

# UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

## FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

### ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



## Perfil mutacional de los genes E y N en variantes del SARS-CoV-2 reportadas en la región La Libertad entre 2020-2022

### TESIS

### PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE: BIÓLOGO

**AUTOR:** Roncal Alayo, Elmer Martín

**ASESOR:** Zavala De La Cruz, Fátima

**CO-ASESOR:** Ivar Ortiz Alva, Erik Lolo

**TRUJILLO – PERÚ**

**2024**

## JURADO DICTAMINADOR



---

Dra. Zulita Prieto Lara

**PRESIDENTE**



---

Dra. Gina Genara Zavaleta Espejo

**SECRETARIO**



---

Dr. Carlos Helí Quijano Jara

**VOCAL**



---

Dra. Fátima Zavala de la Cruz

**MIEMBRO ASESOR**

## DEDICATORIA

A Dios por guiarme en la trayectoria académica en el mundo científico, su filosofía y sabiduría llenaron mi confianza para seguir adelante, incluso sentirme acompañado en muchos momentos de adversidad.

A mi madre, por el sustento incondicional; jamás dejó, ni dejará de apoyarme en lo que necesite, ella es mi maestra y mi motivación más grande, todo lo que soy y seré, es gracias a ella.

A mis tías, Karin y Margarita por los consejos, el aprecio y apoyo en todo momento desde niño, estoy seguro que sin sus enseñanzas no estaría donde me encuentro ahora.

A mis amigos, que son ese soporte anímico que te inspiran a seguir adelante. En especial a mi hermano, mi amigo de mi corazón, Ricardo Racchumi Ocaña, que se encuentra en una dimensión aún desconocida en presencia de Dios, pero con el anhelo constante de volver a estar juntos.

## AGRADECIMIENTO

A mi asesora, Dra. Fátima Zavala de Cruz por su pericia y su colaboración continua y persistente para desarrollar y finalizar este proyecto.

A mi co-asesor, Erik Lolo Ivar Ortiz Alva, por brindarme las bases de información y su experiencia para el desarrollo del proyecto.

A los docentes miembros del jurado, por sus observaciones y sugerencias pertinentes en la mejora del proyecto de investigación.

A mis amigos y colaboradores John, Yemmy, Paola y Katherine, por su experiencia en investigación aportando información valiosa y por su tiempo para el desarrollo del proyecto.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

## ÍNDICE

|   |      |
|---|------|
| <b>JURADO DICTAMINADOR</b> .....  | ii   |
| <b>DEDICATORIA</b> .....  | iii  |
| <b>AGRADECIMIENTO</b> .....   | iv   |
| <b>ÍNDICE</b> .....   | v    |
| <b>RESUMEN</b> .....  | vii  |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | viii |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 1    |
| <b>1.1. Realidad problemática</b> .....   | 1    |
| <b>1.2. Justificación y relevancia</b> .....  | 3    |
| <b>1.3. Marco teórico conceptual</b> .....  | 4    |
| <b>1.4. Problema</b> .....  | 9    |
| <b>1.5. Objetivos</b> .....   | 9    |
| <b>1.5.1. Objetivo general</b> .....  | 9    |
| <b>1.5.2. Objetivo específico</b> .....   | 9    |
| <b>II. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....  | 10   |
| <b>2.1. Tipo de investigación: Cuantitativa</b> .....   | 10   |
| <b>2.2.1. Área</b> .....  | 10   |
| <b>2.1.2. Línea de investigación</b> .....  | 10   |
| <b>2.2. Población muestral</b> .....  | 10   |
| <b>2.3. Criterios de inclusión</b> .....  | 10   |
| <b>2.4. Unidad de análisis</b> .....  | 10   |
| <b>2.5. Instrumentos</b> .....  | 11   |
| <b>2.6. Procedimiento</b> .....   | 11   |
| <b>2.6.1. Obtención de secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2 reportadas para la región La Libertad, Perú.</b> ..... | 11   |
| <b>2.6.2. Obtención de las secuencias de referencia de los genes E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....                   | 12   |
| <b>2.6.3. Alineamiento local de las secuencias nucleotídicas del virus SARS-CoV-2</b> .....                             | 13   |
| <b>2.6.4. Alineamiento múltiple de secuencias nucleotídicas del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....                | 14   |
| <b>2.6.5. Análisis integral de las frecuencias mutacionales del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....                | 16   |
| <b>2.6.5.1. Determinación de la frecuencia de mutación del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....                     | 16   |

|  |    |
|--|----|
| <b>2.6.5.2. Determinación de la frecuencia de mutación sitio específica del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....   | 17 |
| <b>2.6.5.3. Determinación de la frecuencia de mutaciones puntuales del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....  | 17 |
| <b>2.6.5.4. Determinación de la frecuencia de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión del gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....                 | 18 |
| <b>2.6.5.6. Determinación de las frecuencias de mutaciones sitio específicas a nivel de aminoácidos de las proteínas codificadas por el gen E y N del virus SARS-CoV-2</b> ..... | 19 |
| <b>2.6.6. Construcción de los árboles filogenéticos para las secuencias nucleotídicas de los genes E y N del virus SARS-CoV-2</b> .....  | 20 |
| <b>2.7. Definición de variables</b> .....  | 24 |
| <b>2.7.1. Variables aleatorias:</b> .....  | 24 |
| <b>2.8. Consideraciones éticas y de rigor</b> .....  | 25 |
| <b>III. RESULTADOS</b> .....   | 26 |
| <b>IV. DISCUSIÓN</b> .....   | 43 |
| <b>V. CONCLUSIONES</b> .....   | 51 |
| <b>VI. RECOMENDACIONES</b> .....   | 52 |
| <b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....   | 53 |
| <b>VIII. ANEXOS</b> .....  | 81 |

## RESUMEN

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 continúa afectando a cientos de personas en todo el mundo; en ese sentido, las alternativas de prevención como las vacunas o los tratamientos emergentes son relevantes. Este estudio analizó mutaciones en los genes E y N del SARS-CoV-2 en la Región La Libertad, Perú, durante los años 2020 - 2022 utilizando datos del GISAID. De los 869 genes E y 875 genes N analizados, el 48,4% y el 99,5%, respectivamente, presentan al menos una mutación. En el gen E se identificaron 17 sitios nucleotídicos con mutaciones, siendo c.26C>T el más frecuente (96%). Todas las mutaciones fueron sustituciones, con un 52,9% de transiciones y un 47,1% de transversiones. En el gen N se encontraron 162 sitios nucleotídicos con mutaciones, siendo c.610G>C el más frecuente (73,5%). Todas las mutaciones fueron sustituciones, con un 65,4% de transiciones y un 34,6% de transversiones. Alteraciones que podrían interferir con el diagnóstico y la "viabilidad" viral. Los sitios de nucleótidos mutados los convierten en objeto de investigación para proponer nuevas estrategias de control y diagnóstico.

**Palabras clave: COVID-19, Mutación, virus, pandemia**

## ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus continues to affect hundreds of people worldwide. In this sense, prevention mechanisms such as vaccines or promising treatments are relevant. The SARS-CoV-2 genome has several mutations that can alter structural proteins, which could suggest a change in detection and/or treatment strategies for the infection. Therefore, this study analyzed point mutations in the E and N genes of SARS-CoV-2, considered of importance, because they are highly conserved. The results show 17 mutated sites in the E gene and 162 mutated sites in the N gene. In addition, the most frequent mutation for the E gene is the c.26C>T substitution and the c.610G>C mutation is the most frequent in the N gene. The sites where these mutations are located make them the object of research to propose diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords: COVID-19, Mutation, virus, pandemic**



## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Realidad problemática

En las dos últimas décadas los virus se han convertido en una amenaza potencial para el ser humano, en especial los coronavirus, de los cuales, se han expuesto episodios con características emergentes (Dabach, 2021; Who, 2020). En el 2002 apareció el primer coronavirus con capacidad de infectar al ser humano, causando la enfermedad llamada Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV, de sus siglas en inglés), posteriormente en el 2012 surgió el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, de sus siglas en inglés) y actualmente se manifestó el SARS-CoV-2, surgido en Wuhan, China en noviembre del 2019, produciendo una enfermedad infecciosa denominada COVID-19 (del inglés, coronavirus disease 2019) (Dabach, 2021; Who, 2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023), a nivel global se han reportado aproximadamente 770,085,713 personas infectadas y 6,956,173 muertes hasta el 15 de setiembre de 2023. El Perú, uno de los países latinoamericanos más afectados por la pandemia, cuenta hasta el 15 de setiembre de 2023 con 4,518,506 casos confirmados y 221.480 muertes, así mismo, la región La Libertad presenta 182,501 de casos totales y 11,102 defunciones (MINSA, 2023).

En la actualidad, la tasa de fallecimientos se ha reducido debido a la constante vacunación, la evidencia preliminar sobre el potencial de la vacuna resalta en la disminución de la mortandad en distintos grupos etarios (Escobar-Agreda et al., 2021). Sin embargo, el avance de la infección continúa con tendencia positiva, principalmente a causa de las diversas mutaciones que va experimentando el SARS-CoV-2. Dichas mutaciones provocan heterogeneidad genómica, manifestándose en el desarrollo de diversas variantes del SARS-CoV-2 que ponen en peligro la salud pública. En el Perú, específicamente para

la región La Libertad, se han reportado diversas variantes como: Lambda (C.37), Mu (B.1.621, B.1.621.1), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) y Ómicron (B.1.1.529) (OMS & INS, 2023). De las cuales Ómicron prevaleció a nivel nacional desde el primer semestre del año 2022, registrándose 27,627 casos confirmados según último reporte hasta el 17 de diciembre de 2023 (INS, 2023). Además, recientemente en el Perú se reportaron los primeros casos de la subvariante de Ómicron, Eris del linaje EG.5 siendo catalogada por la OMS como variante de interés (VOI) aumentando de este modo la probabilidad mutacional de su genoma, lo cual conllevaría a un riesgo sanitario emergente.

En relación con el diagnóstico del virus SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud (MINSU), desde su centro de operaciones de análisis molecular del Instituto Nacional de Salud (INS), sigue un protocolo inicial alineado con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En este contexto, en el Perú se ha adoptado el uso de las Instrucciones para la aplicación del Kit para la detección molecular de SARS-CoV-2, GeneProof®. Este kit utiliza los canales de detección FAM (genes Rdrp/E), HEX (control interno) y CY5 (gen N). La combinación de estos genes clave se ha seleccionado estratégicamente para mejorar la detección del virus SARS-CoV-2 con un nivel de confianza superior.

## 1.2. Justificación y relevancia

Las frecuencias mutacionales o heterogeneidad genómica del SARS-CoV-2 representan las dianas moleculares para monitorear la evolución viral. Tanto las variaciones génicas como las pérdidas de nucleótidos, pueden ocasionar un aumento o letargo del potencial patógeno, limitando así el desarrollo de vacunas y fármacos. De esta manera, el conocimiento actualizado sobre la evolución del virus se vuelve significativo. Aquí las investigaciones bioinformáticas como el análisis del perfil mutacional, la filogenia, la estructuración por homología, y todos los ensayos exploratorios del genoma, cumplen un rol trascendental debido a que permiten teorizar y predecir las estrategias de infección, las tasas de transmisión y la epidemiología del SARS-CoV-2, generando aportes en el entendimiento de la estructura viral y el plan de vacunación.

La búsqueda de variaciones y el índice de la frecuencia mutacional, genera un paso muy significativo que debe ser continuo, veloz y contemporáneo. Con el tiempo podrían aparecer mutaciones en el virus SARS-CoV-2 en las regiones altamente conservadas que regulan la “viabilidad” viral; de este modo, podría verse comprometida la efectividad de los métodos de diagnóstico, el muestro, el manejo de la conservación, el transporte y la calidad de la extracción de la muestra.

En consecuencia, el rastreo de mutaciones en las regiones altamente conservadas como los genes N y E adquieren gran relevancia. Por un lado, el gen N codifica para la proteína N, la cual forma parte de la nucleocápside viral, de modo que mutaciones en este gen repercuten directamente en el correcto ensamblaje de la nucleocápside para mantener la “viabilidad” del virus. Así mismo el gen E, que codifica para la proteína E, la cual está implicada en el ensamblaje, la liberación de virus y la inducción de apoptosis -mediante mecanismos de Respuesta a Proteínas Desplegadas (UPR, de sus siglas en inglés)- en la

célula huésped, facilitando así la patogenicidad. En ese contexto, una visión global de la mutación de los genes E y N puede contribuir a la especificidad del diagnóstico clínico. Además, el constante monitoreo genómico facilita la toma de decisiones para la prevención de contagios y muertes.

### 1.3. Marco teórico conceptual

La clasificación taxonómica de los coronavirus los distribuye en 39 especies de CoV en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias ubicándose en la familia Coronaviridae, suborden Coronidovirineae, orden Nidovirales y reino Riboviria. y están alienadas genotípicamente y serológicamente en cuatro géneros principales; AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV y DeltaCoV, descritos por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (Wu et al.,2020).

El SARS-CoV-2 (del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2), es un virus de ARN monocatenario y séptimo miembro de la familia Coronaviridae (OMS, 2021). Son virus envueltos que contienen genoma de ARN de sentido positivo, no segmentado y principalmente con hospederos vertebrados (Masters, 2006 y Malik, 2020). El análisis filogenético de todo el genoma muestra que el SARS-CoV-2 está agrupado con el SARS-CoV y los coronavirus relacionados con el SARS (SARS-CoV) que se encuentran en los murciélagos (Coronavirus Study Group of the ICTV, 2020).

El SARS-CoV-2, como todos los coronavirus posee una estructura que los envuelve, de consistencia lipoproteica, dentro de la cual encontramos a su genoma, una hebra de ARN monocatenario en sentido positivo (+), de aproximadamente 30 Kilobases, considerado como uno de los genomas más grandes en este grupo (Felsenstein, 2020). El genoma presenta contenidos variados de G + C entre 32% a 43% aproximadamente (Rota, 2003; Lu, 2020 y Kirtipal, 2020). El SARS-CoV-2 se compone de 15 marcos de

lectura abiertos (ORF, del inglés Open Reading Frame), los cuales presentan un codón de iniciación y un codón de terminación. El primer marco de lectura ORF 5' (ORF1a / b) corresponde a aproximadamente 2/3 del genoma, y codifica para las poliproteínas pp1a y pp1ab que son escindidas por proteasas, dicho evento conocido como clivaje da origen a 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) generando el complejo viral replicasa-transcriptasa (Khailany et al., 2020).

Por otra parte, los genes cercanos a 3' o ORF3', que corresponde al tercio restante del genoma, presenta los genes que codifican proteínas estructurales y accesorias (Khailany et al., 2020). En consecuencia, los ORFs principales codifican para proteínas Spike (S), Envoltura (E), Nucleocápside (N) y Membrana (M). La proteína (S) de superficie, tiene como función reconocer el receptor de la célula huésped (la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)), para eventualmente formar un complejo “llave-cerradura”, facilitando el ingreso del virus a la célula. La proteína (E), la proteína (M) y la proteína (N) se unen al ARN y es fundamental para el ensamblaje del virión (Khailany et al., 2020). Adicionalmente, el genoma del SARS-CoV-2 cuenta con ORFs accesorias que codifican para las proteínas 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b y 10. De las cuales muchas de sus funciones permanecen en estudio. Por lo tanto, la mayoría de las proteínas codificadas por los ORF1a y ORF1ab son esenciales para la replicación del virus y también para la adaptación del mismo a un nuevo huésped. (Wu et al y Khailany et al, 2020).

El gen E con ID: 43740570. Se compone aproximadamente de 228 nt y codifica para la proteína estructural E de unos 75 a 76 aminoácidos (NCBI, 2022). El gen E es el más pequeño de los genes estructurales, además es del que menos se conoce. Cabe resaltar, que su secuencia de nucleótidos se encuentra altamente conservada, su estructura confiere un extremo amino hidrófilo de 7 a 12 aminoácidos, cargado negativamente, lo

continúa un dominio transmembrana hidrófobo (TMD) de 25 aminoácidos, y finaliza con un extremo carboxilo hidrófilo de carga variable (Hassan, 2020; Schoeman, 2019). Además, la región TMD está formada por una hélice  $\alpha$  anfipática que puede oligomerizarse estructurando un poro para la movilización iónica en las membranas; una parte del TMD consta de aminoácidos neutros no polares, que confieren una fuerte hidrofobicidad a la proteína (Schoeman, 2019). En consecuencia, el extremo C-terminal también exhibe cierta hidrofobicidad, debido a la presencia de un grupo de aminoácidos básicos cargados positivamente, pero es menor a comparación del TMD (Schoeman, 2019).

No obstante, existen vacíos respecto a la función que cumple, pues diversos estudios no han dilucidado por completo el rol de la proteína E en la invasión, replicación y liberación viral. Sin embargo, se conoce que el gen E en la envoltura de la partícula viral funciona interactuando con otros genes estructurales. Una relación muy conocida es la interacción de las proteínas que codifican los genes E y M. Dicha relación ayuda en el mantenimiento de la estructura y forma de la partícula viral, además de promover la liberación (Omari et al., 2019). Asimismo, la mutación del gen E, parece estar implicado en la activación de complejo proteico NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) regulador de genes anti-apoptóticos (Ruch et al., 2012).

El gen N con ID: 43740575, está formado por 1260 nt y codifica para la proteína estructural N de unos 419 aminoácidos (NCBI, 2022). La proteína N tiene cinco dominios, el Dominio N-terminal (NTD), Dominio de unión a ARN (RBD), Dominio de enlace (LINK), Dominio de dimerización (DIMER) y un Dominio C-terminal (CTD) (Cubuk et al., 2021), todos con características variables, pero de manera general tienen como función empaquetar el ARN del virus en la ribonucleocápside helicoidal. Además,

participa de modo directo, interactuando con las otras proteínas estructurales durante el ensamblaje del virión (Arya et al., 2021). El genoma viral expresa el gen N en abundancia para formar la nucleocápside, la cual está protegida a su vez por una envoltura lipídica (Carlson et al., 2020). El gen N está involucrado en el ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y la respuesta de la célula huésped a la infección viral, convirtiéndose en ese sentido, en un objetivo potencial para diagnósticos y tratamientos (Savastano et al., 2020). Estudios han demostrado que la expresión transitoria del gen N aumenta sustancialmente la producción de partículas similares a virus (VLP). En ese sentido, la importancia del gen N recae en el proceso de conformación de la envoltura viral (Xu et al., 2020).

A pesar del alto grado de conservación de los genes E y N, estos no se encuentran exentos de mutaciones. La mutación es el proceso principal que origina la diversidad genómica en una secuencia de nucleótidos. Una mutación es la modificación o cambio de uno o varios nucleotídicos en una determinada región del genoma denominada gen, donde dicho cambio lo diferencia de su secuencia de referencia (Villareal, 2008). Existen diferentes tipos de mutaciones que pueden presentarse en los virus, de manera general las mutaciones son del tipo puntuales, y se clasifican en dos ramas, por un lado, están las denominadas mutaciones sinónimas o “mutaciones silenciosas”, las cuales no causan una sustitución aminoacídica, gracias al reordenamiento del código genético, pues existen diversos codones para el mismo aminoácido. Por otro lado, están las mutaciones no sinónimas, las cuales, si causan una sustitución aminoacídica, y son las mutaciones de interés evolutivo. (Bakshamdeh et al., 2021).

La mutación de sentido erróneo D614G (mutación no sinónima), es una de las más conocidas, consiste en que G (Glicina) reemplazó a D (ácido aspártico) en la posición 614 en su genoma, también en regiones conservadas como el gen N, se encontró la

mutación 8782C>T en ORF1-ab (mutación sinónima) y la mutación 28144T>C (mutación sin sentido). Del mismo modo, en los virus se presentan deleciones, las cuales se originan debido a la eliminación de uno o más pares de bases en la secuencia genómica. Una deleción conocida en el gen E, la pérdida de G en la posición 70. Además, en el gen E se hallaron mutaciones no sinónimas en el dominio C-terminal como: A36V, L26F, L37H y L39M (Hassan et al., 2020).

En ese sentido, los virus ARN de manera general, presentan una tasa rápida de sustitución de nucleótidos, debido principalmente a la evolución viral que está determinada por la selección natural (Comas et al., 2005). Cabe resaltar que las mutaciones teniendo en cuenta el principio de selección natural pueden “corregir o eliminar” variaciones en las poblaciones naturales (Drake, 1991).

En consecuencia, una alta tasa mutacional conlleva a “desarmar” la estructura genética inicial provocando la heterogeneidad genómica (Comas et al., 2005). De modo que, la frecuencia de mutaciones ocurridas en un genoma para virus ARN de sentido positivo como en SARS-CoV-2 se pueden expresar como la “modificación” de nucleótidos por sitio y por infección celular, las cuales presentan un rango entre  $10^{-6}$  y  $10^{-3}$  (Sanjuán et al., 2010).

En SARS-CoV-2 la frecuencia mutacional está determinada por ciertos factores característicos, como el gran tamaño del genoma y ARN polimerasa dependiente de ARN de baja fidelidad, los cuales llegan a determinar la frecuencia mutacional dando como resultado, la coexistencia de nuevas variantes (Majumdar, 2020).



#### **1.4. Problema**

¿Cuál es la frecuencia de mutaciones puntuales de los genes E y N de virus SARS-CoV-2 de variantes reportadas en la región La Libertad entre 2020 - 2022?

#### **1.5. Objetivos**

##### **1.5.1. Objetivo general**

Describir el perfil mutacional de los genes E y N de variantes de virus SARS-CoV-2 de pacientes infectados en la región La Libertad entre 2020 – 2022.

##### **1.5.2. Objetivo específico**

Describir el tipo de mutación puntual más frecuente en los genes E y N de variantes de SARS-CoV-2 reportadas para la región de La Libertad entre 2020 y 2022.

Describir las frecuencias de inserciones, deleciones y sustituciones de los genes E y N de variantes de SARS-CoV-2 reportadas para la región La Libertad entre 2020 y 2022.

Describir las relaciones filogenéticas en los genes E y N de variantes de SARS-CoV-2 reportadas para la región de La Libertad entre 2020 y 2022.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1. Tipo de investigación: Cuantitativa

Por el fin que persigue: Básica

Por el diseño de contrastación: Descriptiva

#### 2.2.1. Área

1.00.00 -- Ciencias Naturales

#### 2.1.2. Línea de investigación

1.06.03 -- Bioquímica, Biología molecular

### 2.2. Población muestral

Todos los pacientes de la región La Libertad durante 2020 – 2022, registrados en la base de datos del GISAID

### 2.3. Criterios de inclusión

Pacientes que presentaban secuencias nucleotídicas completas del gen E y N del virus SARS-CoV-2

Pacientes que presentaban secuencias nucleotídicas determinadas del gen E y N del virus SARS-CoV-2

Pacientes que presentaban secuencias nucleotídicas del gen E y N durante los años 2020 - 2022

### 2.4. Unidad de análisis

Una secuencia nucleotídica del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad durante 2020 – 2022

Una secuencia nucleotídica del gen N del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad durante 2020 - 2022

## 2.5. Instrumentos

Base de datos del Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)

Ficha de recolección de datos en el software Microsoft Excel 2023

## 2.6. Procedimiento

### 2.6.1. Obtención de secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2 reportadas para la región La Libertad, Perú.

