770A>T	p.Thr924Ser	tolerado baja confianza (1)	benigno (0)	missense	0.0441	0.0303
<b>130910899</b>	<b>rs765167051</b>	<b><i>SMPD4</i></b>	<b>c.2135G&gt;A</b>	<b>p.Arg712Gln</b>	<b>deletéreo (0)</b>	posiblemente dañino (0.78)	<b>missense</b>	-	-
158390468	rs7594480	<i>ACVR1C</i>	c.1444A>G	p.Ile482Val	deletéreo (0.02)	benigno (0.05)	missense	0.152	0.1455
159201754	rs4664950	<i>CCDC148</i>	c.251A>G	p.Gln84Arg	tolerado (0.34)	posiblemente dañino (0.726)	missense	0.0254	0.0346
160182302	rs415793	<i>BAZ2B</i>	c.6071G>A	p.Ser2024Asn	-	benigno (0.056)	missense	0.2506	0.1801
165698547	rs2279982	<i>COBLL1</i>	c.8C>T	p.Pro3Leu	deletéreo baja confianza (0)	probablemente dañino (0.996)	missense	0.1871	0.1988
<b>167300128</b>	<b>rs143491867</b>	<b><i>SCN7A</i></b>	<b>c.1685A&gt;G</b>	<b>p.Tyr562Cys</b>	<b>deletéreo (0.01)</b>	probablemente dañino (0.947)	<b>missense</b>	<b>0.0086</b>	<b>0.0461</b>
168099775	rs16853305	<i>XIRP2</i>	c.1873C>G	p.Pro625Ala	tolerado (0.06)	probablemente dañino (0.961)	missense	0.2326	0.1628
<b>170387959</b>	-	<b><i>FASTKD1</i></b>	<b>c.2230T&gt;A</b>	<b>p.Tyr744Asn</b>	<b>deletéreo (0)</b>	probablemente dañino (0.987)	<b>missense</b>	-	-
<b>171258059</b>	<b>rs199555443</b>	<b><i>MYO3B</i></b>	<b>c.2014C&gt;T</b>	<b>p.Arg672Trp</b>	<b>deletéreo (0)</b>	probablemente dañino (1)	<b>missense</b>	-	-
186658565	rs10490392	<i>FSIP2</i>	c.6969G>T	p.Glu2323Asp	tolerado (0.08)	posiblemente dañino (0.658)	missense	0.5403	0.4928
186671357	rs17826534	<i>FSIP2</i>	c.17591G>A	p.Arg5864Gln	deletéreo (0.03)	benigno (0.001)	missense	0.5393	0.4928
201354935	rs3795969	<i>KCTD18</i>	c.1169G>C	p.Cys390Ser	tolerado baja confianza (1)	benigno (0)	missense	0.3259	0.3905
219508372	rs3770213	<i>ZNF142</i>	c.2867T>A	p.Leu956His	tolerado (0.17)	posiblemente dañino (0.533)	missense	0.1915	0.3271
<b>230450651</b>	<b>rs766669107</b>	<b><i>DNER</i></b>	<b>c.770G&gt;A</b>	<b>p.Ser257Asn</b>	<b>tolerado (0.14)</b>	posiblemente dañino (0.702)	<b>missense</b>	-	-
233243981	rs13026692	<i>ALPP</i>	c.265A>T	p.Ile89Leu	deletéreo (0.04)	benigno (0.001)	missense	0.3888	0.4611

**Leyenda:** “ \* ” Variantes pertenecientes a región GLC1B; En **negro**: variantes candidatas

7. Ejemplos de secuenciación de Sanger de variantes presentadas en tabla 4



## 8. Registro de variante variante c.2230T> A (p. Tyr744Asn) en base de datos del NCBI

NM\_024622.6(FASTKD1):c.2230T>A (p.Tyr744Asn)
Cite this record

**Interpretation:** Pathogenic

**Review status:** ☆☆☆☆ no assertion criteria provided

**Submissions:** 1 (Most recent: Jul 17, 2018)

**Last evaluated:** Jul 20, 2017

**Accession:** VCV000548952.1

**Variation ID:** 548952

**Description:** single nucleotide variant

Variant details

Conditions

Gene(s)

**Aggregate interpretations per condition**

Interpreted condition	Interpretation	Number of submissions	Review status	Last evaluated	Variation/condition record
<a href="#">Glaucoma 1, open angle, B</a>	Pathogenic	1	no assertion criteria provided	Jul 20, 2017	<a href="#">RCV000663362.1</a>

**Submitted interpretations and evidence**

Interpretation (Last evaluated)	Review status (Assertion criteria)	Condition (Inheritance)	Submitter	Supporting information (See all)
Pathogenic (Jul 20, 2017)	no assertion criteria provided Method: case-control	<a href="#">Glaucoma 1, open angle, B</a> (Autosomal dominant inheritance) Allele origin: germline	<a href="#">Centro de Genética y Biología Molecular, Universidad de San Martín de Porres</a> Accession: SCV000786638.1 Submitted: (Jul 17, 2018)	<a href="#">Evidence details</a>