Para obtener todas las secuencias genómicas completas reportadas para la región La libertad, Perú durante los años 2020 – 2022, se accedió a la base de datos de virus, Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID), con dirección web: <https://gisaid.org/about-us/mission/>. Para el efecto, se generó una cuenta de acceso a través de la afiliación con una dirección de correo institucional que utiliza el dominio de nivel superior "unitru.edu.pe". En esta cuenta, se proporcionó una contraseña que permitió acceder al motor de búsqueda EpiCoV™ (<https://epicov.org/epi3>). La configuración de búsqueda se ajustó para enfocarse en la sección "location", donde inicialmente se seleccionó "South America", seguido por el país "South America/Perú" y, por último, la región "South America/Perú/La Libertad". Inmediatamente, se desplegó una ventana que mostró todas las secuencias genómicas con un identificador único (EPI\_ISL\_ID), lo que resultó sumamente útil para el seguimiento y la referencia de secuencias deseadas.

Se halló un total de 910 secuencias nucleotídicas del genoma completo del SARS-CoV-2 durante los años 2020 - 2022. Para recopilar esta información, se examinó cada secuencia de manera individual mediante su identificador único descrito como EPI\_ISL\_ID. Las secuencias nucleotídicas del genoma completo

se encontraron en formato FASTA, lo que facilitó su descarga en la aplicación "Bloc de Notas". El proceso de acceso y descarga se repitió hasta obtener las 910 secuencias del genoma completo del virus SARS-CoV-2 que fueron almacenadas en una carpeta dentro del disco duro del ordenador.

### **2.6.2. Obtención de las secuencias de referencia de los genes E y N del virus SARS-CoV-2**

Las secuencias génicas de referencia para el análisis mutacional del virus SARS-CoV-2 se obtuvieron del National Center for Biotechnology Information (NCBI) a través de su sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. En esta página, se navegó a la pestaña "All databases" y se seleccionó la opción "Gene". Luego, se realizó una búsqueda utilizando los siguientes términos: "E of SARS-CoV-2", lo que llevó a una interfaz donde se localizó la secuencia de referencia denominada "RefSeq Proteins" identificada como "E – envelope protein - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Host: human, vertebrates)" con el identificador Gene ID: 43740570.

A continuación, se hizo clic en el botón "RefSeq.genome", lo que desplegó una ventana con toda la información relativa del gen E. Se seleccionó la opción "FASTA" y se procedió a copiar y pegar tanto el nombre como la secuencia nucleotídica en la aplicación "Bloc de Notas". La secuencia se renombró personalmente como "Sequence GEN E" y se almacenó en el disco duro de una laptop *DELL* modelo Inspiron, con procesador Intel® Core™ i7.

Para obtener la secuencia génica de referencia del gen N del virus SARS-CoV-2 con ID: 43740575, se realizaron los pasos anteriormente descritos, nombrando a la secuencia como "Sequence GEN N" y se almacenó en el disco duro de una laptop *DELL* modelo Inspiron, con procesador Intel® Core™ i7.

### 2.6.3. Alineamiento local de las secuencias nucleotídicas del virus SARS-CoV-2

Para localizar a los genes E y N dentro de las 910 secuencias nucleotídicas del genoma completo del virus SARS-CoV-2 reportadas para la región La Libertad durante los años 2020 – 2022, se llevó a cabo un alineamiento local de dichos genes. Este proceso se ejecutó utilizando la unidad web "EMBOSS Water", que se encontró disponible a través del servidor "Job Dispatcher" desarrollado por el European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) y se accedió a través de la página web <https://wwwdev.ebi.ac.uk/Tools/jdispatcher/>.

En esta plataforma, se eligió la herramienta "Pairwise Sequence Alignment (PSA)". Dentro de esta categoría, se optó por el motor de alineación local "EMBOSS Water", el cual utiliza el algoritmo Smith-Waterman, modificado para mejorar la velocidad en el cálculo de la alineación local entre dos secuencias.

Este motor presentó una interfaz de entrada de datos denominada "Input Form". En esta interfaz, se procedió a configurar los parámetros básicos de acuerdo a los requisitos del análisis. Se seleccionó la opción "DNA" para la secuencia de entrada, y se subió el archivo de la secuencia de referencia del gen E. Posteriormente, se adjuntó una de las 910 secuencias del genoma completo, las cuales habían sido previamente descargadas desde la GISAID y almacenadas en el ordenador.

Luego, en un segundo ítem denominado "Parameters / Output Format", se eligió el formato "FASTA" para la salida de datos. A continuación, se seleccionó "Submit" para enviar la información al servidor web y se procedió a renombrar el

alineamiento local con “2023-01-06 (Fecha según el GISAID y 1 (número asignado por el investigador)” de forma individual para las 910 secuencias.

Seguidamente, los resultados de este análisis, que representaban la secuencia completa del gen E, se copiaron y pegaron en un solo documento titulado "SECUENCIAS FINALES GEN E FASTA" utilizando la aplicación "Bloc de Notas".

Para completar el alineamiento local de las 910 secuencias genómicas correspondientes al gen N del virus SARS-CoV-2, se aplicaron las instrucciones descritas para el gen anterior.

Finalmente, se descartaron las secuencias con errores de secuenciación y se obtuvieron con éxito 869 secuencias nucleotídicas para el gen E y 875 secuencias nucleotídicas para el gen N.

#### **2.6.4. Alineamiento múltiple de secuencias nucleotídicas del gen E y N del virus SARS-CoV-2**

Con el propósito de detectar mutaciones puntuales en las 869 secuencias nucleotídicas del gen E, se llevó a cabo un alineamiento múltiple, comparando dichas secuencias con la secuencia de referencia del gen E, identificada por el código de acceso en GenBank: Gene ID: 43740570.

El análisis se llevó a cabo utilizando el software de código abierto denominado Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA), en su versión 11.0.10 diseñada para sistemas Windows de 64 bits. Para llevar a cabo el análisis, se empleó una computadora portátil de la marca *DELL*, modelo Inspiron, equipada con un procesador Intel® Core™ i7, 16.0 GB de memoria RAM y un sistema

operativo de 64 bits, procesador x64, que contó con 4 núcleos y 8 procesadores lógicos que respaldaron el proceso de análisis computacional.

Para iniciar el análisis, se importaron al programa MEGA las 869 secuencias nucleotídicas del gen E; además, de su secuencia de referencia. Para lo cual, se hizo clic en el botón "Align" y se seleccionó la opción "Edit/Build Alignment". En esta sección, se eligió "Create a new alignment," lo que abrió una interfaz en la que se especificó "DNA" como el tipo de datos a analizar.

Luego, se seleccionó "Edit" y se optó por "Insert Sequence From File" para cargar el archivo desde los registros locales de la computadora. Una vez seleccionado el documento, se hizo clic en "Abrir" para cargar toda la información génica en MEGA. A continuación, se resaltó todo el contenido mediante la combinación "Ctrl + A". Posteriormente, se presionó el botón "Alignment" y se eligió el método de alineamiento Clustal W en la sección "Align by Clustal W."

Posteriormente, en otra interfaz denominada "Alignment," en la sección "Multiple Alignment," se configuró un valor de 15.0 para "Gap Open Penalty" y un valor de 6.6 para "Gap Extension Penalty." Luego, se confirmó la selección haciendo clic en "OK." El software MEGA llevó a cabo el proceso de alineación de las secuencias génicas durante aproximadamente 72 horas. El resultado del alineamiento nucleotídico se guardó en el disco duro de la computadora con el nombre "Secuencias Alineadas Gen E".

Finalmente, se realizó un alineamiento múltiple de la proteína codificada por el gen E. Para este análisis se importó al Software MEGA el archivo denominado "Secuencias Alineadas Gen E" anteriormente evaluado; seguidamente, se utilizó la función "Translate DNA to protein and vice versa" de la barra de herramientas. Después, se confirmó el código genético estándar dando

clic en la opción “yes”; este paso, condujo a la generación inmediata de una interfaz que mostró las secuencias alineadas de la proteína codificado del gen E del virus SARS-CoV-2.

Por otra parte, el análisis de alineamiento múltiple para los 875 genes N como de la proteína codificada por el gen N del virus SARS-CoV-2, fue realizado siguiendo la metodología descrita en los párrafos anteriores; no obstante, el software MEGA llevó a cabo el proceso de alineación de las secuencias génicas durante aproximadamente una semana equivalente a 168 horas. El resultado del análisis se guardó en el disco duro de la computadora con el nombre "Secuencias Alineadas Gen N".

## **2.6.5. Análisis integral de las frecuencias mutacionales del gen E y N del virus SARS-CoV-2**

### **2.6.5.1. Determinación de la frecuencia de mutación del gen E y N del virus SARS-CoV-2**

A partir del alineamiento múltiple de las 869 secuencias nucleotídicas del gen E, se realizó una comparación manual de una de ellas con la secuencia nucleotídica de referencia del gen E. Los datos obtenidos se organizaron en tablas utilizando el software Excel y se clasificaron según la condición de cada secuencia del gen E, ya sea con mutaciones o sin mutaciones. Para determinar la frecuencia de mutación para el gen E en el conjunto total de secuencias analizadas, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Frecuencia de mutación del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de genes E según condición}}{\text{Total de genes E}} \times 100$$



Asimismo, se determinó la frecuencia de mutación para el gen N del virus SARS-CoV-2 en el conjunto total de secuencias analizadas; para lo cual, se siguió la metodología descrita anteriormente para el gen E

#### **2.6.5.2. Determinación de la frecuencia de mutación sitio específica del gen E y N del virus SARS-CoV-2**

Para calcular la frecuencia de mutación en cada sitio nucleotídico del gen E, se llevó a cabo una revisión manual de cada posición a lo largo de los 228 nucleótidos que componen el gen E. Durante este análisis, se examinaron los sitios nucleotídicos que presentaban mutaciones, se los contabilizó y se organizaron en tablas utilizando el Software Excel. Posteriormente, se calculó la frecuencia de mutación sitio específica para el gen E, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Frecuencia de mutación sitio específica del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de genes E con sitio específico mutado}}{\text{Total de genes E mutados}} \times 100$$

Así mismo, para calcular la frecuencia de mutación sitio específica para el gen N, se siguió la metodología descrita en el párrafo anterior.

#### **2.6.5.3. Determinación de la frecuencia de mutaciones puntuales del gen E y N del virus SARS-CoV-2**

Para determinar la frecuencia de las mutaciones puntuales del gen E, se realizó un cotejo manual de los datos de las tablas organizadas en el Software Excel. Este análisis, se realizó con la finalidad de clasificar los datos de las mutaciones puntuales en categorías como: deleciones,

inserciones y/o sustituciones. Luego, se procedió a calcular la frecuencia de mutaciones puntuales usando la fórmula siguiente:

$$\text{Frecuencia de mutación puntual del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de mutación puntual de un solo tipo en el gen E}}{\text{Total de mutaciones puntuales del gen E}} \times 100$$

Del mismo modo, para determinar la frecuencia de mutaciones puntuales del gen N, se siguió la metodología descrita en el párrafo anterior.

#### 2.6.5.4. Determinación de la frecuencia de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión del gen E y N del virus SARS-CoV-2

Para determinar la frecuencia de las mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión del gen E del virus SARS-CoV-2, se realizó un cotejo manual de los datos de las tablas organizadas en el Software Excel. Este análisis, se llevó a cabo con el propósito de distinguir las mutaciones de sustitución en función de sus tipos, ya sea sustituciones por transición o por transversión. Luego, se procedió a calcular las frecuencias de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión usando las fórmulas siguientes:

$$\text{Frecuencia de mutación puntual de sustitución por transición del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de mutaciones de sustitución por transición para el gen E}}{\text{Total de mutaciones puntuales por sustitución del gen E}} \times 100$$

$$\text{Frecuencia de mutación puntual de sustitución por transversión del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de mutaciones de sustitución por transversión para el gen E}}{\text{Total de mutaciones puntuales por transversión del gen E}} \times 100$$

Del mismo modo, para el gen N se calculó la frecuencia de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión.

#### 2.6.5.5. Determinación de la frecuencia de mutaciones a nivel de aminoácidos del gen E y N del virus SARS-CoV-2.

A partir del alineamiento múltiple de los 869 genes E aislados del virus SARS-CoV-2, se realizó un análisis mutacional a nivel de aminoácidos usando el Software MEGA. En primer lugar, se importaron las secuencias nucleotídicas alineadas en el programa y se utilizó la función "Translate DNA to protein and vice versa" de la barra de herramientas. Después de confirmar el código genético estándar, dando clic en la opción "yes" se generó una interfaz que mostraba las secuencias de aminoácidos alineadas. A continuación, se realizó un cotejo manual para identificar las mutaciones a nivel de aminoácidos. Los datos resultantes se registraron en tablas utilizando el Software Excel y se clasificaron en categorías como: mutación sin sentido, silenciosa, cambio de sentido sinónima y/o cambio de sentido no sinónima. Luego, se procedió a calcular la frecuencia de mutaciones a nivel de aminoácidos usando la fórmula siguiente:

$$\text{Frecuencia de mutación a nivel de aminoácido del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de mutación de un solo tipo a nivel de aminoácido}}{\text{Total de mutaciones a nivel de aminoácidos del gen E}} \times 100$$

De igual manera, para calcular la frecuencia de mutaciones a nivel de aminoácidos del gen N, se siguió la misma metodología del párrafo anterior.

#### **2.6.5.6. Determinación de las frecuencias de mutaciones sitio específicas a nivel de aminoácidos de las proteínas codificadas por el gen E y N del virus SARS-CoV-2**

Para calcular la frecuencia de mutación en cada sitio aminoacídico de la proteína codificada por el gen E, se realizó una revisión manual de cada posición a lo largo de los 75 aminoácido que estructuran a la proteína E. En este análisis, se examinó cada sitio aminoacídico con mutaciones y se los contabilizó. Estos datos se organizaron en tablas utilizando el Software

Excel. Posteriormente, se calculó la frecuencia de mutación sitio específica para la proteína codificada por el gen E, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Frecuencia de mutación sitio específica para la proteína del gen E} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de proteínas codificadas por el gen E con sitio específico mutado}}{\text{N}^\circ \text{ de proteínas mutadas codificadas por el gen E}} \times 100$$

De la misma manera, para calcular la frecuencia de mutación sitio específica para la proteína del gen N, se siguió la metodología descrita en el párrafo anterior.

## **2.6.6. Construcción de los árboles filogenéticos para las secuencias nucleotídicas de los genes E y N del virus SARS-CoV-2**

### **2.6.6.1. Determinación del modelo evolutivo para construir el árbol filogenético.**

Para determinar el modelo evolutivo, se utilizó el software MEGA. En este proceso, se importaron las 869 secuencias nucleotídicas del gen E, las cuales habían sido previamente alineadas en un alineamiento múltiple. Para cargar estos datos en MEGA, se seleccionó la opción "File" y se eligió "Open A File/Session," lo que permitió vincular los archivos locales. En esta etapa, se localizó el documento guardado con el nombre "Secuencias Alineadas Gen E," se abrió y se procedió a seleccionar "Analyze," seguido de "OK."

Luego, se accedió al apartado "Model," y se optó por la función "Find Best DNA/Protein models." A continuación, se seleccionó "Yes" lo que generó una ventana llamada "Model Selection (ML)". En esta fase, MEGA buscó el mejor modelo para lo cual construyó un árbol utilizando el método Neighbor-joining para diversas combinaciones y parámetros

evolutivos. Se configuró el parámetro estadístico para la obtención del árbol filogenético como "Nucleotide" debido a la naturaleza de los datos, y se aplicó la opción "Partial deletion" para manejar los valores faltantes o datos perdidos con un umbral de cobertura del sitio del "95%." Además, se estableció "none" como filtro de intercambio de rama y se asignaron "11" Threads para el análisis computacional.

En consecuencia, MEGA Propuso el modelo Jukes – Cantor (JC) siguiendo el parámetro denominado: Bayesian Information Criterion (BIC) el cual, es una herramienta importante para la selección de modelos de evolución molecular al construir árboles filogenéticos, ya que ayudó a elegir el modelo que mejor se ajustó a los datos genéticos disponibles y proporcionó una representación más precisa de la relación evolutiva.

Finalmente, para el análisis de determinación del modelo evolutivo del gen N, MEGA propuso el modelo Tamura Nei + Gamma distribution (TN93+G). Se siguió el mismo procedimiento que determinó el modelo del gen E, siguiendo los pasos anteriormente descritos.

#### **2.6.6.2. Obtención del árbol filogenético**

Luego de determinar el mejor modelo evolutivo para las secuencias nucleotídicas de los genes E y N, se procedió a generar el árbol filogenético correspondiente. En el software MEGA, se seleccionó la opción "Phylogenetics," lo que desplegó una lista de métodos para construir el árbol. Se optó por el método "Neighbor-Joining Tree," lo que abrió una interfaz denominada "Phylogeny Reconstruction".

En esta interfaz, se configuraron varios parámetros, como el "Phylogeny Test" con un número de 500 Bootstrap y la elección del

modelo evolutivo "Jukes-Cantor," basada en análisis previos. Los demás ítems se mantuvieron en sus configuraciones por defecto, y se confirmó la selección haciendo clic en "OK." Una vez completado el proceso, se mostró una ventana de edición junto con el árbol generado a partir de las secuencias nucleotídicas del gen E y se guardó con el nombre de "SECUENCIAS GEN E FILOGENIA" en el disco duro del ordenador.

Finalmente, para la construcción del árbol filogenético correspondiente al gen N, en la interfaz "Phylogeny Reconstruction" se configuró el proceso y se estableció un número de 500 Bootstrap y se eligió el modelo evolutivo "Tamura Nei – Model" junto a una distribución Gamma con un valor 0.22 en el ítem "gamma parameter". Este procedimiento siguió el mismo enfoque que se había utilizado previamente para determinar el modelo del gen E, siguiendo los pasos descritos anteriormente.

### **2.6.6.3. Modelado y edición del árbol filogenético**

Para la edición del árbol filogenético de las 869 secuencias nucleotídicas del gen E, primero se abrió el archivo del árbol filogenético llamado "SECUENCIAS GEN E FILOGENIA" en el software MEGA. El objetivo era generar un código que representara el árbol. En la ventana de MEGA, se ajustaron los parámetros de la siguiente manera: se hizo clic en el botón "File" y se seleccionó "Export Current Tree (Newick)", lo que abrió una ventana en la que se mantuvieron los valores por defecto y se confirmó haciendo clic en "Ok". Esto resultó en la generación de una nueva ventana que mostró el código de texto plano en formato "Newick".

Inmediatamente se guardó este código con el nombre "Newick Export Gen E árbol".

Luego, para llevar a cabo la edición, se empleó la plataforma "Interactive Tree Of Life v6" (iTOL versión 6.8.1), una herramienta en línea desarrollada por EMBL que se utiliza para la visualización, anotación y gestión de árboles filogenéticos, accediendo a esta plataforma en la dirección web <https://itol.embl.de/>.

Dentro de la plataforma, se accedió a la sección "Visualize support values. Explore clade distances" y se hizo clic en el botón "Upload a Tree". Esto abrió una nueva interfaz denominada "Upload a new tree", en la cual se ingresó un nombre para el árbol, que se renombró como "Phy E Tree". Luego, en el botón "Tree file", se subió el archivo "Newick Export Gen E árbol" que contenía el código y se seleccionó la opción "Upload".

Esto condujo a la aparición de una nueva interfaz que ofrecía diversas herramientas de edición, mostrando el árbol reconstruido en un formato circular de manera sencilla. Para mejorar la visualización del árbol se usó la ventana desplegable denominada "control panel" donde en la sección "Basic", se configuraron los ítems de la siguiente manera: "Mode", circular; "Mode option", por defecto; "Labels", Display; "Label options", en Font style en 10px; "Branch options" con Line style en 0.5 px.

El uso de colores para observar los clados se realizó indicando el clado con el "cursor del mouse" y seleccionado la opción "create a color range", luego la opción "create a new range" donde se colocó el número indicado en el cursor del mouse y seleccionando el color deseado, así

sucesivamente hasta lograr una óptima visualización del árbol filogenético. Finalmente, se guardó la imagen del árbol usando el botón “export” del “control Panel” donde se seleccionó el formato de salida “PNG” y la opción “Full image”, luego en “export” y el archivo se guardó en el disco duro del ordenador.

Para el modelado y edición de las 875 secuencias nucleotídicas del gen N, se aplicó la misma metodología previamente descrita.

## **2.7. Definición de variables**

### **2.7.1. Variables aleatorias:**

Frecuencia de mutaciones moleculares del gen E y N

Frecuencia de mutaciones por sustitución tipo transición

Frecuencia de mutaciones por sustitución tipo transversión

Frecuencia de mutaciones por delección

Frecuencia de mutaciones por inserción

Frecuencia de mutaciones sin sentido

Frecuencia de mutaciones silenciosas

Frecuencia de mutaciones con cambio de sentido sinónimas

Frecuencia de mutaciones con cambio de sentido no sinónimas



## 2.8. Consideraciones éticas y de rigor

El estudio se basó en un análisis descriptivo de datos genómicos de acceso público obtenidos de la plataforma EpiCoV™ del servidor web GISAID. Esta plataforma está respaldada por prestigiosas instituciones científicas gubernamentales de diversos países, lo que garantiza la facilidad de acceso a los datos y la validez de los estudios; asimismo, protege el anonimato de las personas infectadas por el virus SARS-CoV-2. En ese sentido, GISAID implementó un código único de identificación para todos los datos disponibles en la web, asegurando la confidencialidad en cumplimiento con las regulaciones de protección de la privacidad.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

### III. RESULTADOS

Se llevó a cabo un análisis de los datos recopilados de la base de información del GISAID para el gen E del virus SARS-CoV-2. Los resultados de este análisis describen los datos de la cantidad total de genes E del virus SARS-CoV-2 en la Región de La Libertad, Perú, durante los años 2020 - 2022. En ese contexto, de un total de 869 genes E aislados de pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2, el 48.4% (421 genes E) presentaron, al menos, una mutación a lo largo de su cadena nucleotídica (ver figura 1); mientras que, un 54.6% (448 genes E) no mostraron mutaciones en comparación con la secuencia de referencia nucleotídica del gen E (ver figura 1)

Asimismo, se identificaron un total de 17 sitios nucleotídicos con mutaciones (ver anexo A) para el gen E del virus SARS-CoV-2, a lo largo de su cadena nucleotídica de unos 228 nt. Se estimó la mutación puntual más frecuente siendo la sustitución c.26C>T con un 96% (404 de los 421 genes E mutados) (ver figura 2 y anexo A). Asimismo, se observó la mutación c.31A>G, con una frecuencia de 16% (67 de los 421 genes E mutados) (ver figura 2 y anexo A).

Adicionalmente, se determinaron los tipos de mutaciones puntuales presentes en el gen E del virus SARS-CoV-2 a partir de los 17 sitios nucleotídicos mutados (ver figura 2). De este modo, se estimó que el 100% (17) corresponden a mutaciones del tipo sustitución (ver figura 3 y anexo B).

Por otra parte, se clasificaron a las mutaciones puntuales del tipo sustitución halladas en el gen E, conforme a la alteración en sus bases nitrogenadas; de manera que, se observó un 52.9% de mutaciones de sustitución por transición (ver figura 4), destacando en esta categoría las mutaciones c.26C>T y c.31A>G como las más frecuentes (ver anexo C); en tanto, se halló un 47.1% de mutaciones de sustitución por transversión (ver figura 4 y anexo C).

Además, el estudio predictivo de la proteína codificada por el gen E del virus SARS-CoV-2, mostró mutaciones puntuales a nivel de aminoácidos. En ese entorno, se identificaron un 35.3% de mutaciones silenciosas (ver figura 5 y anexo D), 35.3% de mutaciones con cambio de sentido sinónimo (ver figura 5 y anexo D) y un 29.4% de mutaciones con cambio de sentido no sinónimo (ver figura 5 y anexo D). En esta última categoría destaca la mutación p.T9I, cambio de treonina por isoleucina en la posición 9 (ver figura 6 y anexo E) y la mutación p.T11A, cambio de treonina por alanina en la posición 11 (ver figura 6 anexo E).

Por otra parte, se analizó el gen N del virus SARS-CoV-2, siguiendo la misma metodología que el gen E. De igual forma, se recopilaron datos genéticos de la base de información del GISAID. Los resultados de este análisis describen los datos sobre la cantidad total de genes N del virus SARS-CoV-2 en la Región de La Libertad, Perú, durante los años 2020 - 2022. En ese contexto, de un total de 875 genes N aislados de pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2, el 99.5% (871 genes N) presentaron, al menos, una mutación a lo largo de su cadena nucleotídica (ver figura 8); mientras que, un 0.5% (4 genes N) no mostraron mutaciones en comparación con la secuencia de referencia nucleotídica para el gen N (ver figura 8).

Asimismo, se identificaron 162 sitios nucleotídicos con mutaciones (ver anexo F) para el gen N del virus SARS-CoV-2, distribuidos en la cadena nucleotídica de unos 1260 nt. Se estimó la mutación puntual más frecuentes siendo la sustitución c.610G>C con un 73.5% (640 de los 871 genes N mutados) (ver figura 9 y anexo F). Del mismo modo, se observaron las mutaciones c.608G>A y c.609G>A ambas con una frecuencia del 73% (636 de los 871 genes N mutados) (ver figura 9 y anexo F); de igual manera, la mutación c.38C>T con una frecuencia del 60.3% (525 de los 871 genes N mutados) (ver figura 9 y anexo F).

Por otra parte, se determinaron los tipos de mutaciones puntuales presentes en el gen N del virus SARS-CoV-2 a partir de los 162 sitios nucleotídicos mutados (ver figura 9). En ese sentido, se estimó que el 100% (162) corresponden a mutaciones del tipo sustitución (ver figura 10).

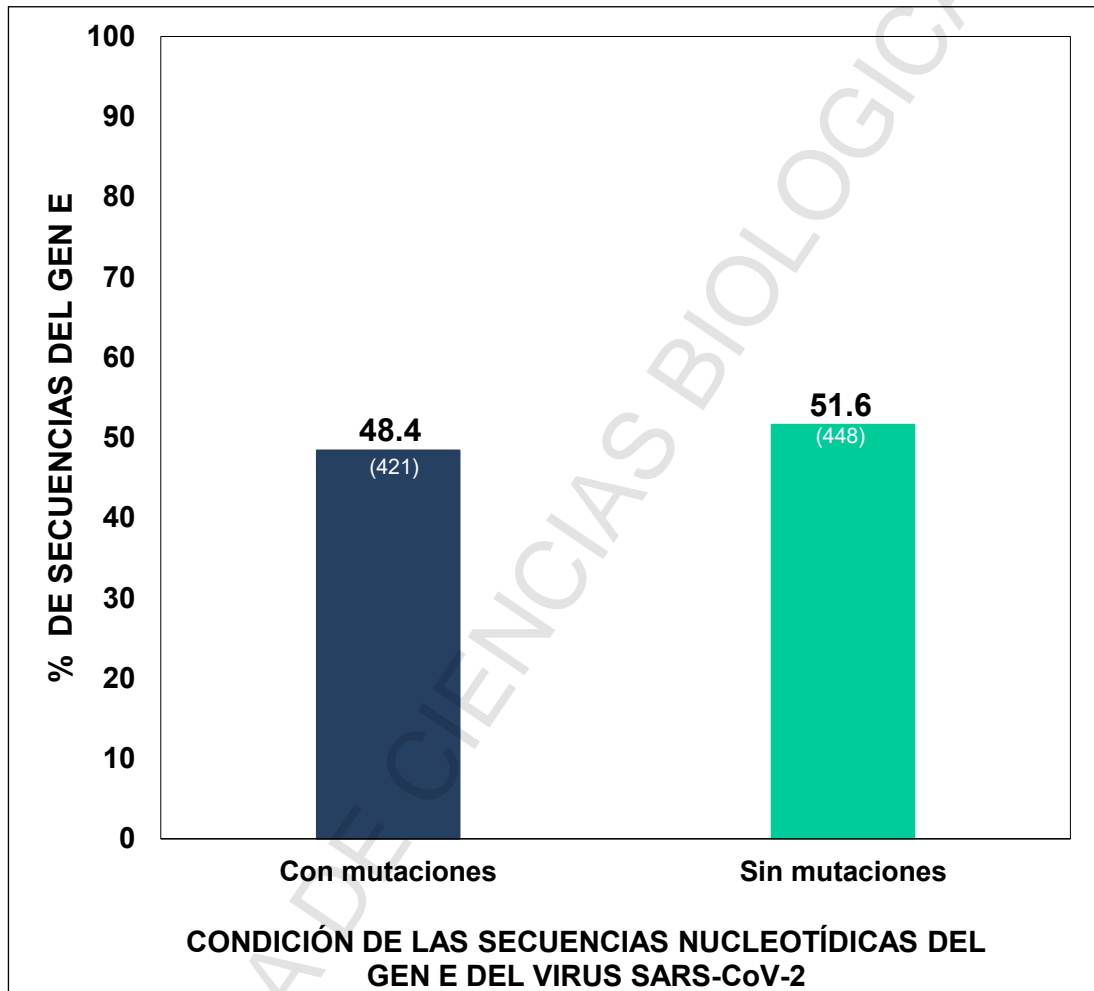
Asimismo, se clasificaron a las mutaciones puntuales del tipo sustitución halladas en el gen N, de acuerdo a la alteración en sus bases nitrogenadas; de manera que, se observó un 65.4% de mutaciones de sustitución por transición (ver figura 11), destacando en esta categoría las mutaciones c.38C>T, c.608G>A y c.609G>A como las más frecuentes (ver anexo H); en tanto, se halló un 34.6% de mutaciones de sustitución por transversión (ver figura 11), destacando en este caso la mutación c.640G>T con la mayor frecuencia (ver anexo H).

Además, el estudio predictivo de la proteína codificada por el gen N del virus SARS-CoV-2, mostró mutaciones puntuales a nivel de aminoácidos. En ese contexto, se identificaron un 0.6% de mutaciones sin sentido (ver figura 12), 38.3% de mutaciones silenciosas (ver figura 12), 22.2% de mutaciones con cambio de sentido sinónimo (ver figura 12) y un 38.9% de mutaciones con cambio de sentido no sinónimo (ver figura 12).

Por otra parte, con el propósito de ampliar el entendimiento de las mutaciones puntuales del gen E del virus SARS-CoV-2 aislados de pacientes de la Región de La Libertad durante los años 2020-2022, se generó un árbol filogenético en el cual se pudieron identificar 5 clados representados por diversos colores que han experimentado divergencias durante el periodo de 2020 a 2022 (ver figura 7). Asimismo, el gen N del virus SARS-CoV-2 aislados de pacientes de la Región de La Libertad durante los años 2020-2022 en la Figura 14, se muestra el árbol filogenético del gen N del virus SARS-CoV-2, con muestras de individuos de la región La Libertad durante 2020 -2022. En el cual se puedan notar 6 clados que han venido divergiendo a lo largo del tiempo.

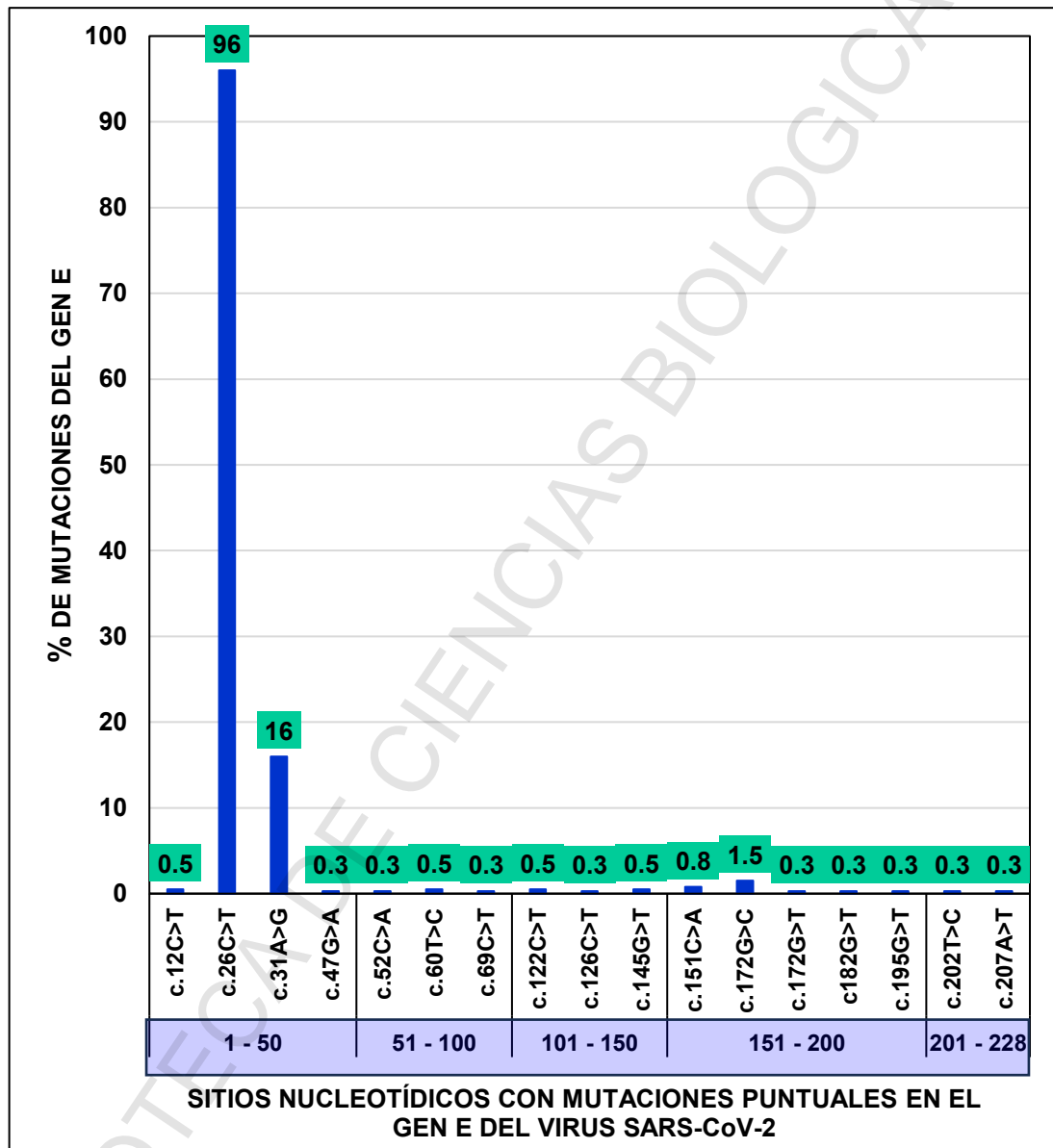
**Figura 1.**

*Frecuencia de mutación del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*



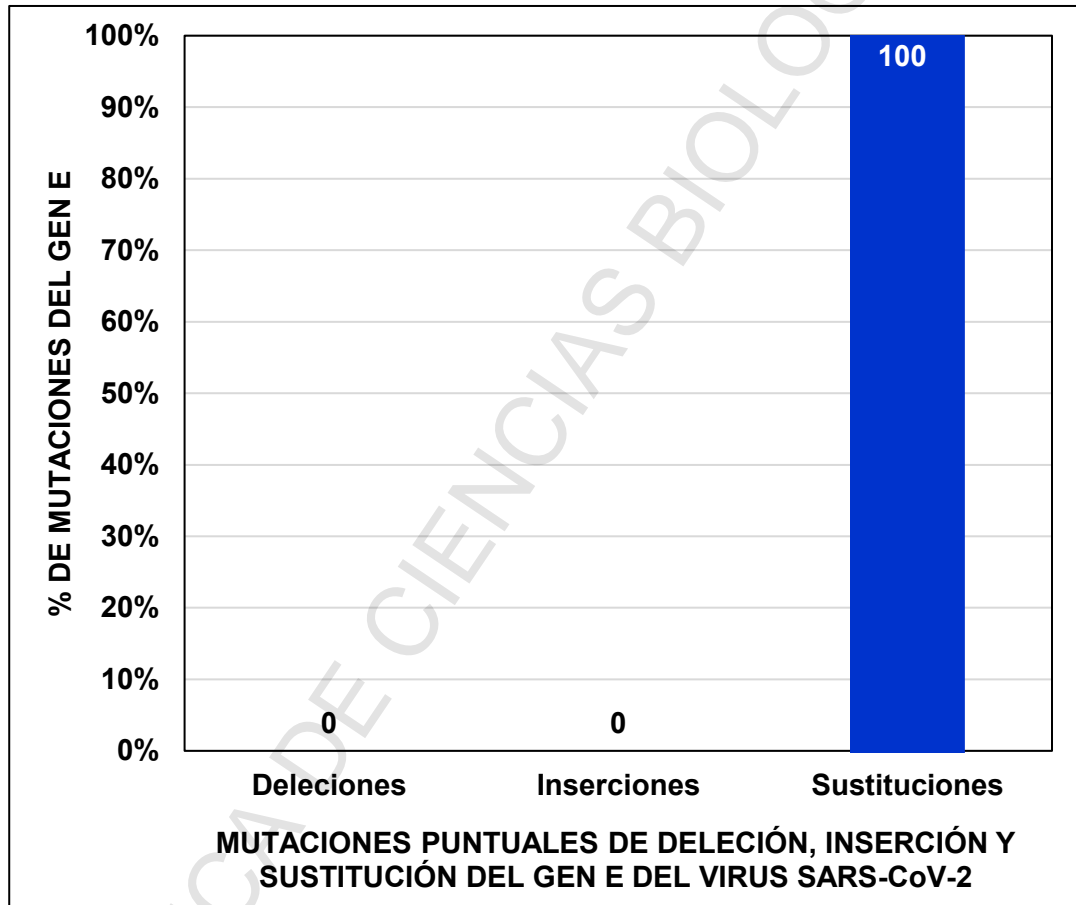
**Figura 2.**

*Frecuencia de mutaciones puntuales en sitios nucleotídicos del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registrados en el GISAID.*



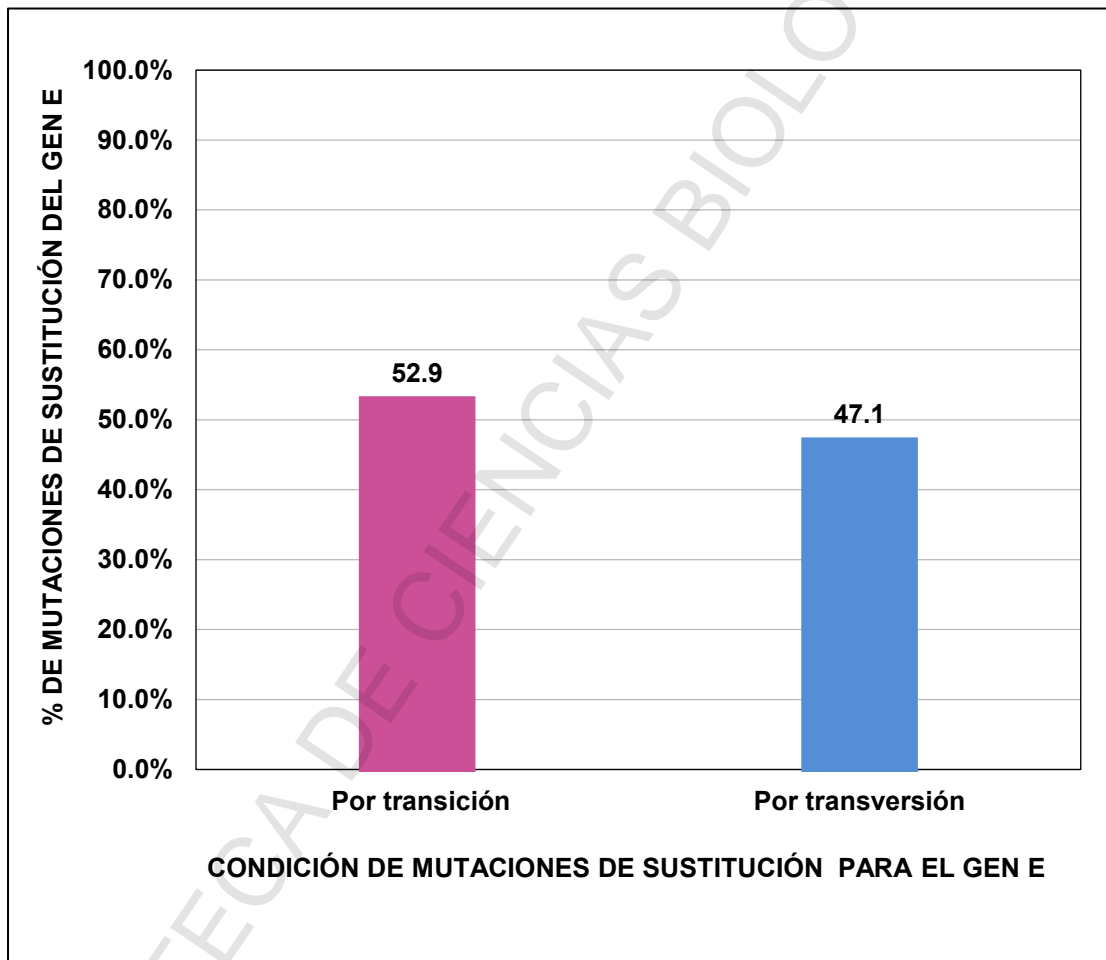
**Figura 3.**

*Frecuencia de mutaciones puntuales del gen E del virus SARS-CoV-2 aislados de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*



**Figura 4.**

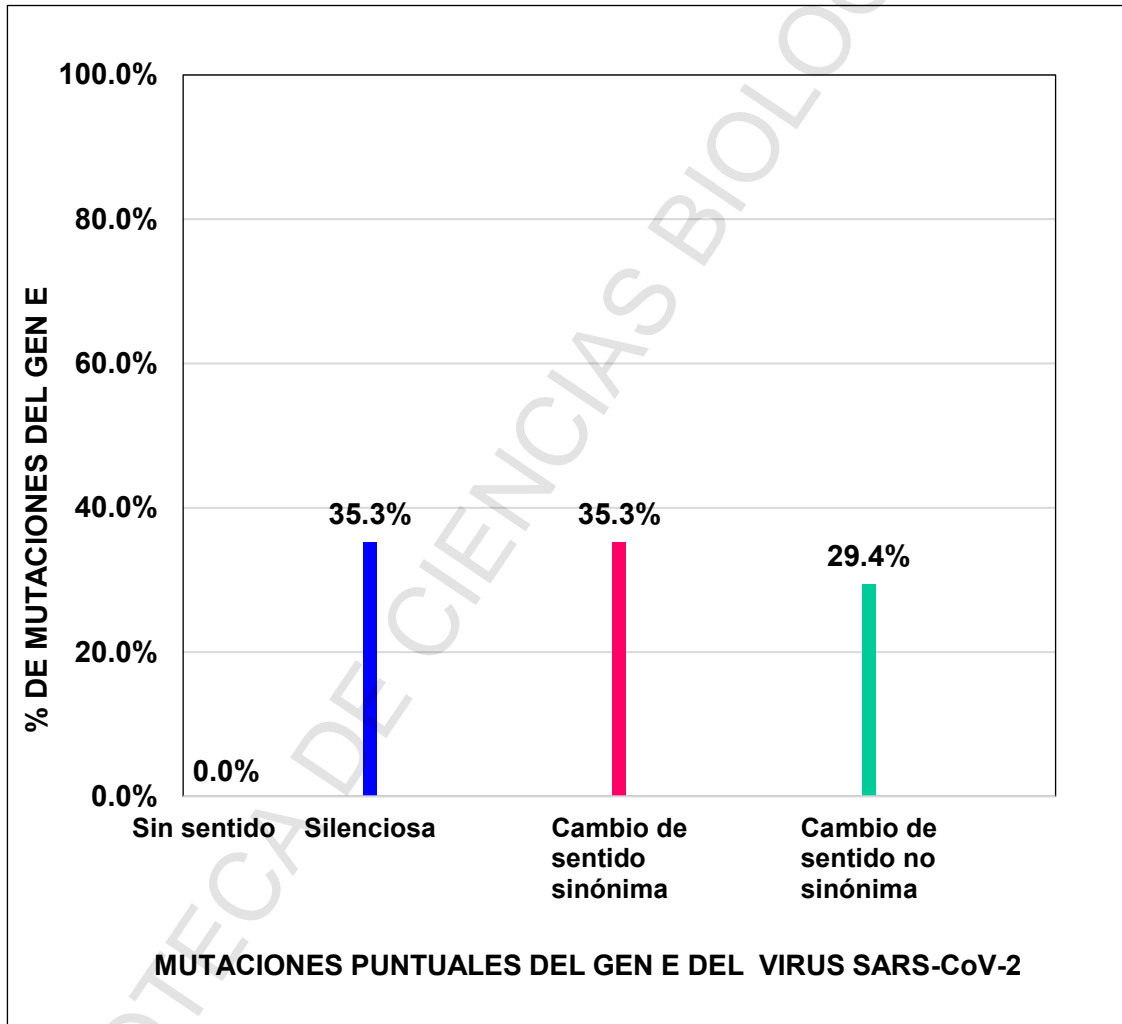
*Frecuencia de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*





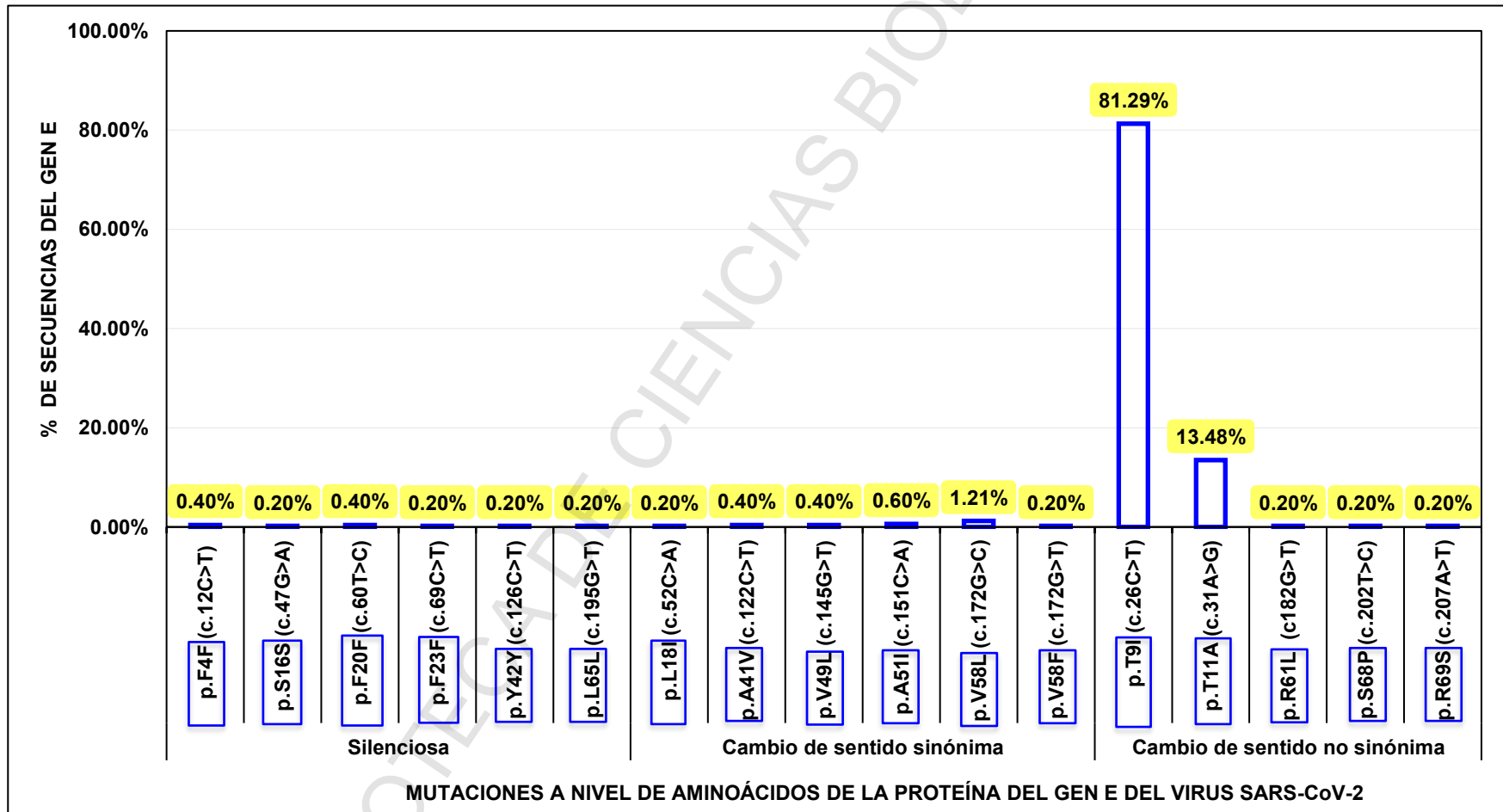
**Figura 5.**

*Frecuencia de mutaciones puntuales sin sentido, silenciosa, cambio de sentido sinónima y cambio de sentido no sinónima del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*



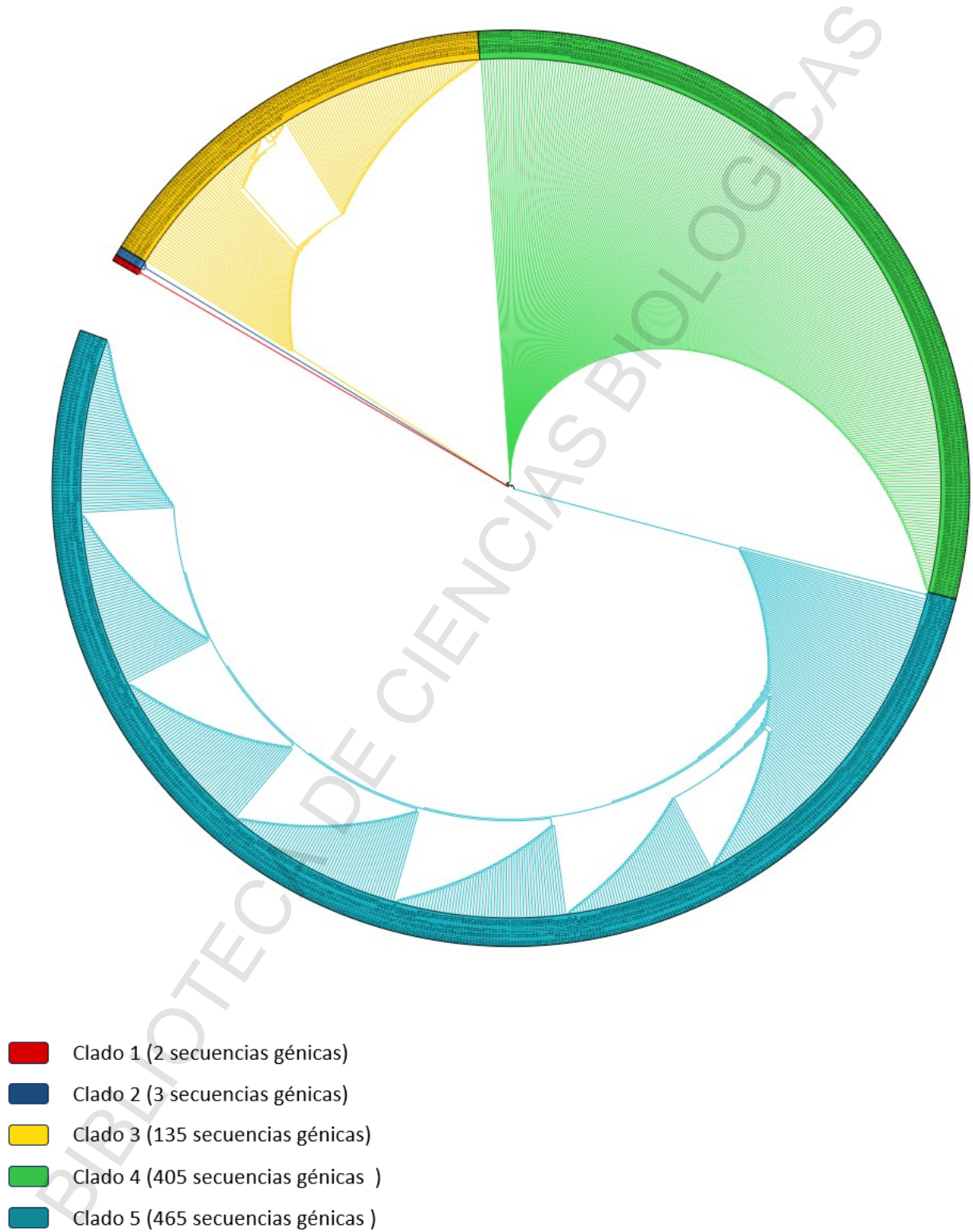
**Figura 6.**

*Frecuencia de mutaciones puntuales, del tipo silenciosas, cambio de sentido sinónimas y cambio de sentido no sinónimas en la proteína E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*



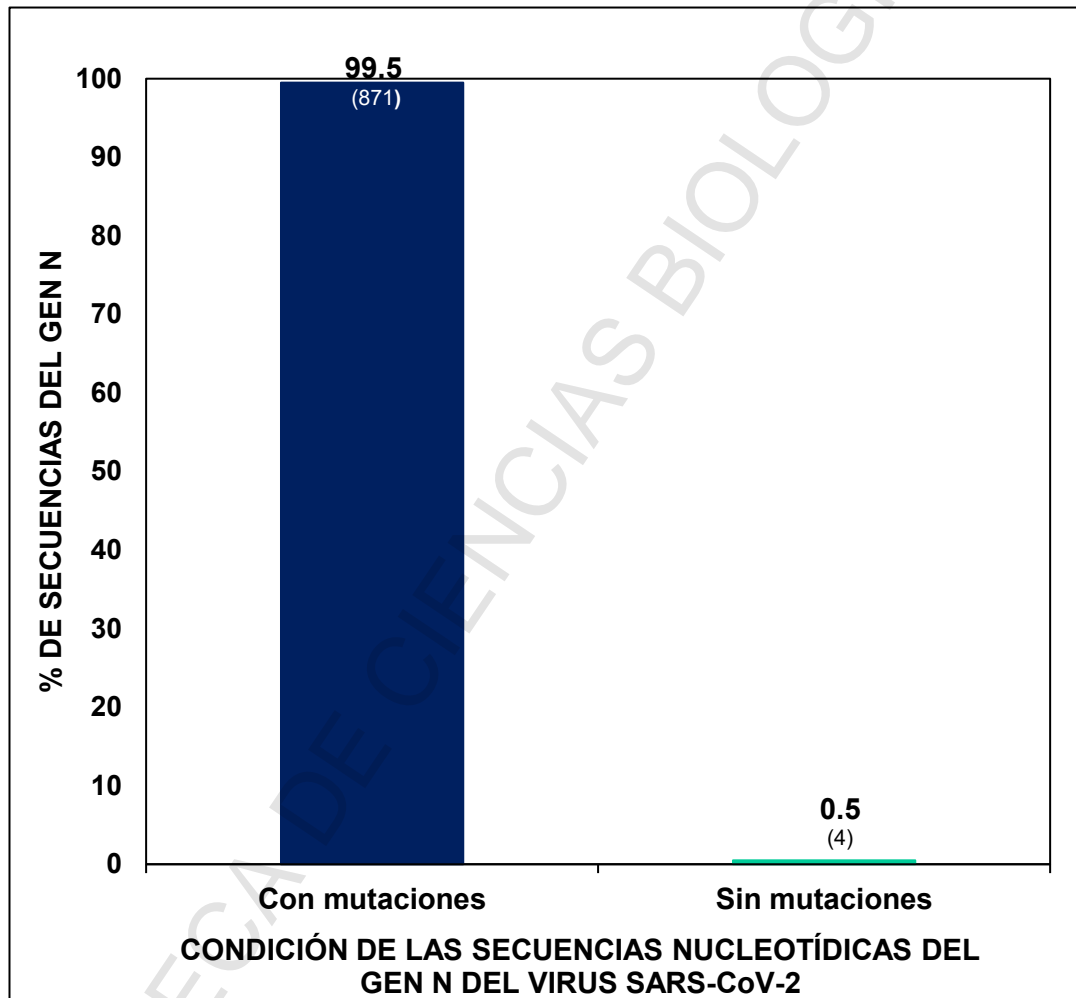
**Figura 7.**

*Árbol filogenético del gen E del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

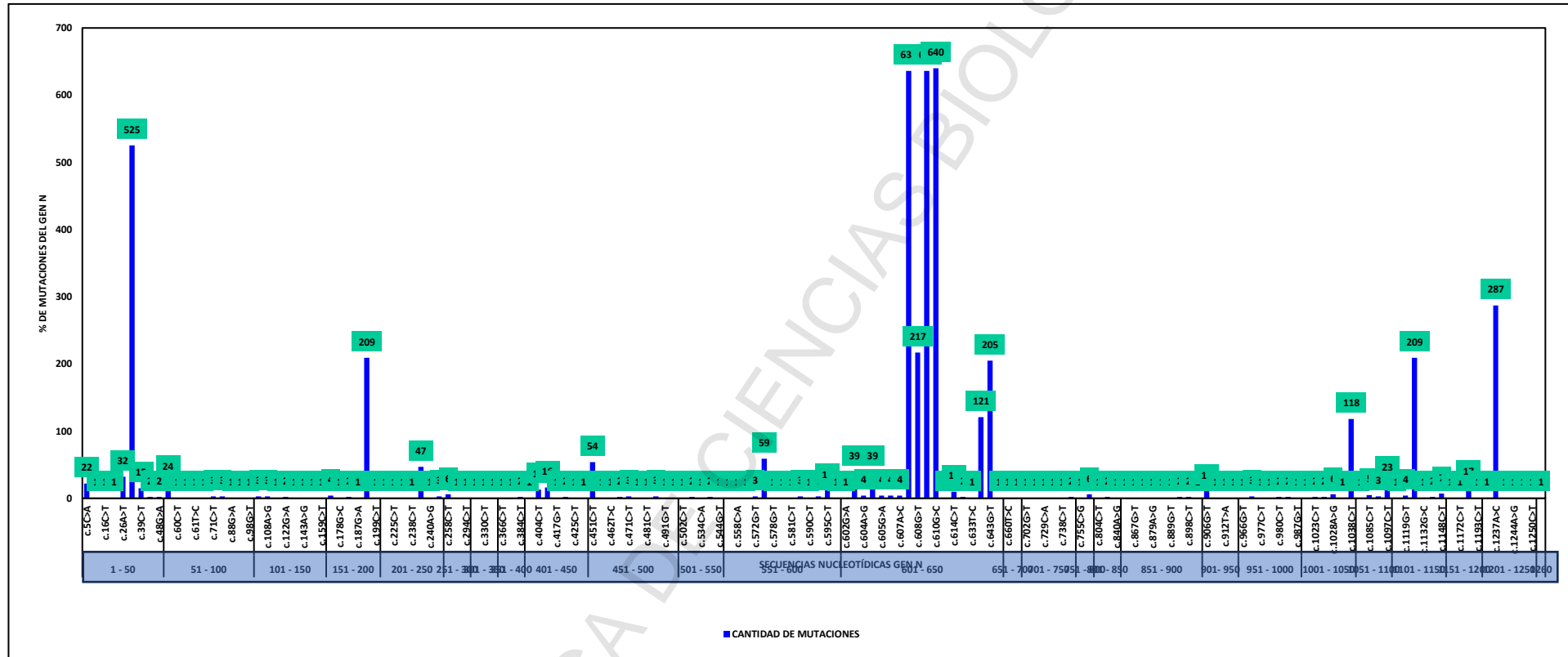


**Figura 8.**

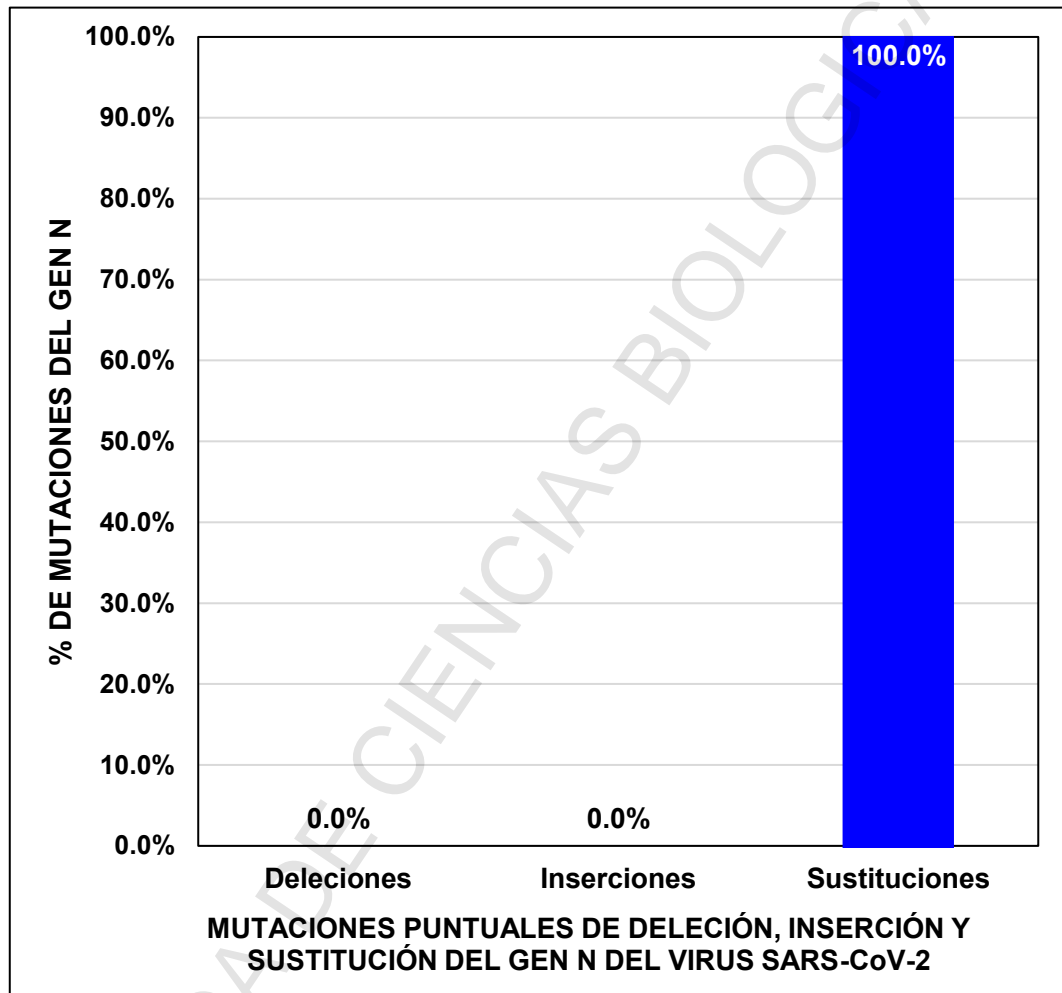
*Frecuencia de mutación del gen N del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.*



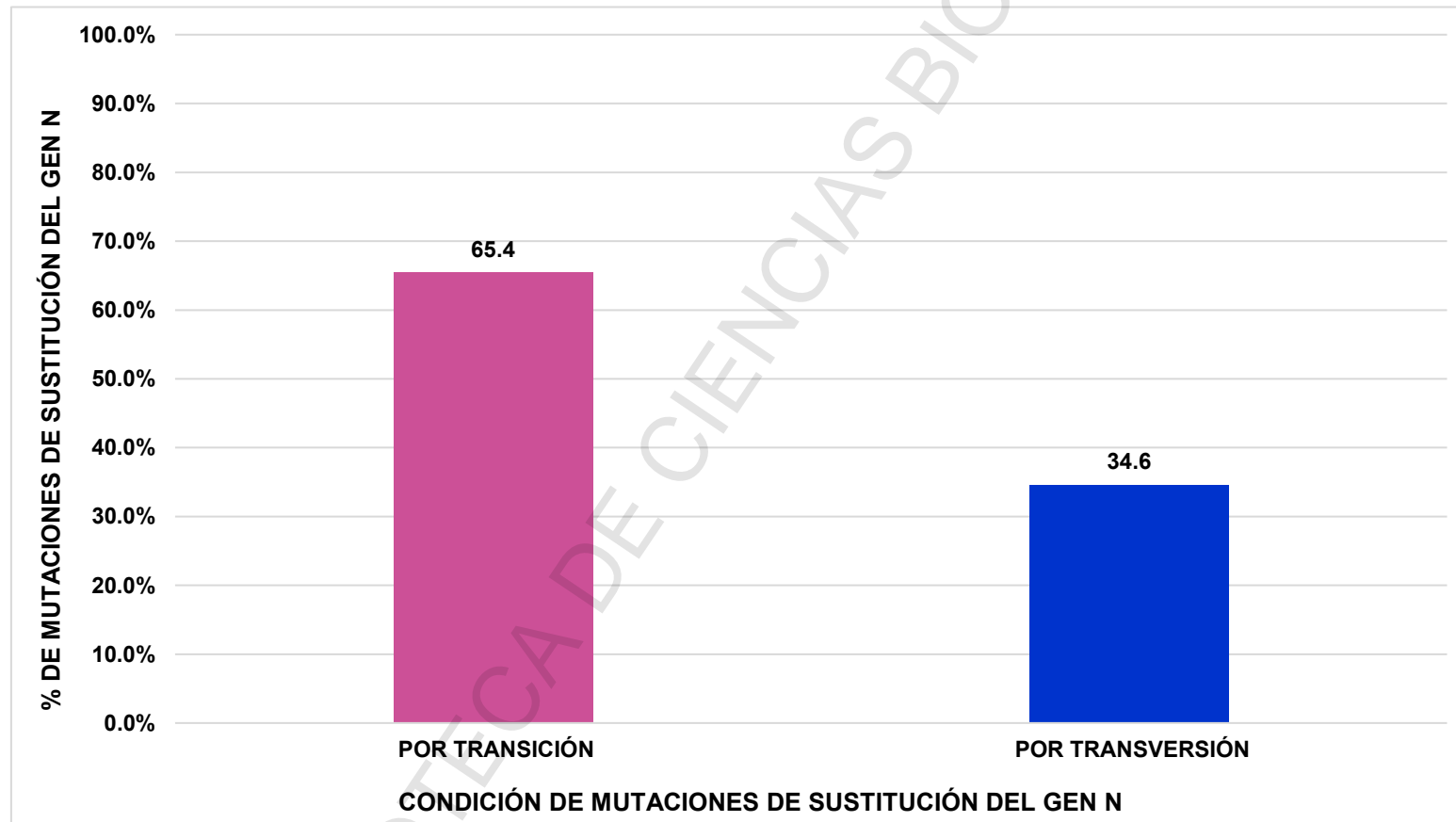
**Figura 9.** Frecuencia de mutaciones puntuales en sitios nucleotídicos del gen N del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registrados en el GISAID.



**Figura 10.** Frecuencia de mutaciones puntuales del gen N del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID.



**Figura 11.** Frecuencia de mutaciones puntuales de sustitución por transición y por transversión del gen N del virus SARS-CoV-2 aislado de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 – 2022 registradas en el GISAID



**Figura 12.** Frecuencia de mutaciones puntuales sin sentido, silenciosa, cambio de sentido sinónimo y cambio de sentido no sinónimo del gen N del virus SARS-CoV-2.

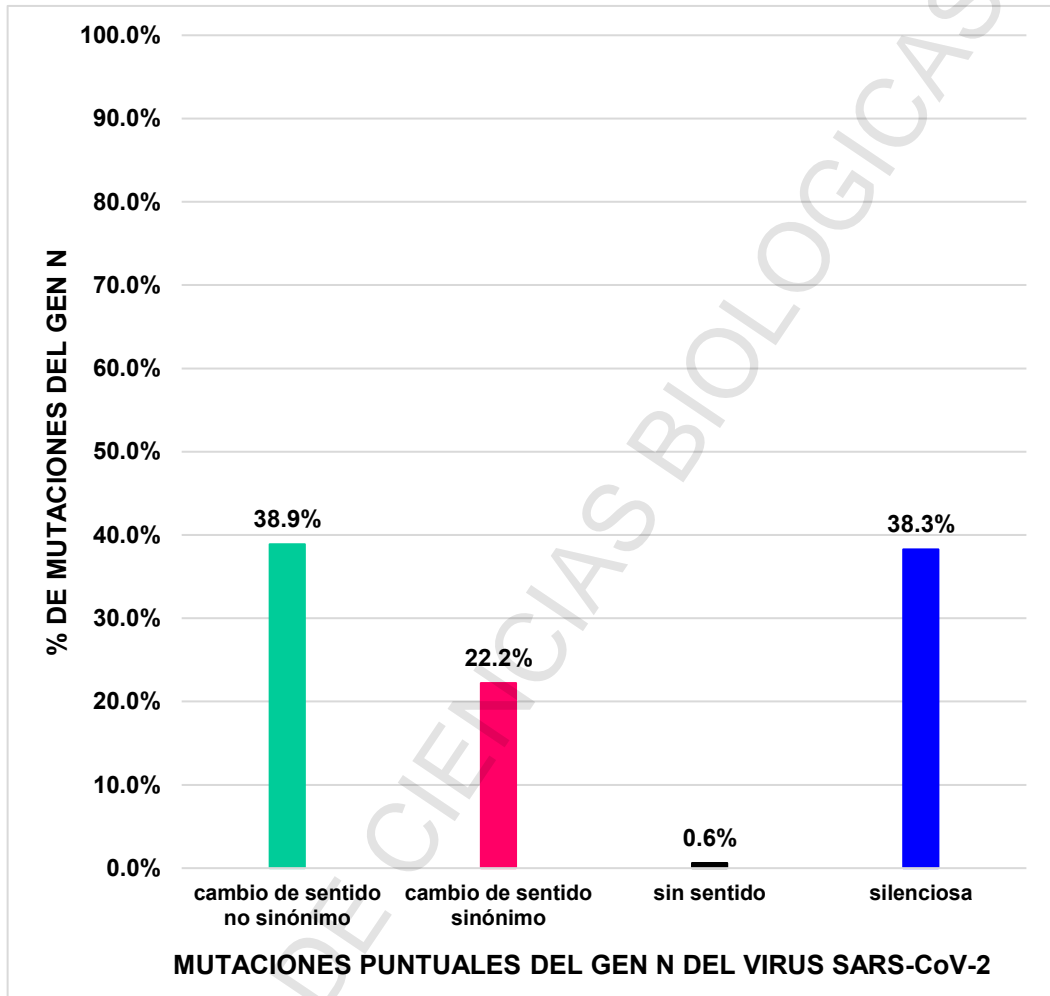
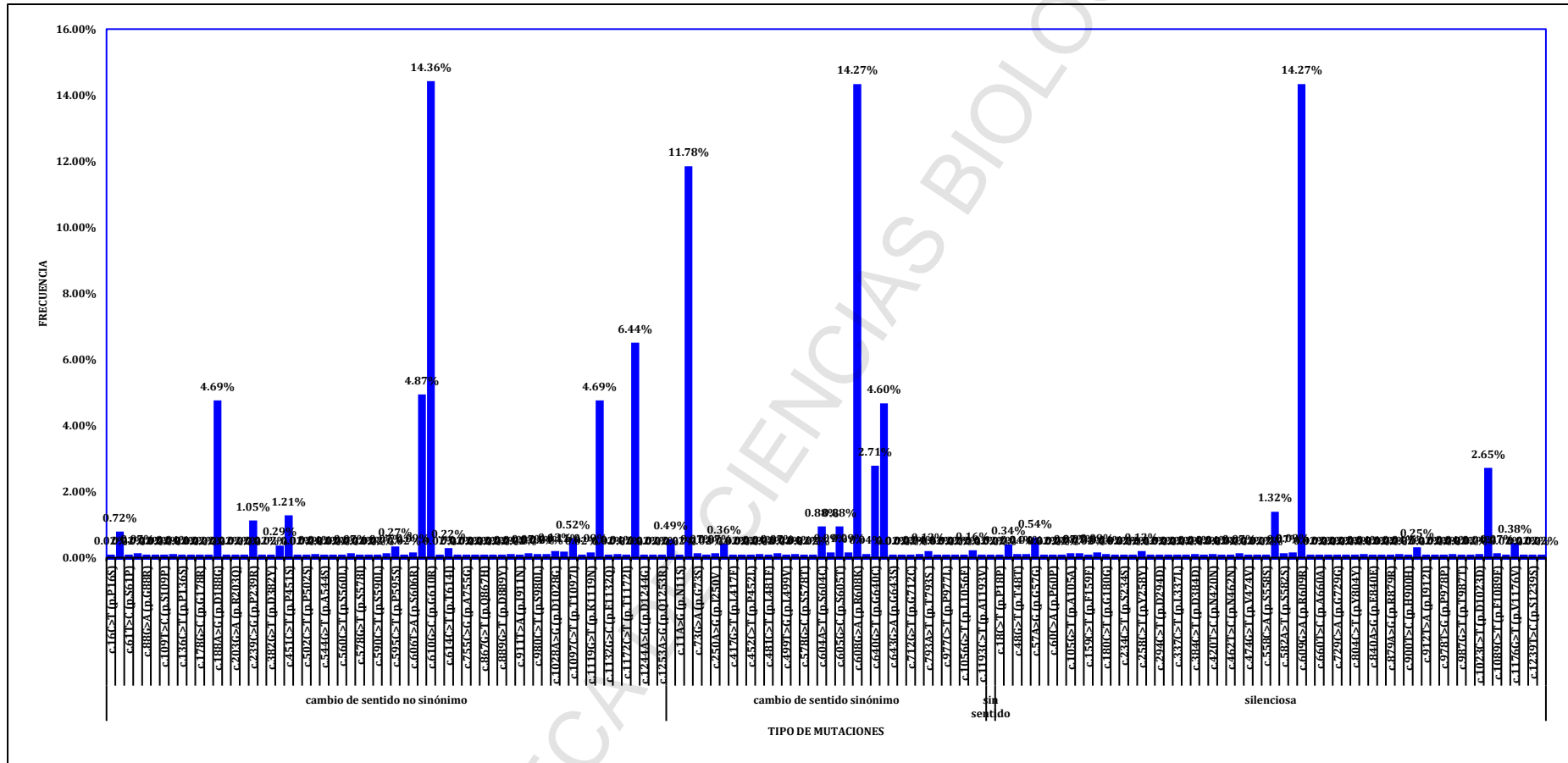
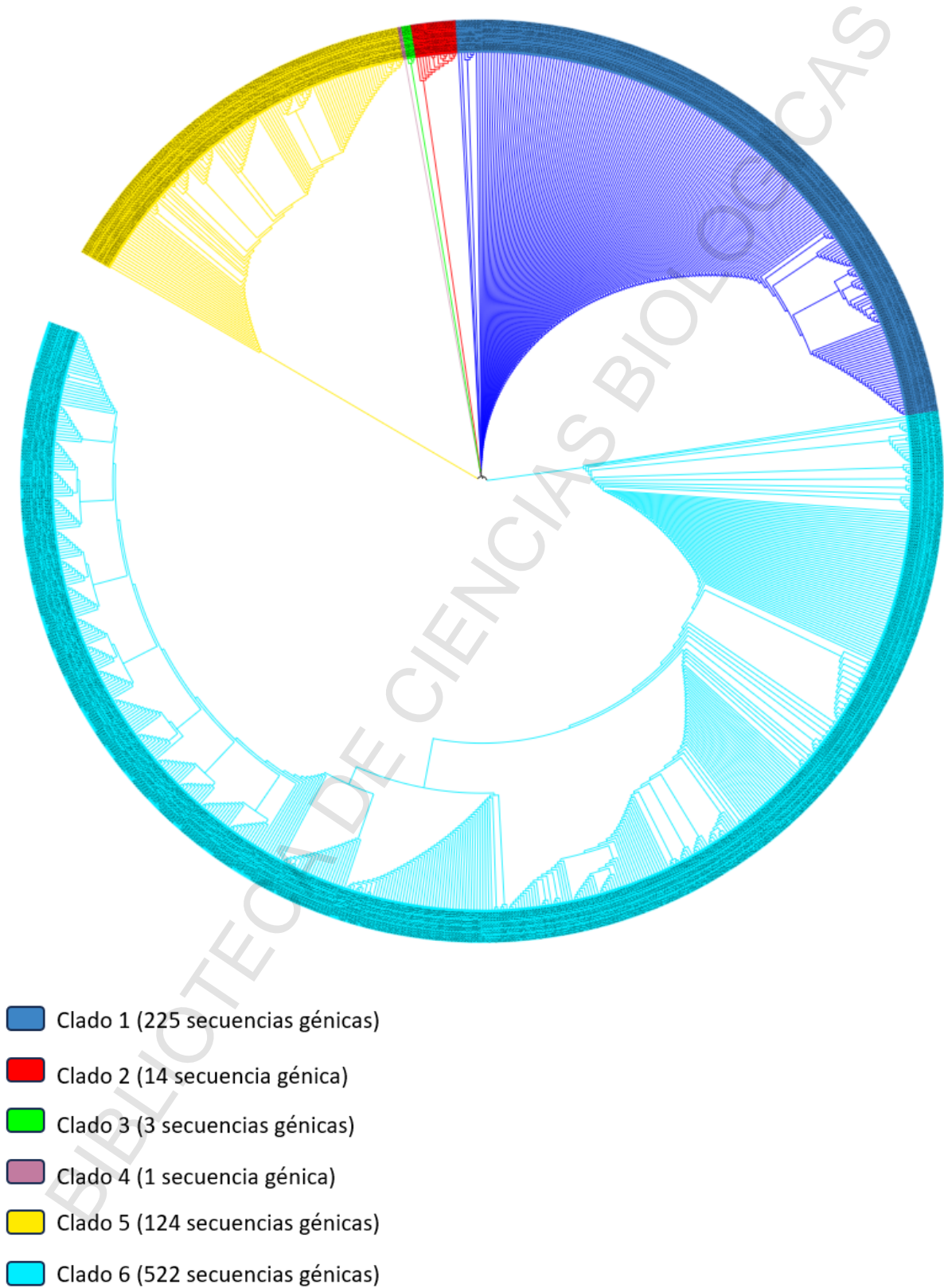




Figura 13. Frecuencia de mutaciones puntuales a nivel de aminoácidos del gen N del virus SARS-CoV-2.



**Figura 14.** *Árbol filogenético del gen N del virus SARS-CoV-2 de individuos de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*



#### IV. DISCUSIÓN

EL análisis del perfil mutacional de los genes E y N del virus SARS-CoV-2 de la Región La Libertad durante los años 2020 – 2022, posibilitó la identificación y registro de mutaciones puntuales para ambos genes estructurales. Este proceso se llevó a cabo mediante la estimación de la frecuencia mutacional. En ese sentido, se puede asumir que, tanto el gen E como el gen N, presentarían una tendencia a la heterogeneidad genómica a pesar de considerarse como genes altamente conservados (Chang et al., 2016; Schoeman y Fielding, 2019; Rahman et al., 2021; Shekhar et al., 2020; Takeda et al., 2008). Cabe destacar, que el genoma viral, en la actualidad, vendría a ser el resultado de numerosas mutaciones que estimulan la evolución viral con el paso del tiempo; consecuentemente, dichos eventos darían lugar al surgimiento de nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 (Dawood et al., 2020).

El 48,4% de genes E del SARS-CoV-2 aislados de pacientes de la Región La Libertad que presentan mutaciones (ver figura 1), contrasta con el reporte de Ramahn et al. (2021) quienes determinaron la baja heterogeneidad nucleotídica del gen E, estimando un 1,2% de genes E mutados en un estudio global de 81 818 genes, con limitadas nuevas alteraciones en comparación con los demás genes estructurales del SARS-CoV-2 como el gen S y gen M (Schoeman y Fielding, 2019).

Las mutaciones c.26C>T y c.31A>G representan una frecuencia de mutación del 96% y 16%, respectivamente (ver figura 2); las cuales, están ubicadas dentro de los primeros 50 nt del gen E. Esta observación, se relaciona con un estudio realizado por Mou et al. (2021) quienes analizaron 300 000 secuencias del genoma completo del virus SARS-CoV-2 de todo el mundo, reportaron la aparición de la mutación c.26C>T con una ocurrencia del 65% en el gen E; no obstante, hallaron múltiples mutaciones con alta frecuencia en la última región nucleotídica del gen E. Esto sugiere la ocurrencia de

múltiples mutaciones en diversos sitios nucleotídicos del gen E, lo que se fundamenta en los estudios realizados por Rahman et al. (2021).

En el ámbito del diagnóstico del virus SARS-CoV-2, en conformidad con las directrices de la OMS, distintos laboratorios llevaron a cabo pruebas utilizando sondas específicas con el objetivo de establecer protocolos diagnósticos. Las sondas primarias utilizadas fueron investigadas por laboratorios de Alemania, Estados Unidos y China. Dos de los genes usados para el diagnóstico molecular son los genes E y N del virus SARS-CoV-2. Para el gen E, el laboratorio Charité (Alemania) evaluó la sonda 5'-FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ, para su amplificación comprendida desde el nt 88 hasta el nt 113 del gen E (Cuadra, et al., 2021). Dicha sonda aún permanece dentro del protocolo diagnóstico en el Perú según última guía del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja (INSN, 2023). Producto del análisis de la presente investigación se confirmaría la invariabilidad de esta región (ver figura 2), lo que representaría como zona clave invariable para el diagnóstico y conferiría mayor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos.

Por otra parte, el 100% de los 17 sitios nucleotídicos mutados del gen E corresponden al tipo sustitución (ver figura 3). En ese sentido, un estudio a nivel global realizado por Mercatelli y Giorgi (2020) evidenciaron la prevalencia de las sustituciones por transición de un solo nucleótido como el principal tipo de mutación en todo el mundo. Estos investigadores, estimaron como la sustitución más frecuente a la transición C>T en 55.1%, seguida de la transición A>G con una frecuencia de 14.8%. Estos resultados se asemejan en gran medida a las frecuencias de mutación obtenidas en este estudio, donde el 52.9% de las mutaciones corresponden a sustituciones por transición (ver figura 4). En detalle, la transición C>T muestra una frecuencia del 55.6%, mientras que la transición A>G tiene una frecuencia del 11.1%.

A nivel de aminoácidos en la proteína E, las mutaciones con mayor frecuencia corresponden a mutaciones de sentido no sinónimas como: p.T9I y p.T11A con una frecuencia de 81.29% y 13.48% respectivamente (ver figura 6). Ambas mutaciones se encuentran ubicadas en los 11 primeros aa de los 76 aa que estructuran a la proteína E. Del mismo modo, un estudio más extenso a nivel global que incluyó al Perú, reveló que la proteína E contaba con un 47% de mutaciones de sentido no sinónimas (Rahman et al., 2021). Es importante mencionar, que las mutaciones observadas abarcan dos dominios distintos, p.T9I, corresponde al dominio N-terminal (NTD) de 1-9 aa; y p.T11A que corresponde al dominio transmembrana (TMD) de 10 – 37 aa (Mou et al., 2021). En ese sentido, el mapeo de las variaciones en la proteína E del virus SARS-COV-2 cumple un rol fundamental para la comprensión y el estudio de la patogenia viral a nivel molecular.

Hassan et al. (2020) realizaron estudios de mutaciones de la proteína E del virus SARS-COV-2, con más de 3000 genes E. Donde reportan estimaciones con mutaciones sin sentido con un porcentaje menor al 0.5%, en relación a ello en este estudio se estimó un 0.0% de mutaciones sin sentido para un total de 875 genes E analizados. Lo que, resultaría suponer que son el tipo de mutación con baja frecuencia; puesto que, de ocurrir en la proteína E, esta no terminaría de ensamblarse por completo y el virus podría perder su “viabilidad” (Verdiá-Báguena et al., 2012; Cao et al., 2021).

Respecto al dominio C-Terminal (CTD), es relevante destacar que se halló la variación p.R69S con una frecuencia de 0.20%, que es de suma importancia debido a que corresponde a una de las tres posiciones claves a nivel de aminoácidos (Ser 55, Phe 56 y Arg 69) que podría mejorar la interacción de la proteína E del SARS-CoV-2 con la proteína PALS1 (Protein Associated with Lin-7 1) de su hospedero. La cual está implicada en la formación y función de las uniones adherentes que desempeñan un papel crucial en la comunicación de células eucariotas en tejidos multicelulares, desempeñando

un rol crucial en la comunicación celular (De Maio et al., 2020; Toto et al., 2020). Además, cualquier alteración en la polaridad del CTD de la proteína E del virus SARS-CoV-2, podría tener un papel crítico en la patogénesis y desencadenaría la propagación del virus al afectar las células epiteliales (De Maio et al., 2020; Toto et al., 2020).

La importancia de conocer las mutaciones que se van generando en el gen E, se fundamenta principalmente porque traduce para una proteína muy pequeña (76 aa). En ese sentido, una mutación estructural podría significar la pérdida de la “viabilidad” y aptitud infectiva (Verdiá-Báguena et al., 2012; Cao et al., 2021). Además, existen vacíos científicos, pues los estudios no han demostrado a cabalidad la fisiología viral de la proteína E, tanto en la invasión viral como en la replicación y liberación. Los estudios más recientes apuntan a un reordenamiento aminoacídico en la formación de canales iónicos, los cuales van a cambiar la homeostasis a nivel celular provocando el colapso de los tejidos donde se replica, además de una interacción entre la proteína E y la proteína M y (El Omari et al., 2019; Alsaadi et al., 2020; Zhang et al., 2023).

Las variaciones analizadas en este estudio proporcionan una mayor comprensión del panorama mutacional, lo cual es de gran relevancia para la investigación terapéutica. Esto incluye el desarrollo de vacunas y/o fármacos; así como, la elección de nuevos cebadores para asegurar la detección molecular del virus SARS-CoV-2. Es esencial abordar este tema, ya que en muchas regiones tanto a nivel nacional como global se han reportado falsos negativos en las pruebas de diagnóstico debido a la emergencia de nuevas mutaciones que interfieren con la precisión del análisis. Efectivamente, Artis et al., 2020 identificaron falsos negativos en la prueba "cobas SARS-CoV-2 (Roche)" relacionados con mutaciones estructurales en el gen E.

Respecto al gen N del virus SARS-CoV-2, el 99.5% de secuencias analizadas presentaron al menos una mutación puntual (ver figura 8). Estas observaciones presentan

diferencias frente al estudio realizado por Rahman, M et al. (2021), donde encontraron un 49.15% de secuencias del gen N mutadas, de un total de 61485 muestras génicas. En ese sentido, estudios primarios catalogan al gen N como altamente conservado. Esta aparente contradicción, se debe al hecho de que las mutaciones en los sitios nucleotídicos existentes perduran en el tiempo; no obstante, a medida que pasa el tiempo se irían generando nuevas alteraciones en distintos sitios, que pudieran incrementar la cantidad de nuevas variaciones nucleotídicas (Schoeman y Fielding, 2019; Del Veliz et al. 2021)

Las mutaciones c.38C>T, c.608G>A, c.609G>A y c.610G>C representan un 60.3%, 73%, 73% y 73.5% respectivamente, correspondientes a frecuencias mutacionales con mayor ocurrencia en las secuencias nucleotídicas del gen N del virus SARS-CoV-2 (ver figura 9). Dichas alteraciones están ubicadas en su mayoría desde el nt 601 hasta el nt 650 del gen N. Estas mutaciones coinciden con resultados obtenidos por Kaushal et al. (2020), quienes observaron mutaciones como: c.608G> A, c.609 G> A y c.610 G> C. Asimismo, Badua et al. (2021) en sus estudios de vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en diferentes regiones del mundo reportaron para el Perú, las mutaciones c.608G>A, c.609G>A y c.610G>C del gen N.

A nivel de diagnóstico del virus SARS-CoV-2, en conformidad con las directrices de la OMS. Las sondas primarias utilizadas del gen N fueron de China, investigadas por la Universidad de Hong Kong. Los investigadores evaluaron la sonda 5'-GCAAATTGTGCAATTTGCGG-3' para su amplificación comprendida desde el nt 906 hasta el nt 925 del gen N (Cuadra et al., 2021). Producto del análisis de la presente investigación se confirmaría que la sonda no es específica; puesto que, dentro la región que amplifica se observaron diversas mutaciones (ver figura 9). En consecuencia, su uso podría generar menor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos. Paralelamente, el Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC), analizó la sonda 5'-

FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGATT-BHQ1-3' para su amplificación comprendida desde el nt 661 hasta el nt 680 (Cuadra et al., 2021). Producto del análisis de la presente investigación se confirmaría la invariabilidad nucleotídica de esta región, lo que representaría como zona importante que conferiría mayor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos (ver figura 9).

Por otra parte, el EE. UU Center for Disease Control and Prevention (EE. UU CDC) evaluó dos sondas del gen N para el diagnóstico del virus SARS-CoV-2. Una sonda denominada N1: 5'-FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCBHQ1 para su amplificación comprendida desde el nt 36 hasta el nt 59 (Cuadra et al., 2021). No obstante, en la presente investigación se observaron múltiples mutaciones en esta región (ver figura 9). En relación a eso, el uso de la sonda conferiría una menor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos. Del mismo modo, se ensayó la sonda N2: 5'-FAM-ACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAG-BHQ1, para su amplificación comprendida desde el nt 915 hasta el nt 937 del gen N (Cuadra et al., 2021). Sin embargo, en el análisis de la presente investigación confirmaría la ineficacia de hibridación de la sonda; puesto que, se observó una mutación en dicha región del gen N (ver figura 9), lo que representaría una zona con menor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos.

Asimismo, el laboratorio Charité (Alemania) realizó estudios de diagnóstico para el gen N y evaluó la sonda 5'-FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCABBQ-3', para su amplificación comprendida desde el nt 480 hasta el nt 504 del gen N (Cuadra et al., 2021). Dicha sonda forma parte de la estrategia diagnóstica en el Perú según última guía del INSN (INSN, 2023). El análisis realizado en la presente investigación evidenciaría la ineficacia de hibridación de la sonda en esta región del gen N; puesto que, se observaron diversas mutaciones (ver figura 9), lo que estaría generando una menor confianza en los resultados diagnósticos obtenidos.



Por otra parte, el 100% de los 162 sitios nucleotídicos mutados del gen N corresponden al tipo sustitución (ver figura 10). Datos que presentan similitud con los análisis realizados por Mercatelli y Giorgi (2020), quienes reportaron que las sustituciones de un solo nucleótido son el tipo de mutación principal en todo el mundo. De ese modo, los investigadores estimaron que la mutación de sustitución por transición C>T se halle en 55.1%, seguida por A>G con 14.8%. En ese contexto, en el análisis realizado en la presente investigación, se estimó un 65.4% que corresponde a sustituciones por transición y un 34.6% de sustituciones por transversión, lo cual muestra cierta similitud en los resultados (ver figura 11). Adicionalmente, un estudio más avanzado por Badua et al., (2021), realizaron estimaciones y propusieron una relación de sustituciones por transición y por transversión como 3:1, respectivamente.

A nivel de aminoácidos de la proteína N del virus SARS-COV-2, la mutación con mayor frecuencia corresponde a mutaciones de sentido no sinónimas, p.G204R con una frecuencia de 14.36% (ver figura 13). Asimismo, la mutación de cambio de sentido sinónima, p.R203K y la mutación silenciosa, p.R203R resaltan ambas con una frecuencia de 14.27% (ver figura 13). En ese contexto, las tres alteraciones se encuentran ubicadas dentro de los 204 primeros aa de los 419 aa que estructuran a la proteína N. Además, abarcan el dominio de enlace denominado (LINK), que tiene como función mantener la organización de los dominios vecinos, como el dominio de unión a ARN (RBD) y al Dominio de dimerización (DIMER) (Cubuk et al., 2021).

Con la finalidad de ampliar el panorama mutacional de los genes E y N del virus SARS-CoV-2. En la figura 7 y figura 14 se muestran los árboles filogenéticos de los genes E y N con 869 y 875 secuencias génicas respectivamente, aislados de pacientes de la región La Libertad durante los años 2020 – 2022. En ese sentido, el análisis filogenético permitió observar 5 y 6 clados que describen la variabilidad nucleotídica de

los genes E y N respectivamente. En consecuencia, es conveniente mencionar que dichos genes podrían seguir variando a través del tiempo, y podrían generar nuevos clados. Estos resultados se comparan con los análisis evolutivos realizados por Kaushal et al, (2020), donde logró obtener un árbol filogenético con 196 secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2 usando el modelo Tamura-Nei, donde las secuencias se fueron agrupando por taxones.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

## V. CONCLUSIONES

Las mutaciones moleculares de sustitución presentan una frecuencia del 100%, siendo las únicas presentes en los genes E y N del virus SARS-Cov-2 aislados de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 - 2022.

La mutación molecular más frecuente en los genes E mutados del virus SARS-Cov-2 aislados de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 - 2022, es la sustitución c.26C>T, con una ocurrencia del 96%.

Las mutaciones moleculares más frecuentes en los genes N mutados del virus SARS-Cov-2 aislados de pacientes de la Región La Libertad, Perú durante 2020 - 2022 son las sustituciones c.610 G>C, c.608G>A, c.609G>A y c.38C>T con una frecuencia del 73.5%, 73.0%, 73.0% y 60.3% respectivamente.

Los árboles filogenéticos para los genes E y N permiten visualizar la divergencia génica temporal en distintos clados, proporcionando una perspectiva única sobre la evolución de las cepas a lo largo del tiempo en la Región de La Libertad, Perú durante 2020 – 2022.

## VI. RECOMENDACIONES

En el presente estudio, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de las mutaciones puntuales del SARS-CoV-2, lo cual proporciona una comprensión detallada de la evolución viral en tiempo y espacio; dado que, estas alteraciones surgen de manera continua. En ese marco, se refuerza la necesidad planteada por las autoridades gubernamentales nacionales e internacionales de monitorear oportunamente los posibles cambios nucleotídicos en el genoma viral, que pudiesen tener influencia en el diagnóstico y el potencial patógeno del virus.

Además, este análisis contribuye a la investigación en curso sobre el desarrollo de tratamientos farmacológicos y vacunas, al identificar regiones nucleotídicas invariables, o con alta mutabilidad. Así, estas observaciones tempranas son cruciales para comprender el rol de los genes E y N, considerados como altamente conservados; de esta manera proporcionar evidencia valiosa para futuras investigaciones en este campo.

Actualmente, se continúa compartiendo datos a nivel global, lo que representa una valiosa oportunidad de investigación en el ámbito de la vigilancia genómica en el Perú. En este contexto, considero que es de suma importancia mantener la monitorización constante del SARS-CoV-2 y otros virus emergentes; contribuyendo así, con valiosa data a la comunidad científica. Esta colaboración resulta fundamental para prevenir eventos adversos en salud pública, tales como: brotes epidémicos y/o pandemias, de esta manera poder evitar episodios de consecuencias lamentables.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alsaadi, E. A. J., Neuman, B. W., & Jones, I. M. (2020). Identification of a Membrane Binding Peptide in the Envelope Protein of MHV Coronavirus. *Viruses*, 12(9), 1054. <https://doi.org/10.3390/v12091054>
- Artesi, M., Bontems, S., Göbbels, P., Franckh, M., Maes, P., Boreux, R., Meex, C., Melin, P., Hayette, M.-P., Bours, V., & Durkin, K. (2020). A recurrent mutation at position 26340 of SARS-CoV-2 is associated with failure of the E gene quantitative reverse transcription-PCR utilized in a commercial dual-target diagnostic assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(10). <https://doi.org/10.1128/jcm.01598-20>
- Arya, R., Kumari, S., Pandey, B., Mistry, H., Bihani, SC, Das, A., Prashar, V., Gupta, GD, Panicker, L. y Kumar, M. (2021). Información estructural sobre las proteínas del SARS-CoV-2. *Revista de biología molecular*, 433 (2), 166725. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>
- Badua, C. L. D. C., Baldo, K. A. T., & Medina, P. M. B. (2021). Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*, 93(3), 1702–1721. <https://doi.org/10.1002/jmv.26548>
- Cao, Y., Yang, R., Lee, I., Zhang, W., Sun, J., Wang, W., & Meng, X. (2021). Characterization of the SARS-CoV-2 E Protein: Sequence, Structure, Viroporin, and Inhibitors. *Protein science: a publication of the Protein Society*, 30(6), 1114–1130. <https://doi.org/10.1002/pro.4075>
- Carlson, C. R., Asfaha, J. B., Ghent, C. M., Howard, C. J., Hartooni, N., Safari, M., Frankel, A. D., & Morgan, D. O. (2020). Phosphoregulation of Phase Separation by the SARS-CoV-2 N Protein Suggests a Biophysical Basis for its Dual

Functions. *Molecular cell*, 80(6), 1092–1103.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.11.025>

Chang, C., Lo, S.C., Wang, Y.S., and Hou, M.H. (2016). Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. *Drug Discov Today* 21, 562–572.

Cicarelli FD, et al., *Science.*; 2006 Mar 3. 311(5765): 1283-7)

Comas, I., Moya, A., & González-Candelas, F. (2005). Validating viral quasispecies with digital organisms: a re-examination of the critical mutation rate. *BMC evolutionary biology*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-5-5>

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Cuadra, T. E., Guadrón Meléndez, A. A., Cruz Aguilar, R. de J., & Vásquez Rodríguez, E. A. (2021). Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19. *Alerta, Revista científica Del Instituto Nacional De Salud*, 4(1), 31–39. <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i1.10060>

Cubuk, J., Alston, J. J., Incicco, J. J., Singh, S., Stuchell-Brereton, M. D., Ward, M. D., Zimmerman, M. I., Vithani, N., Griffith, D., Wagoner, J. A., Bowman, G. R., Hall, K. B., Soranno, A., & Holehouse, A. S. (2021). The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein is dynamic, disordered, and phase separates with RNA. *Nature communications*, 12(1), 1936. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21953-3>

- Dabanch, J. (2021). Basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of sars-cov-2 for clinicians. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- Dawood A. A. (2020). Mutated COVID-19 may foretell a great risk for mankind in the future. *New microbes and new infections*, 35, 100673. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100673>
- De Maio, F., Lo Cascio, E., Babini, G., Sali, M., Della Longa, S., Tilocca, B., Roncada, P., Arcovito, A., Sanguinetti, M., Scambia, G., & Urbani, A. (2020). Improved binding of SARS-CoV-2 Envelope protein to tight junction-associated PALS1 could play a key role in COVID-19 pathogenesis. *Microbes and infection*, 22(10), 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.08.006>
- Del Veliz, S., Rivera, L., Bustos, D. M., & Uhart, M. (2021). Analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein N variations in the binding site to human 14-3-3 proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 569, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.100>
- Drake J. W. (1991). A constant rate of spontaneous mutation in DNA-based microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(16), 7160–7164. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.16.7160>
- El Omari, K., Li, S., Kotecha, A., Walter, T. S., Bignon, E. A., Harlos, K., Somerharju, P., De Haas, F., Clare, D. K., Molin, M., Hurtado, F., Li, M., Grimes, J. M., Bamford, D. H., Tischler, N. D., Huiskonen, J. T., Stuart, D. I., & Roine, E. (2019). The structure of a prokaryotic viral envelope protein expands the landscape of membrane fusion proteins. *Nature communications*, 10(1), 846. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08728-72>

- Escobar-Agreda, S., Vargas, J y Rojas-Mezarina, L. (2021). Evidencias preliminares sobre el efecto de vacunación contra la COVID-19 en el Perú. *Bol Inst Nac Salud*, 27 (3-4), 35-39.
- Felsenstein, S., Herbert, JA, McNamara, PS y Hedrich, CM (2020). COVID-19: Inmunología y opciones de tratamiento. *Inmunología clínica (Orlando, Florida)*, 215, 108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
- Franco-Muñoz, C., Álvarez-Díaz, D. A., Laiton-Donato, K., Wiesner, M., Escandón, P., Usme-Ciro, J. A., Franco-Sierra, N. D., Flórez-Sánchez, A. C., Gómez-Rangel, S., Rodríguez-Calderon, L. D., Barbosa-Ramirez, J., Ospitia-Baez, E., Walteros, D. M., Ospina-Martinez, M. L., & Mercado-Reyes, M. (2020). Substitutions in Spike and Nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104557. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104557>
- Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., Ciccozzi, A., Fabris, S., Ceccarelli, G., Tambone, V., Caruso, A., Angeletti, S., Zella, D. y Ciccozzi, M. (2021). Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538(1), 88-91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>
- Grant, P. R., Turner, M., Shin, G., Nastouli, E. y Levett, J. (2020). Extraction-free COVID-19 (SARS-CoV-2) diagnosis by RTPCR to increase capacity for national testing programmes during a pandemic. *BioRxiv*, 1-6. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.028316>



- Hassan, S. S., Choudhury, P. P., & Roy, B. (2020). SARS-CoV2 envelope protein: non-synonymous mutations and its consequences. *Genomics*, 112(6), 3890–3892. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.07.001>
- Hernández-Huerta, M. T., Pérez-Campos Mayoral, L., Romero Díaz, C., Martínez Cruz, M., Mayoral-Andrade, G., Sánchez Navarro, L. M., Pina-Canseco, M., Cruz Parada, E., Martínez Cruz, R., Pérez-Campos Mayoral, E., Pérez Santiago, A. D., Vásquez Martínez, G., Pérez-Campos, E., & Matias-Cervantes, C. A. (2021). Analysis of SARS-CoV-2 mutations in Mexico, Belize, and isolated regions of Guatemala and its implication in the diagnosis. *Journal of medical virology*, 93(4), 2099–2114. <https://doi.org/10.1002/jmv.26591>
- Hudson B, S., Kolte, V., Khan, A., & Sharma, G. (2021). Dynamic tracking of variant frequencies depicts the evolution of mutation sites amongst SARS-CoV-2 genomes from India. *Journal of medical virology*, 93(4), 2534–2537. <https://doi.org/10.1002/jmv.26756>
- Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja. (2023). *Guía de procedimiento para la detección de SARS-CoV-2 (enfermedad por coronavirus [covid-19]) mediante técnica de amplificación*. [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/GP-051-SARS%20COV%20%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/GP-051-SARS%20COV%20%20(4).pdf)
- Instituto Nacional de Salud. (2021). COVID-19: *Georreferenciación de casos por vigilancia genómica de la variante de preocupación (VOC) Delta*. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaZmZjODk5ZmItNjE0YS00ZmQwLWE4NTUtYmU0NzIyYzUzMTczIiwidCI6ImI0NzYxY2VILTIkYWQtNDc3MS05ZjQ3LTVmYjc4Y2MxYjRhYSIsImMiOiR9&pageName=ReportSectionf3e8494c9>

[448a06e1e50&fbclid=IwAR2p3PHUd7PfcMuETnzA33ZCAOOREAo9yLPBnFs  
MyOdr12QkQjQ7foedq80](https://doi.org/10.1038/s41598-020-70812-6)

- Islam, M. R., Hoque, M. N., Rahman, M. S., Rubayet Ul Alam, A. S. M., Akther, M., Puspo, J. A., Akter, S., Sultana, M., Crandall, K. A. & Hossain, M. A. (2020). Genome-wide analysis of SARS-CoV-2 virus strains circulating worldwide implicates heterogeneity. *Sci Rep*, 14004. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70812-6>
- Justo Arevalo, S., Zapata Sifuentes, D., J Huallpa, C., Landa Bianchi, G., Castillo Chávez, A., Garavito-Salini Casas, R., Uribe Calampa, C. S., Uceda-Campos, G., & Pineda Chavarría, R. (2021). Dynamics of SARS-CoV-2 mutations reveals regional-specificity and similar trends of N501 and high-frequency mutation N501Y in different levels of control measures. *Scientific reports*, 11(1), 17755. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97267-7>
- Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>
- Khailany, R. A., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene reports*, 19, 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular*

*epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104502.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>

Lesbon, J. C. C., Poleti, M. D., de Mattos Oliveira, E. C., Patané, J. S. L., Clemente, L. G., Viala, V. L., Ribeiro, G., Giovanetti, M., de Alcantara, L. C. J., Teixeira, O., Nonato, M. C., de Lima, L. P. O., Martins, A. J., Dos Santos Barros, C. R., Marqueze, E. C., de Souza Todão Bernardino, J., Moretti, D. B., Brassaloti, R. A., de Lello Rocha Campos Cassano, R., Mariani, P. D. S. C., ... Fukumasu, H. (2021). Nucleocapsid (N) Gene Mutations of SARS-CoV-2 Can Affect Real-Time RT-PCR Diagnostic and Impact False-Negative Results. *Viruses*, 13(12), 2474. <https://doi.org/10.3390/v13122474>.

Lesbon, J., Poleti, M. D., de Mattos Oliveira, E. C., Patané, J., Clemente, L. G., Viala, V. L., Ribeiro, G., Giovanetti, M., de Alcantara, L., de Lima, L., Martins, A. J., Dos Santos Barros, C. R., Marqueze, E. C., de Souza Todão Bernardino, J., Moretti, D. B., Brassaloti, R. A., de Lello Rocha Campos Cassano, R., Mariani, P., Slavov, S. N., Dos Santos, R. B., ... Fukumasu, H. (2021). Nucleocapsid (N) Gene Mutations of SARS-CoV-2 Can Affect Real-Time RT-PCR Diagnostic and Impact False-Negative Results. *Viruses*, 13(12), 2474. <https://doi.org/10.3390/v13122474>

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

- Madeira F, Pearce M, Tivey ARN, et al. Search and sequence analysis tools services from EMBL-EBI in 2022. *Nucleic Acids Research*. 2022 Jul;50(W1):W276-W279. DOI: 10.1093/nar/gkac240. PMID: 35412617; PMCID: PMC9252731.
- Majumdar, P. y Niyogi, S. (2020). Mutación ORF3a asociada con una mayor tasa de mortalidad en la infección por SARS-CoV-2. *Epidemiología e infección*, 148, e262. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002599>
- Malik, Y. S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M., Tiwari, R., & Chaicumpa, W. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *The veterinary quarterly*, 40(1), 68–76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>
- Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Mercatelli, D., & Giorgi, F. M. (2020). Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Frontiers in microbiology*, 11, 1800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
- Ministerio de Salud [MINSA]. (2021, 29 de junio). Situación Actual COVID-19 Perú 2021 [Internet]. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus201220.pdf>
- Mou, K., Abdalla, M., Wei, D. Q., Khan, M. T., Lodhi, M. S., Darwish, D. B., Sharaf, M., & Tu, X. (2021). Emerging mutations in envelope protein of SARS-CoV-2 and their effect on thermodynamic properties. *Informatics in medicine unlocked*, 25, 100675. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100675>

- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021, 22 de Junio). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [Internet]. <https://covid19.who.int/>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021, 25 de Agosto). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [Internet]. <https://covid19.who.int/>
- Quispe-Ricalde, M.A., Castelán-Sánchez, H.G., Meza-Rodríguez, P.M. et al. Evidence of natural selection and dominance of SARS-CoV-2 variant Lambda (C.37) over variants of concern in Cusco, Peru. *Arch Virol* 168, 88 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05645-x>
- Rahman, M. S., Hoque, M. N., Islam, M. R., Islam, I., Mishu, I. D., Rahaman, M. M., Sultana, M., & Hossain, M. A. (2021). Mutational insights into the envelope protein of SARS-CoV-2. *Gene reports*, 22, 100997. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100997>
- Rahman, M. S., Islam, M. R., Alam, A. S. M. R. U., Islam, I., Hoque, M. N., Akter, S., Rahaman, M. M., Sultana, M., & Hossain, M. A. (2021). Evolutionary dynamics of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and its consequences. *Journal of medical virology*, 93(4), 2177–2195. <https://doi.org/10.1002/jmv.26626>
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., Nix, W. A., Campagnoli, R., Icenogle, J. P., Peñaranda, S., Bankamp, B., Maher, K., Chen, M. H., Tong, S., Tamin, A., Lowe, L., Frace, M., DeRisi, J. L., Chen, Q., Wang, D., Erdman, D. D., Peret, T. C., Burns, C., ... Bellini, W. J. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science (New York, N.Y.)*, 300(5624), 1394–1399. <https://doi.org/10.1126/science.1085952>
- Ruch, T. R., & Machamer, C. E. (2012). The coronavirus E protein: assembly and beyond. *Viruses*, 4(3), 363–382. <https://doi.org/10.3390/v4030363>

- Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M., & Belshaw, R. (2010). Viral mutation rates. *Journal of virology*, *84*(19), 9733–9748. <https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10>
- Savastano, A., Ibáñez de Opakua, A., Rankovic, M., & Zweckstetter, M. (2020). Nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 phase separates into RNA-rich polymerase-containing condensates. *Nature communications*, *11*(1), 6041. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19843-1>
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, *16*(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Shekhar, N., Sarma, P., Prajapat, M., Avti, P., Kaur, H., Raja, A., Singh, H., Bhattacharya, A., Sharma, S., Kumar, S., et al. (2020). In silico Structure-based repositioning of approved drugs for spike glycoprotein S2 domain fusion peptide of SARS-CoV-2: Rationale from molecular dynamics and binding free energy calculations. *mSystems* *5*, e00382-20.
- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, *24*(6), 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Takeda, M., Chang, C., Ikeya, T., Güntert, P., Chang, Y., Hsu, Y., Huang, T., and Kainosho, M. (2008). Solution structure of the C-terminal dimerization domain of SARS coronavirus nucleocapsid protein solved by the sail-NMR method. *J Mol Biol* *380*, 608–622.

- Toto, A., Ma, S., Malagrino, F., Visconti, L., Pagano, L., Stromgaard, K., & Gianni, S. (2020). Comparing the binding properties of peptides mimicking the Envelope protein of SARS-CoV and SARS-CoV-2 to the PDZ domain of the tight junction-associated PALS1 protein. *Protein science: a publication of the Protein Society*, 29(10), 2038–2042. <https://doi.org/10.1002/pro.3936>
- Verdiá-Báguena, C., Nieto-Torres, J. L., Alcaraz, A., DeDiego, M. L., Torres, J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2012). Coronavirus E protein forms ion channels with functionally and structurally-involved membrane lipids. *Virology*, 432(2), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.07.005>
- Villarreal L. P. (2008). The Widespread Evolutionary Significance of Viruses. *Origin and Evolution of Viruses*, 477–516. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374153-0.00021-7>
- Wang, C., Liu, Z., Chen, Z., Huang, X., Xu, M., He, T., & Zhang, Z. (2020). The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *Journal of medical virology*, 92(6), 667–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.25762>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 580(7803), E7. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2202-3>
- Xu, R., Shi, M., Li, J., Song, P. y Li, N. (2020). Construcción de partículas similares al virus SARS-CoV-2 por Mammalian Expression System. *Fronteras en bioingeniería y biotecnología*, 8, 862. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00862>

- Yadav, P. D., Nyayanit, D. A., Sahay, R. R., Sarkale, P., Pethani, J., Patil, S., Baradkar, S., Potdar, V., & Patil, D. Y. (2021). Isolation and characterization of the new SARS-CoV-2 variant in travellers from the United Kingdom to India: VUI-202012/01 of the B.1.1.7 lineage. *Journal of travel medicine*, 28(2), taab009. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab009>
- Ye, Q., West, A., Silletti, S., & Corbett, K. D. (2020). Architecture and self-assembly of the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Protein science: a publication of the Protein Society*, 29(9), 1890–1901. <https://doi.org/10.1002/pro.3909>
- Zhang, R., Qin, H., Prasad, R., Fu, R., Zhou, H. X., & Cross, T. A. (2023). Dimeric Transmembrane Structure of the SARS-CoV-2 E Protein. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2023.05.07.539752. <https://doi.org/10.1101/2023.05.07.539752>



## VIII. ANEXOS

# ANEXOS

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

## ANEXO A

Tabla 1.

*Mutaciones puntuales y su ubicación por regiones nucleotídicas del gen E del virus SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad, Perú durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen E | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 1 - 50   | c.12C>T    | 2                        | 0.5            |
|  | c.26C>T    | 404                      | 96             |
|  | c.31A>G    | 67                       | 16             |
|  | c.47G>A    | 1                        | 0.3            |
| 51 - 100                                       | c.52C>A    | 1                        | 0.3            |
|  | c.60T>C    | 2                        | 0.5            |
|  | c.69C>T    | 1                        | 0.3            |
| 101 - 150                                      | c.122C>T   | 2                        | 0.5            |
|  | c.126C>T   | 1                        | 0.3            |
|  | c.145G>T   | 2                        | 0.5            |
| 151 - 200                                      | c.151C>A   | 3                        | 0.8            |
|  | c.172G>C   | 6                        | 1.5            |
|  | c.172G>T   | 1                        | 0.3            |
|  | c.182G>T   | 1                        | 0.3            |
|  | c.195G>T   | 1                        | 0.3            |
| 201 - 228                                      | c.202T>C   | 1                        | 0.3            |
|  | c.207A>T   | 1                        | 0.3            |

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

## ANEXO B

**Tabla 2.**

*Mutaciones puntuales del tipo deleción, inserción y sustitución del gen E de SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad, Perú durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Tipos de mutaciones puntuales | Ocurrencia de sitios mutados | Frecuencia (%) |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| Deleciones                    | 0                            | 0              |
| Inserciones                   | 0                            | 0              |
| Sustituciones                 | 17                           | 100            |

## ANEXO C

**Tabla 3.**

*Mutaciones de sustitución por transición y por transversión del gen E del virus SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Sustitución            | Mutaciones               | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|------------------------|--------------------------|------------|----------------|
| Por transición (52.9%) | c.12C>T                  | 2          | 0.5            |
|                        | c.26C>T                  | 404        | 96             |
|                        | c.31A>G                  | 67         | 16             |
|                        | c.47G>A                  | 1          | 0.3            |
|                        | c.60T>C                  | 2          | 0.3            |
|                        | c.69C>T                  | 1          | 0.5            |
|                        | c.122C>T                 | 2          | 0.3            |
|                        | c.126C>T                 | 1          | 0.5            |
|                        | c.202T>C                 | 2          | 0.3            |
|                        | Por transversión (47.1%) | c.52C>A    | 1              |
| c.145G>T               |                          | 2          | 0.8            |
| c.151C>A               |                          | 3          | 1.5            |
| c.172G>C               |                          | 6          | 0.3            |
| c.172G>T               |                          | 1          | 0.3            |
| c.182G>T               |                          | 1          | 0.3            |
| c.195G>T               |                          | 1          | 0.3            |
| c.207A>T               |                          | 1          | 0.3            |

## ANEXO D

**Tabla 4.**

*Mutaciones sin sentido, silenciosa, cambio de sentido sinónima y cambio de sentido no sinónima del gen E del virus SARS-CoV-2 de individuos de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Tipo                          | Mutaciones  | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|-------------------------------|---|------------|----------------|
| Sin sentido                   | -   | 0          | 0.0            |
| Silenciosa                    | c.12C>T<br>c.47G>A<br>c.60T>C<br>c.69C>T<br>c.126C>T<br>c.195G>T    | 6          | 35.3           |
| Cambio de sentido sinónima    | c.52C>A<br>c.122C>T<br>c.145G>T<br>c.151C>A<br>c.172G>C<br>c.172G>T | 6          | 35.3           |
| Cambio de sentido no sinónima | c.26C>T<br>c.31A>G<br>c.182G>T<br>c.202T>C<br>c.207A>T              | 5          | 29.4           |
| Total                         |   | 17         | 100%           |

*Mutaciones silenciosas, cambio de sentido sinónima y cambio de sentido no sinónima a nivel de aminoácidos del gen E del virus SARS-CoV-2 de individuos de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Tipo de mutación              | Mutación          | Frecuencia (%) |
|-------------------------------|-------------------|----------------|
| Silenciosa                    | p.F4F (c.12C>T)   | 0.40           |
|                               | p.S16S (c.47G>A)  | 0.20           |
|                               | p.F20F (c.60T>C)  | 0.40           |
|                               | p.F23F (c.69C>T)  | 0.20           |
|                               | p.Y42Y (c.126C>T) | 0.20           |
|                               | p.L65L (c.195G>T) | 0.20           |
| Cambio de sentido sinónima    | p.L18I (c.52C>A)  | 0.20           |
|                               | p.A41V (c.122C>T) | 0.40           |
|                               | p.V49L (c.145G>T) | 0.40           |
|                               | p.A51I (c.151C>A) | 0.60           |
|                               | p.V58L (c.172G>C) | 1.21           |
| Cambio de sentido no sinónima | p.V58F (c.172G>T) | 0.20           |
|                               | p.T9I (c.26C>T)   | 81.29          |
|                               | p.T11A (c.31A>G)  | 13.48          |
|                               | p.R61L (c.182G>T) | 0.20           |
|                               | p.S68P (c.202T>C) | 0.20           |
|                               | p.R69S (c.207A>T) | 0.20           |

## ANEXO E

**Tabla 5.**

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



## ANEXO F

**Tabla 6.**

*Mutaciones puntuales y su ubicación por regiones nucleotídicas del gen N del virus SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad, Perú durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 1 - 50   | c.5C>A     | 22                       | 2.5            |
|  | c.11A>G    | 1                        | 0.1            |
|  | c.16C>T    | 1                        | 0.1            |
|  | c.18C>T    | 1                        | 0.1            |
|  | c.26A>T    | 32                       | 3.7            |
|  | c.38C>T    | 525                      | 60.3           |
|  | c.39C>T    | 15                       | 1.7            |
|  | c.48G>T    | 2                        | 0.2            |
|  | c.48G>A    | 2                        | 0.2            |
|  | 51 - 100   | c.57A>G                  | 24             |
| c.60C>T  |            | 1                        | 0.1            |
| c.60C>A  |            | 1                        | 0.1            |
| c.61T>C  |            | 1                        | 0.1            |
| c.69A>T  |            | 1                        | 0.1            |
| c.71C>T  |            | 3                        | 0.3            |
| c.73G>A  |            | 3                        | 0.3            |
| c.88G>A  |            | 1                        | 0.1            |
| c.88G>T  |            | 1                        | 0.1            |
| c.98G>T  |            | 1                        | 0.1            |
| 101 - 150                                      | c.105G>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.108A>G   | 3                        | 0.3            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 151 - 200                                      | c.109T>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.122G>A   | 2                        | 0.2            |
|  | c.136C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.143A>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.149C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.159C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.162C>T   | 4                        | 0.5            |
|  | c.178G>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.180C>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.187G>A   | 1                        | 0.1            |
| 201 - 250                                      | c.188A>G   | 209                      | 24             |
|  | c.199C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.203G>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.225C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.234C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.238C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.239C>G   | 47                       | 5.4            |
|  | c.240A>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.250A>G   | 3                        | 0.3            |
|  | 251 - 300  | c.258C>T                 | 6              |
| c.291T>C                                       |            | 1                        | 0.1            |
| c.294C>T                                       |            | 1                        | 0.1            |
| 301 - 350                                      | c.307G>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.330C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.337C>T   | 1                        | 0.1            |
| 351 - 400                                      | c.366C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.382G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.384C>T   | 2                        | 0.2            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 401 - 450                                      | c.402A>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.404C>T   | 13                       | 1.5            |
|  | c.408G>T   | 16                       | 1.8            |
|  | c.417G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.420T>C   | 2                        | 0.2            |
|  | c.425C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.447C>T   | 1                        | 0.1            |
| 451 - 500                                      | c.451C>T   | 54                       | 6.2            |
|  | c.452C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.462T>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.469A>G   | 2                        | 0.2            |
|  | c.471C>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.474G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.481C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.483T>C   | 3                        | 0.3            |
|  | c.491G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.499T>G   | 1                        | 0.1            |
| 501 - 550                                      | c.502C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.518C>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.534C>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.544G>A   | 2                        | 0.2            |
|  | c.544G>T   | 1                        | 0.1            |
| 551 - 600                                      | c.553C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.558C>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.560C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.572G>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.576C>T   | 59                       | 6.8            |
|  | c.578G>T   | 1                        | 0.1            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
|  | c.578G>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.581C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.582A>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.590C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.593C>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.595C>T   | 12                       | 1.4            |
|  | c.599G>A   | 1                        | 0.1            |
| 601 - 650                                      | c.602G>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.604A>T   | 39                       | 4.5            |
|  | c.604A>G   | 4                        | 0.5            |
|  | c.605G>C   | 39                       | 4.5            |
|  | c.605G>A   | 4                        | 0.5            |
|  | c.606T>A   | 4                        | 0.5            |
|  | c.607A>C   | 4                        | 0.5            |
|  | c.608G>A   | 636                      | 73             |
|  | c.608G>T   | 217                      | 24.9           |
|  | c.609G>A   | 636                      | 73             |
|  | c.610G>C   | 640                      | 73.5           |
|  | c.611G>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.614C>T   | 10                       | 1.1            |
|  | c.630G>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.633T>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.640G>T   | 121                      | 13.9           |
|  | c.643G>T   | 205                      | 23.5           |
|  | c.643G>A   | 1                        | 0.1            |
| 651 - 700                                      | c.660T>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.696C>T   | 1                        | 0.1            |
| 701 - 750                                      | c.702G>T   | 1                        | 0.1            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
|  | c.712G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.729C>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.732A>C   | 1                        | 0.1            |
|  | c.738C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.743A>G   | 2                        | 0.2            |
| 751 - 800                                      | c.755C>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.793A>T   | 6                        | 0.7            |
| 801 - 850                                      | c.804C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.822C>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.840A>G   | 1                        | 0.1            |
| 851 - 900                                      | c.862G>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.867G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.871C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.879A>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.887C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.889G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.894C>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.898C>T   | 2                        | 0.2            |
|  | c.900T>C   | 1                        | 0.1            |
| 901- 950                                       | c.906G>T   | 11                       | 1.3            |
|  | c.911T>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.912T>A   | 1                        | 0.1            |
|  | c.927C>T   | 1                        | 0.1            |
| 951 - 1000                                     | c.966G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.976C>T   | 3                        | 0.3            |
|  | c.977C>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.978T>G   | 1                        | 0.1            |
|  | c.980C>T   | 2                        | 0.2            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 1001 - 1050                                    | c.981G>A   | 2                        | 0.2            |
|  | c.987G>T   | 1                        | 0.1            |
|  | c.1011C>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1023C>T  | 2                        | 0.2            |
|  | c.1027G>C  | 2                        | 0.2            |
|  | c.1028A>G  | 6                        | 0.7            |
|  | c.1031C>T  | 1                        | 0.1            |
| 1051 - 1100                                    | c.1038C>T  | 118                      | 13.5           |
|  | c.1056G>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1085C>T  | 5                        | 0.6            |
|  | c.1089C>T  | 3                        | 0.3            |
|  | c.1097C>T  | 23                       | 2.6            |
| 1101 - 1150                                    | c.1111G>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1119G>T  | 4                        | 0.5            |
|  | c.1129G>T  | 209                      | 24             |
|  | c.1132G>C  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1136C>T  | 2                        | 0.2            |
|  | c.1148C>T  | 7                        | 0.8            |
| 1151 - 1200                                    | c.1161G>A  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1172C>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1176G>T  | 17                       | 2              |
|  | c.1193C>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1219T>C  | 1                        | 0.1            |
| 1201 - 1250                                    | c.1237A>C  | 287                      | 33             |
|  | c.1239T>C  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1244A>G  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1245C>T  | 1                        | 0.1            |
|  | c.1250C>T  | 1                        | 0.1            |

| Rango de nucleótidos en la secuencia del gen N | Mutaciones | Ocurrencia de mutaciones | Frecuencia (%) |
|--|------------|--------------------------|----------------|
| 1260   | c.1253A>G  | 1                        | 0.1            |

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ANEXO G**

*Mutaciones puntuales del tipo deleción, inserción y sustitución del gen N de SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad, Perú durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

**Tabla****7.**

| Tipo de mutación | Cantidad | Frecuencia (%) |
|------------------|----------|----------------|
| Deleciones       | 0        | 0              |
| Inserciones      | 0        | 0              |
| Sustituciones    | 162      | 100            |
| Total            | 162      | 100%           |



## ANEXO H

Tabla 8.

*Mutaciones de sustitución por transición y por transversión del gen N del virus SARS-CoV-2 de personas infectadas de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Sustitución            | Mutación | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|------------------------|----------|------------|----------------|
| Por transición (57.6%) | c.11A>G  | 1          | 0.1            |
|                        | c.16C>T  | 1          | 0.1            |
|                        | c.18C>T  | 1          | 0.1            |
|                        | c.38C>T  | 525        | 60             |
|                        | c.39C>T  | 15         | 1.7            |
|                        | c.48G>A  | 2          | 0.2            |
|                        | c.57A>G  | 24         | 2.7            |
|                        | c.60C>T  | 1          | 0.1            |
|                        | c.61T>C  | 1          | 0.1            |
|                        | c.71C>T  | 3          | 0.3            |
|                        | c.73G>A  | 3          | 0.3            |
|                        | c.88G>A  | 1          | 0.1            |
|                        | c.108A>G | 3          | 0.3            |
|                        | c.109T>C | 1          | 0.1            |
|                        | c.122G>A | 2          | 0.2            |
|                        | c.136C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.143A>G | 1          | 0.1            |
|                        | c.149C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.159C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.162C>T | 4          | 0.5            |
|                        | c.180C>T | 2          | 0.2            |
|                        | c.187G>A | 1          | 0.1            |
|                        | c.188A>G | 209        | 23.9           |
|                        | c.199C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.203G>A | 1          | 0.1            |
|                        | c.225C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.234C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.238C>T | 1          | 0.1            |
|                        | c.240A>G | 1          | 0.1            |
|                        | c.250A>G | 3          | 0.3            |
| c.258C>T               | 6        | 0.7        |                |
| c.291T>C               | 1        | 0.1        |                |
| c.294C>T               | 1        | 0.1        |                |
| c.330C>T               | 1        | 0.1        |                |
| c.337C>T               | 1        | 0.1        |                |
| c.366C>T               | 1        | 0.1        |                |
| c.384C>T               | 2        | 0.2        |                |
| c.402A>G               | 1        | 0.1        |                |
| c.404C>T               | 13       | 1.5        |                |

| Sustitución | Mutación  | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|-------------|-----------|------------|----------------|
|             | c.420T>C  | 2          | 0.2            |
|             | c.425C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.447C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.451C>T  | 54         | 6.2            |
|             | c.452C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.462T>C  | 1          | 0.1            |
|             | c.469A>G  | 2          | 0.2            |
|             | c.471C>T  | 3          | 0.3            |
|             | c.481C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.483T>C  | 3          | 0.3            |
|             | c.502C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.518C>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.544G>A  | 2          | 0.2            |
|             | c.553C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.560C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.576C>T  | 59         | 6.7            |
|             | c.581C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.590C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.593C>T  | 3          | 0.3            |
|             | c.595C>T  | 12         | 1.4            |
|             | c.599G>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.602G>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.604A>G  | 4          | 0.5            |
|             | c.605G>A  | 4          | 0.5            |
|             | c.608G>A  | 636        | 72.7           |
|             | c.609G>A  | 636        | 72.7           |
|             | c.614C>T  | 10         | 1.1            |
|             | c.633T>C  | 1          | 0.1            |
|             | c.643G>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.660T>C  | 1          | 0.1            |
|             | c.696C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.738C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.743A>G  | 2          | 0.2            |
|             | c.804C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.822C>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.840A>G  | 1          | 0.1            |
|             | c.862G>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.871C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.879A>G  | 1          | 0.1            |
|             | c.887C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.894C>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.898C>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.900T>C  | 1          | 0.1            |
|             | c.927C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.976C>T  | 3          | 0.3            |
|             | c.977C>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.980C>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.981G>A  | 2          | 0.2            |
|             | c.1011C>T | 1          | 0.1            |

| Sustitución              | Mutación  | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|--------------------------|-----------|------------|----------------|
|                          | c.1023C>T | 2          | 0.2            |
|                          | c.1028A>G | 6          | 0.7            |
|                          | c.1031C>T | 1          | 0.1            |
|                          | c.1038C>T | 118        | 13.5           |
|                          | c.1085C>T | 5          | 0.6            |
|                          | c.1089C>T | 3          | 0.3            |
|                          | c.1097C>T | 23         | 2.6            |
|                          | c.1136C>T | 2          | 0.2            |
|                          | c.1148C>T | 7          | 0.8            |
|                          | c.1161G>A | 1          | 0.1            |
|                          | c.1172C>T | 1          | 0.1            |
|                          | c.1193C>T | 1          | 0.1            |
|                          | c.1219T>C | 1          | 0.1            |
|                          | c.1239T>C | 1          | 0.1            |
|                          | c.1244A>G | 1          | 0.1            |
|                          | c.1245C>T | 1          | 0.1            |
|                          | c.1250C>T | 1          | 0.1            |
|                          | c.1253A>G | 1          | 0.1            |
| Por transversión (30.4%) | c.5C>A    | 22         | 2.5            |
|                          | c.26A>T   | 32         | 3.7            |
|                          | c.48G>T   | 2          | 0.2            |
|                          | c.60C>A   | 1          | 0.1            |
|                          | c.69A>T   | 1          | 0.1            |
|                          | c.88G>T   | 1          | 0.1            |
|                          | c.98G>T   | 1          | 0.1            |
|                          | c.105G>T  | 3          | 0.3            |
|                          | c.178G>C  | 1          | 0.1            |
|                          | c.239C>G  | 47         | 5.4            |
|                          | c.307G>C  | 1          | 0.1            |
|                          | c.382G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.408G>T  | 16         | 1.8            |
|                          | c.417G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.474G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.491G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.499T>G  | 1          | 0.1            |
|                          | c.534C>A  | 1          | 0.1            |
|                          | c.544G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.558C>A  | 1          | 0.1            |
|                          | c.572G>T  | 3          | 0.3            |
|                          | c.578G>T  | 1          | 0.1            |
|                          | c.578G>C  | 1          | 0.1            |
|                          | c.582A>T  | 3          | 0.3            |
|                          | c.604A>T  | 39         | 4.5            |
|                          | c.605G>C  | 39         | 4.5            |
|                          | c.606T>A  | 4          | 0.5            |
|                          | c.607A>C  | 4          | 0.5            |
|                          | c.608G>T  | 217        | 24.8           |
|                          | c.610G>C  | 640        | 73.1           |
|                          | c.611G>C  | 1          | 0.1            |

| Sustitución | Mutación  | Ocurrencia | Frecuencia (%) |
|-------------|-----------|------------|----------------|
|             | c.630G>T  | 2          | 0.2            |
|             | c.640G>T  | 121        | 13.8           |
|             | c.643G>T  | 205        | 23.4           |
|             | c.702G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.712G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.729C>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.732A>C  | 1          | 0.1            |
|             | c.755C>G  | 1          | 0.1            |
|             | c.793A>T  | 6          | 0.7            |
|             | c.867G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.889G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.906G>T  | 11         | 1.3            |
|             | c.911T>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.912T>A  | 1          | 0.1            |
|             | c.966G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.978T>G  | 1          | 0.1            |
|             | c.987G>T  | 1          | 0.1            |
|             | c.1027G>C | 2          | 0.2            |
|             | c.1056G>T | 1          | 0.1            |
|             | c.1111G>T | 1          | 0.1            |
|             | c.1119G>T | 4          | 0.5            |
|             | c.1129G>T | 209        | 23.9           |
|             | c.1132G>C | 1          | 0.1            |
|             | c.1176G>T | 17         | 1.9            |
|             | c.1237A>C | 287        | 32.8           |

## ANEXO I

Tabla 9.

*Mutaciones sin sentido, silenciosa, cambio de sentido sinónima y cambio de sentido no sinónima del gen N del virus SARS-CoV-2 de individuos de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Tipo                          | Mutación | Frecuencia (%) |
|-------------------------------|----------|----------------|
| cambio de sentido no sinónimo | c.16C>T  | 0.02           |
|                               | c.26A>T  | 0.72           |
|                               | c.61T>C  | 0.02           |
|                               | c.71C>T  | 0.07           |
|                               | c.88G>A  | 0.02           |
|                               | c.98G>T  | 0.02           |
|                               | c.109T>C | 0.02           |
|                               | c.122G>A | 0.04           |
|                               | c.136C>T | 0.02           |
|                               | c.143A>G | 0.02           |
|                               | c.178G>C | 0.02           |
|                               | c.187G>A | 0.02           |
|                               | c.188A>G | 4.69           |
|                               | c.199C>T | 0.02           |
|                               | c.203G>A | 0.02           |
|                               | c.238C>T | 0.02           |
|                               | c.239C>G | 1.05           |
|                               | c.307G>C | 0.02           |
|                               | c.382G>T | 0.02           |
|                               | c.404C>T | 0.29           |
| c.451C>T                      | 1.21     |                |
| c.491G>T                      | 0.02     |                |
| c.502C>T                      | 0.02     |                |
| c.544G>A                      | 0.04     |                |
| c.544G>T                      | 0.02     |                |

| Tipo | Mutación  | Frecuencia (%) |
|------|-----------|----------------|
|      | c.553C>T  | 0.02           |
|      | c.560C>T  | 0.02           |
|      | c.572G>T  | 0.07           |
|      | c.578G>T  | 0.02           |
|      | c.581C>T  | 0.02           |
|      | c.590C>T  | 0.02           |
|      | c.593C>T  | 0.07           |
|      | c.595C>T  | 0.27           |
|      | c.599G>A  | 0.02           |
|      | c.606T>A  | 0.09           |
|      | c.608G>T  | 4.87           |
|      | c.610G>C  | 14.36          |
|      | c.611G>C  | 0.02           |
|      | c.614C>T  | 0.22           |
|      | c.732A>C  | 0.02           |
|      | c.755C>G  | 0.02           |
|      | c.862G>A  | 0.02           |
|      | c.867G>T  | 0.02           |
|      | c.887C>T  | 0.02           |
|      | c.889G>T  | 0.02           |
|      | c.898C>T  | 0.04           |
|      | c.911T>A  | 0.02           |
|      | c.976C>T  | 0.07           |
|      | c.980C>T  | 0.04           |
|      | c.1027G>C | 0.04           |
|      | c.1028A>G | 0.13           |
|      | c.1085C>T | 0.11           |
|      | c.1097C>T | 0.52           |
|      | c.1111G>T | 0.02           |
|      | c.1119G>T | 0.09           |
|      | c.1129G>T | 4.69           |

| Tipo                       | Mutación  | Frecuencia (%) |
|----------------------------|-----------|----------------|
|                            | c.1132G>C | 0.02           |
|                            | c.1136C>T | 0.04           |
|                            | c.1172C>T | 0.02           |
|                            | c.1237A>C | 6.44           |
|                            | c.1244A>G | 0.02           |
|                            | c.1250C>T | 0.02           |
|                            | c.1253A>G | 0.02           |
| cambio de sentido sinónimo | c.5C>A    | 0.49           |
|                            | c.11A>G   | 0.02           |
|                            | c.38C>T   | 11.78          |
|                            | c.73G>A   | 0.07           |
|                            | c.149C>T  | 0.02           |
|                            | c.250A>G  | 0.07           |
|                            | c.408G>T  | 0.36           |
|                            | c.417G>T  | 0.02           |
|                            | c.425C>T  | 0.02           |
|                            | c.452C>T  | 0.02           |
|                            | c.469A>G  | 0.04           |
|                            | c.481C>T  | 0.02           |
|                            | c.483T>C  | 0.07           |
|                            | c.499T>G  | 0.02           |
|                            | c.518C>T  | 0.04           |
|                            | c.578G>C  | 0.02           |
|                            | c.602G>A  | 0.02           |
|                            | c.604A>T  | 0.88           |
|                            | c.604A>G  | 0.09           |
|                            | c.605G>C  | 0.88           |
|                            | c.605G>A  | 0.09           |
|                            | c.608G>A  | 14.27          |
|                            | c.630G>T  | 0.04           |
|                            | c.640G>T  | 2.71           |

| Tipo               | Mutación  | Frecuencia (%) |
|--------------------|-----------|----------------|
|                    | c.643G>T  | 4.60           |
|                    | c.643G>A  | 0.02           |
|                    | c.702G>T  | 0.02           |
|                    | c.712G>T  | 0.02           |
|                    | c.743A>G  | 0.04           |
|                    | c.793A>T  | 0.13           |
|                    | c.966G>T  | 0.02           |
|                    | c.977C>T  | 0.02           |
|                    | c.1031C>T | 0.02           |
|                    | c.1056G>T | 0.02           |
|                    | c.1148C>T | 0.16           |
|                    | c.1193C>T | 0.02           |
| cambio sin sentido | c.88G>T   | 0.02           |
| silenciosa         | c.18C>T   | 0.02           |
|                    | c.39C>T   | 0.34           |
|                    | c.48G>T   | 0.04           |
|                    | c.48G>A   | 0.04           |
|                    | c.57A>G   | 0.54           |
|                    | c.60C>T   | 0.02           |
|                    | c.60C>A   | 0.02           |
|                    | c.69A>T   | 0.02           |
|                    | c.105G>T  | 0.07           |
|                    | c.108A>G  | 0.07           |
|                    | c.159C>T  | 0.02           |
|                    | c.162C>T  | 0.09           |
|                    | c.180C>T  | 0.04           |
|                    | c.225C>T  | 0.02           |
|                    | c.234C>T  | 0.02           |
|                    | c.240A>G  | 0.02           |
|                    | c.258C>T  | 0.13           |
|                    | c.291T>C  | 0.02           |



| Tipo | Mutación | Frecuencia (%) |
|------|----------|----------------|
|      | c.294C>T | 0.02           |
|      | c.330C>T | 0.02           |
|      | c.337C>T | 0.02           |
|      | c.366C>T | 0.02           |
|      | c.384C>T | 0.04           |
|      | c.402A>G | 0.02           |
|      | c.420T>C | 0.04           |
|      | c.447C>T | 0.02           |
|      | c.462T>C | 0.02           |
|      | c.471C>T | 0.07           |
|      | c.474G>T | 0.02           |
|      | c.534C>A | 0.02           |
|      | c.558C>A | 0.02           |
|      | c.576C>T | 1.32           |
|      | c.582A>T | 0.07           |
|      | c.607A>C | 0.09           |
|      | c.609G>A | 14.27          |
|      | c.633T>C | 0.02           |
|      | c.660T>C | 0.02           |
|      | c.696C>T | 0.02           |
|      | c.729C>A | 0.02           |
|      | c.738C>T | 0.02           |
|      | c.804C>T | 0.02           |
|      | c.822C>T | 0.04           |
|      | c.840A>G | 0.02           |
|      | c.871C>T | 0.02           |
|      | c.879A>G | 0.02           |
|      | c.894C>T | 0.04           |
|      | c.900T>C | 0.02           |
|      | c.906G>T | 0.25           |
|      | c.912T>A | 0.02           |

| Tipo | Mutación  | Frecuencia (%) |
|------|-----------|----------------|
|      | c.927C>T  | 0.02           |
|      | c.978T>G  | 0.02           |
|      | c.981G>A  | 0.04           |
|      | c.987G>T  | 0.02           |
|      | c.1011C>T | 0.02           |
|      | c.1023C>T | 0.04           |
|      | c.1038C>T | 2.65           |
|      | c.1089C>T | 0.07           |
|      | c.1161G>A | 0.02           |
|      | c.1176G>T | 0.38           |
|      | c.1219T>C | 0.02           |
|      | c.1239T>C | 0.02           |
|      | c.1245C>T | 0.02           |

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

## ANEXO J

Tabla 10.

*Mutaciones silenciosas, cambio de sentido sinónima y cambio de sentido no sinónima a nivel de aminoácidos del gen N del virus SARS-CoV-2 de individuos de la región La Libertad durante marzo de 2020 – diciembre de 2022.*

| Tipo                          | Mutaciones         | Frecuencia (%) |
|-------------------------------|--------------------|----------------|
| cambio de sentido no sinónimo | c.16C>T (p.P6S)    | 0.02           |
|                               | c.26A>T (p.Q9L)    | 0.72           |
|                               | c.61T>C (p.S21P)   | 0.02           |
|                               | c.71C>T (p.T24I)   | 0.07           |
|                               | c.88G>A (p.G30R)   | 0.02           |
|                               | c.98G>T (p.S33I)   | 0.02           |
|                               | c.109T>C (p.S37P)  | 0.02           |
|                               | c.122G>A (p.R41Q)  | 0.04           |
|                               | c.136C>T (p.P46S)  | 0.02           |
|                               | c.143A>G (p.N48I)  | 0.02           |
|                               | c.178G>C (p.G60R)  | 0.02           |
|                               | c.187G>A (p.D63N)  | 0.02           |
|                               | c.188A>G (p.D63G)  | 4.69           |
|                               | c.199C>T (p.P67S)  | 0.02           |
|                               | c.203G>A (p.R68Q)  | 0.02           |
|                               | c.238C>T (p.P80S)  | 0.02           |
|                               | c.239C>G (p.P80R)  | 1.05           |
|                               | c.307G>C (p.D103H) | 0.02           |
|                               | c.382G>T (p.D128Y) | 0.02           |
|                               | c.404C>T (p.T135I) | 0.29           |
|                               | c.451C>T (p.P151S) | 1.21           |
|                               | c.491G>T (p.G164V) | 0.02           |
|                               | c.502C>T (p.P168S) | 0.02           |
|                               | c.544G>A (p.A182T) | 0.04           |
|                               | c.544G>T (p.A182S) | 0.02           |
|                               | c.553C>T (p.R185C) | 0.02           |
|                               | c.560C>T (p.S187L) | 0.02           |
|                               | c.572G>T (p.R191L) | 0.07           |
|                               | c.578G>T (p.S193I) | 0.02           |
|                               | c.581C>T (p.S194L) | 0.02           |
|                               | c.590C>T (p.S197L) | 0.02           |
|                               | c.593C>T (p.T198I) | 0.07           |
|                               | c.595C>T (p.P199S) | 0.27           |
|                               | c.599G>A (p.G200D) | 0.02           |
|                               | c.606T>A (p.S202R) | 0.09           |
|                               | c.608G>T (p.R203M) | 4.87           |
|                               | c.610G>C (p.G204R) | 14.36          |
|                               | c.611G>C (p.G204A) | 0.02           |
|                               | c.614C>T (p.T205I) | 0.22           |
|                               | c.732A>C (p.Q244H) | 0.02           |

|                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| c.755C>G (p.A252G)         | 0.02                     |
| c.862G>A (p.D288N)         | 0.02                     |
| c.867G>T (p.Q289H)         | 0.02                     |
| c.887C>T (p.T296I)         | 0.02                     |
| c.889G>T (p.D297Y)         | 0.02                     |
| c.898C>T (p.H300Y)         | 0.04                     |
| c.911T>A (p.I304N)         | 0.02                     |
| c.976C>T (p.P326S)         | 0.07                     |
| c.980C>T (p.S327L)         | 0.04                     |
| c.1027G>C (p.D343H)        | 0.04                     |
| c.1028A>G (p.D343G)        | 0.13                     |
| c.1085C>T (p.T362I)        | 0.11                     |
| c.1097C>T (p.T366I)        | 0.52                     |
| c.1111G>T (p.D371Y)        | 0.02                     |
| c.1119G>T (p.K373N)        | 0.09                     |
| c.1129G>T (p.D377Y)        | 4.69                     |
| c.1132G>C (p.E378Q)        | 0.02                     |
| c.1136C>T (p.T379I)        | 0.04                     |
| c.1172C>T (p.T391I)        | 0.02                     |
| c.1237A>C (p.S413R)        | 6.44                     |
| c.1244A>G (p.D415G)        | 0.02                     |
| c.1250C>T (p.T417I)        | 0.02                     |
| c.1253A>G (p.Q418R)        | 0.02                     |
| <hr/>                      |                          |
| cambio de sentido sinónimo | c.5C>A (p.S2Y) 0.49      |
|                            | c.11A>G (p.N4S) 0.02     |
|                            | c.38C>T (p.P13L) 11.78   |
|                            | c.73G>A (p.G25S) 0.07    |
|                            | c.149C>T (p.A50V) 0.02   |
|                            | c.250A>G (p.I84V) 0.07   |
|                            | c.408G>T (p.E136D) 0.36  |
|                            | c.417G>T (p.L139F) 0.02  |
|                            | c.425C>T (p.P142L) 0.02  |
|                            | c.452C>T (p.P151L) 0.02  |
|                            | c.469A>G (p.I157V) 0.04  |
|                            | c.481C>T (p.L161F) 0.02  |
|                            | c.483T>C (p.L161F) 0.07  |
|                            | c.499T>G (p.L167V) 0.02  |
|                            | c.518C>T (p.A173V) 0.04  |
|                            | c.578G>C (p.S192T) 0.02  |
|                            | c.602G>A (p.S201N) 0.02  |
|                            | c.604A>T (p.S202C) 0.88  |
|                            | c.604A>G (p.S202G) 0.09  |
|                            | c.605G>C (p.S202T) 0.88  |
|                            | c.605G>A (p.S202N) 0.09  |
|                            | c.608G>A (p.R203K) 14.27 |
|                            | c.630G>T (p.M210I) 0.04  |
|                            | c.640G>T (p.G214C) 2.71  |
|                            | c.643G>T (p.G215C) 4.60  |

|                    |                     |       |
|--------------------|---------------------|-------|
|                    | c.643G>A (p.G215S)  | 0.02  |
|                    | c.702G>T (p.M234I)  | 0.02  |
|                    | c.712G>T (p.G238C)  | 0.02  |
|                    | c.743A>G (p.K248R)  | 0.04  |
|                    | c.793A>T (p.T265S)  | 0.13  |
|                    | c.966G>T (p.M322I)  | 0.02  |
|                    | c.977C>T (p.P326L)  | 0.02  |
|                    | c.1031C>T (p.P344L) | 0.02  |
|                    | c.1056G>T (p.L352F) | 0.02  |
|                    | c.1148C>T (p.P383L) | 0.16  |
|                    | c.1193C>T (p.A398V) | 0.02  |
| cambio sin sentido | c.88G>T (p.G30-)    | 0.02  |
| silenciosa         | c.18C>T (p.P6P)     | 0.02  |
|                    | c.39C>T (p.P13P)    | 0.34  |
|                    | c.48G>T (p.T16T)    | 0.04  |
|                    | c.48G>A (p.T16T)    | 0.04  |
|                    | c.57A>G (p.G19G)    | 0.54  |
|                    | c.60C>T (p.P20P)    | 0.02  |
|                    | c.60C>A (p.P20P)    | 0.02  |
|                    | c.69A>T (p.S23S)    | 0.02  |
|                    | c.105G>T (p.A35A)   | 0.07  |
|                    | c.108A>G (p.R36R)   | 0.07  |
|                    | c.159C>T (p.F53F)   | 0.02  |
|                    | c.162C>T (p.T54T)   | 0.09  |
|                    | c.180C>T (p.G60G)   | 0.04  |
|                    | c.225C>T (p.N75N)   | 0.02  |
|                    | c.234C>T (p.S78S)   | 0.02  |
|                    | c.240A>G (p.P80P)   | 0.02  |
|                    | c.258C>T (p.Y86Y)   | 0.13  |
|                    | c.291T>C (p.G97G)   | 0.02  |
|                    | c.294C>T (p.D98D)   | 0.02  |
|                    | c.330C>T (p.F110F)  | 0.02  |
|                    | c.337C>T (p.L113L)  | 0.02  |
|                    | c.366C>T (p.P122P)  | 0.02  |
|                    | c.384C>T (p.D128D)  | 0.04  |
|                    | c.402A>G (p.A134A)  | 0.02  |
|                    | c.420T>C (p.N140N)  | 0.04  |
|                    | c.447C>T (p.R149R)  | 0.02  |
|                    | c.462T>C (p.N154N)  | 0.02  |
|                    | c.471C>T (p.I157I)  | 0.07  |
|                    | c.474G>T (p.V158V)  | 0.02  |
|                    | c.534C>A (p.G178G)  | 0.02  |
|                    | c.558C>A (p.S186S)  | 0.02  |
|                    | c.576C>T (p.N192N)  | 1.32  |
|                    | c.582A>T (p.S194S)  | 0.07  |
|                    | c.607A>C (p.R203R)  | 0.09  |
|                    | c.609G>A (p.R203R)  | 14.27 |
|                    | c.633T>C (p.A211A)  | 0.02  |

|                     |      |
|---------------------|------|
| c.660T>C (p.A220A)  | 0.02 |
| c.696C>T (p.S232S)  | 0.02 |
| c.729C>A (p.G243G)  | 0.02 |
| c.738C>T (p.V246V)  | 0.02 |
| c.804C>T (p.Y268Y)  | 0.02 |
| c.822C>T (p.F274F)  | 0.04 |
| c.840A>G (p.E280E)  | 0.02 |
| c.871C>T (p.L291L)  | 0.02 |
| c.879A>G (p.R293R)  | 0.02 |
| c.894C>T (p.Y298Y)  | 0.04 |
| c.900T>C (p.H300H)  | 0.02 |
| c.906G>T (p.P302P)  | 0.25 |
| c.912T>A (p.I304I)  | 0.02 |
| c.927C>T (P309P)    | 0.02 |
| c.978T>G (p.P326P)  | 0.02 |
| c.981G>A (p.S327S)  | 0.04 |
| c.987G>T (p.T329T)  | 0.02 |
| c.1011C>T (p.I337I) | 0.02 |
| c.1023C>T (p.D341D) | 0.04 |
| c.1038C>T (p.F346F) | 2.65 |
| c.1089C>T (p.F363F) | 0.07 |
| c.1161G>A (p.K387K) | 0.02 |
| c.1176G>T (p.V392V) | 0.38 |
| c.1219T>C (p.L407L) | 0.02 |
| c.1239T>C (p.S413S) | 0.02 |
| c.1245C>T (p.D415D) | 0.02 |

---

## ANEXO K

**Tabla 11.***Datos generales de personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 y mutaciones del gen E*

| N° | ID               | Fecha de colección | Mutaciones      | Mutaciones por paciente |
|----|------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|
| 1  | EPI_ISL_16875810 | 2023-01-06         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 2  | EPI_ISL_16875809 | 2023-01-06         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 3  | EPI_ISL_16875808 | 2023-01-06         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 4  | EPI_ISL_16875806 | 2023-01-04         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 5  | EPI_ISL_16875805 | 2023-01-03         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 6  | EPI_ISL_16875803 | 2023-01-03         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 7  | EPI_ISL_16875802 | 2023-01-03         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 8  | EPI_ISL_16875804 | 2023-01-02         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 9  | EPI_ISL_16875801 | 2023-01-02         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 10 | EPI_ISL_16875807 | 2022-12-31         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 11 | EPI_ISL_16726646 | 2022-12-31         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 12 | EPI_ISL_16726348 | 2022-12-28         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 13 | EPI_ISL_16726620 | 2022-12-26         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 14 | EPI_ISL_16726395 | 2022-12-26         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 15 | EPI_ISL_16726603 | 2022-12-23         | c.26C>T         | 1                       |
| 16 | EPI_ISL_16726668 | 2022-12-22         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 17 | EPI_ISL_16726580 | 2022-12-21         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 18 | EPI_ISL_16726493 | 2022-12-21         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 19 | EPI_ISL_16726471 | 2022-12-21         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 20 | EPI_ISL_16726449 | 2022-12-21         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 21 | EPI_ISL_16726380 | 2022-12-21         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 22 | EPI_ISL_16726533 | 2022-12-20         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 23 | EPI_ISL_16726632 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 24 | EPI_ISL_16726628 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 25 | EPI_ISL_16726485 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 26 | EPI_ISL_16726409 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 27 | EPI_ISL_16726364 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 28 | EPI_ISL_16491098 | 2022-12-19         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 29 | EPI_ISL_16504904 | 2022-12-17         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 30 | EPI_ISL_16504905 | 2022-12-16         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |
| 31 | EPI_ISL_16504912 | 2022-12-14         | c.26C>T c.31A>G | 2                       |

| N° | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |         | Mutaciones por paciente |
|----|------------------|--------------------|------------|---------|-------------------------|
| 32 | EPI_ISL_16724941 | 2022-12-12         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 33 | EPI_ISL_16504902 | 2022-12-12         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 34 | EPI_ISL_16504909 | 2022-12-09         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 35 | EPI_ISL_16504916 | 2022-12-06         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 36 | EPI_ISL_16504910 | 2022-12-06         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 37 | EPI_ISL_16504908 | 2022-12-06         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 38 | EPI_ISL_16504907 | 2022-12-06         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 39 | EPI_ISL_16504911 | 2022-12-05         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 40 | EPI_ISL_16504901 | 2022-12-05         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 41 | EPI_ISL_16504903 | 2022-12-03         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 42 | EPI_ISL_16504794 | 2022-12-02         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 43 | EPI_ISL_16450222 | 2022-12-02         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 44 | EPI_ISL_16504906 | 2022-12-01         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 45 | EPI_ISL_16449036 | 2022-12-01         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 46 | EPI_ISL_16449032 | 2022-12-01         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 47 | EPI_ISL_16449030 | 2022-12-01         | c.26C>T    | c.31R   | 2                       |
| 48 | EPI_ISL_16449041 | 2022-11-30         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 49 | EPI_ISL_16449038 | 2022-11-30         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 50 | EPI_ISL_16449027 | 2022-11-30         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 51 | EPI_ISL_16449040 | 2022-11-29         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 52 | EPI_ISL_16449034 | 2022-11-29         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 53 | EPI_ISL_16449033 | 2022-11-29         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 54 | EPI_ISL_16449028 | 2022-11-29         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 55 | EPI_ISL_16449026 | 2022-11-29         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 56 | EPI_ISL_16449039 | 2022-11-28         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 57 | EPI_ISL_16449037 | 2022-11-28         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 58 | EPI_ISL_16449031 | 2022-11-28         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 59 | EPI_ISL_16449035 | 2022-11-27         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 60 | EPI_ISL_16449029 | 2022-11-26         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 61 | EPI_ISL_16189638 | 2022-11-25         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 62 | EPI_ISL_16189551 | 2022-11-25         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 63 | EPI_ISL_16189549 | 2022-11-25         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 64 | EPI_ISL_16189637 | 2022-11-24         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 65 | EPI_ISL_16189635 | 2022-11-24         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 66 | EPI_ISL_16189548 | 2022-11-24         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 67 | EPI_ISL_16505005 | 2022-11-23         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 68 | EPI_ISL_16189666 | 2022-11-23         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 69 | EPI_ISL_16189547 | 2022-11-23         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 70 | EPI_ISL_16189786 | 2022-11-22         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 71 | EPI_ISL_16189665 | 2022-11-22         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 72 | EPI_ISL_16189636 | 2022-11-22         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 73 | EPI_ISL_16189634 | 2022-11-22         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 74 | EPI_ISL_16189550 | 2022-11-22         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 75 | EPI_ISL_16189802 | 2022-11-21         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 76 | EPI_ISL_16189787 | 2022-11-21         | c.26C>T    |         | 1                       |
| 77 | EPI_ISL_16114234 | 2022-11-21         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |
| 78 | EPI_ISL_16114118 | 2022-11-21         | c.26C>T    | c.31A>G | 2                       |



| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |            | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|------------|-------------------------|
| 79  | EPI_ISL_16114244 | 2022-11-19         | c.26C>T    | c.31A>G    | 2                       |
| 80  | EPI_ISL_16114137 | 2022-11-19         | c.26C>T    | c.31A>G    | 2                       |
| 81  | EPI_ISL_16114044 | 2022-11-19         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 82  | EPI_ISL_16114004 | 2022-11-19         | c.26C>T    | c.31A>G    | 2                       |
| 83  | EPI_ISL_16114270 | 2022-11-18         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 84  | EPI_ISL_16114255 | 2022-11-18         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 85  | EPI_ISL_16114117 | 2022-11-18         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 86  | EPI_ISL_16114235 | 2022-11-17         | c.26C>T    | c.31A>G    | 2                       |
| 87  | EPI_ISL_16114136 | 2022-11-16         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 88  | EPI_ISL_16114561 | 2022-11-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 89  | EPI_ISL_16114560 | 2022-11-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 90  | EPI_ISL_16114559 | 2022-11-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 91  | EPI_ISL_16114558 | 2022-11-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 92  | EPI_ISL_16114557 | 2022-11-14         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 93  | EPI_ISL_16114556 | 2022-11-14         | c.26C>T    | c.31A>G    | 2                       |
| 94  | EPI_ISL_15934274 | 2022-10-27         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 95  | EPI_ISL_15723709 | 2022-10-08         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 96  | EPI_ISL_15621451 | 2022-09-23         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 97  | EPI_ISL_15621570 | 2022-09-20         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 98  | EPI_ISL_15621569 | 2022-09-19         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 99  | EPI_ISL_15621445 | 2022-09-19         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 100 | EPI_ISL_15621444 | 2022-09-19         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 101 | EPI_ISL_15621443 | 2022-09-19         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 102 | EPI_ISL_15394258 | 2022-09-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 103 | EPI_ISL_15394257 | 2022-09-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 104 | EPI_ISL_15394255 | 2022-09-15         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 105 | EPI_ISL_15394256 | 2022-09-13         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 106 | EPI_ISL_15274684 | 2022-09-11         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 107 | EPI_ISL_15394259 | 2022-09-10         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 108 | EPI_ISL_15274637 | 2022-09-08         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 109 | EPI_ISL_15204244 | 2022-09-08         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 110 | EPI_ISL_15204096 | 2022-09-08         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 111 | EPI_ISL_15204095 | 2022-09-08         | c.26C>T    |            | 2                       |
| 112 | EPI_ISL_15204295 | 2022-09-06         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 113 | EPI_ISL_15204294 | 2022-09-05         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 114 | EPI_ISL_15204243 | 2022-09-05         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 115 | EPI_ISL_15204242 | 2022-09-05         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 116 | EPI_ISL_15204094 | 2022-09-05         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 117 | EPI_ISL_15202266 | 2022-09-01         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 118 | EPI_ISL_15202258 | 2022-09-01         | c.26C>T    | c.110_170N | 2                       |
| 119 | EPI_ISL_15202257 | 2022-09-01         | c.26C>T    | c.110_170N | 2                       |
| 120 | EPI_ISL_15202268 | 2022-08-31         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 121 | EPI_ISL_15202265 | 2022-08-31         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 122 | EPI_ISL_15202262 | 2022-08-31         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 123 | EPI_ISL_15202261 | 2022-08-31         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 124 | EPI_ISL_15202252 | 2022-08-31         | c.26C>T    |            | 1                       |
| 125 | EPI_ISL_15202263 | 2022-08-29         | c.26C>T    |            | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones        | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| 126 | EPI_ISL_15202260 | 2022-08-27         | c.26C>T           | 1                       |
| 128 | EPI_ISL_15202259 | 2022-08-25         | c.26C>T           | 1                       |
| 129 | EPI_ISL_15943384 | 2022-08-19         | c.26C>T           | 1                       |
| 130 | EPI_ISL_14913355 | 2022-08-16         | c.26C>T           | 1                       |
| 131 | EPI_ISL_14913350 | 2022-08-15         | c.26C>T           | 1                       |
| 132 | EPI_ISL_14913347 | 2022-08-15         | c.26C>T           | 1                       |
| 133 | EPI_ISL_14913349 | 2022-08-13         | c.26C>T           | 1                       |
| 134 | EPI_ISL_14913348 | 2022-08-13         | c.26C>T           | 1                       |
| 135 | EPI_ISL_15017615 | 2022-08-12         | c.26C>T           | 1                       |
| 136 | EPI_ISL_14913356 | 2022-08-12         | c.26C>T           | 1                       |
| 137 | EPI_ISL_14913352 | 2022-08-12         | c.26C>T           | 1                       |
| 138 | EPI_ISL_14913354 | 2022-08-11         | c.26C>T           | 1                       |
| 139 | EPI_ISL_14913353 | 2022-08-11         | c.26C>T           | 1                       |
| 140 | EPI_ISL_14913351 | 2022-08-11         | c.26C>T           | 1                       |
| 141 | EPI_ISL_14957028 | 2022-08-10         | c.26C>T           | 1                       |
| 142 | EPI_ISL_14957030 | 2022-08-09         | c.26C>T           | 1                       |
| 143 | EPI_ISL_14957029 | 2022-08-09         | c.26C>T           | 1                       |
| 144 | EPI_ISL_14957025 | 2022-08-09         | c.26C>T           | 1                       |
| 145 | EPI_ISL_14957027 | 2022-08-08         | c.26C>T           | 1                       |
| 146 | EPI_ISL_14957031 | 2022-08-05         | c.26C>T           | 1                       |
| 147 | EPI_ISL_14957026 | 2022-08-05         | c.26C>T           | 1                       |
| 148 | EPI_ISL_14957024 | 2022-08-05         | c.26C>T           | 1                       |
| 149 | EPI_ISL_14907326 | 2022-08-04         | c.26C>T           | 1                       |
| 150 | EPI_ISL_15723877 | 2022-08-03         | c.26C>T           | 1                       |
| 151 | EPI_ISL_15416965 | 2022-08-03         | c.26C>T           | 1                       |
| 152 | EPI_ISL_14907322 | 2022-08-03         | c.26C>T           | 1                       |
| 153 | EPI_ISL_15416964 | 2022-08-02         | c.26C>T           | 1                       |
| 154 | EPI_ISL_15416963 | 2022-08-02         | c.26C>T           | 1                       |
| 155 | EPI_ISL_14907167 | 2022-08-02         | c.26C>T           | 1                       |
| 156 | EPI_ISL_15416962 | 2022-08-01         | c.26C>T           | 1                       |
| 157 | EPI_ISL_15416961 | 2022-08-01         | c.26C>T           | 1                       |
| 158 | EPI_ISL_15416960 | 2022-07-31         | c.26C>T           | 1                       |
| 159 | EPI_ISL_14746038 | 2022-07-31         | c.26C>T           | 1                       |
| 160 | EPI_ISL_14907392 | 2022-07-30         | c.26C>T           | 1                       |
| 161 | EPI_ISL_14907321 | 2022-07-27         | c.26C>T           | 1                       |
| 162 | EPI_ISL_14907172 | 2022-07-27         | c.26C>T           | 1                       |
| 163 | EPI_ISL_14907320 | 2022-07-26         | c.26C>T           | 1                       |
| 164 | EPI_ISL_14907190 | 2022-07-25         | c.26C>T           | 1                       |
| 165 | EPI_ISL_14907165 | 2022-07-25         | c.26C>T           | 1                       |
| 166 | EPI_ISL_14907164 | 2022-07-25         | c.26C>T           | 1                       |
| 167 | EPI_ISL_14907323 | 2022-07-22         | c.26C>T, c.126C>T | 2                       |
| 168 | EPI_ISL_14907166 | 2022-07-22         | c.26C>T           | 1                       |
| 169 | EPI_ISL_14907319 | 2022-07-21         | c.26C>T           | 1                       |
| 170 | EPI_ISL_15416959 | 2022-07-20         | c.26C>T           | 1                       |
| 171 | EPI_ISL_14721864 | 2022-07-20         | c.26C>T           | 1                       |
| 172 | EPI_ISL_14815909 | 2022-07-19         | c.26C>T           | 1                       |
| 173 | EPI_ISL_14815904 | 2022-07-19         | c.26C>T           | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones      | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|
| 174 | EPI_ISL_14722078 | 2022-07-19         | c.26C>T         | 1                       |
| 175 | EPI_ISL_14815900 | 2022-07-16         | c.26C>T         | 1                       |
| 176 | EPI_ISL_14612258 | 2022-07-16         | c.26C>T         | 1                       |
| 177 | EPI_ISL_14815906 | 2022-07-15         | c.26C>T         | 1                       |
| 178 | EPI_ISL_14815901 | 2022-07-15         | c.26C>T         | 1                       |
| 179 | EPI_ISL_14815907 | 2022-07-14         | c.26C>T         | 1                       |
| 180 | EPI_ISL_14815905 | 2022-07-14         | c.26C>T         | 1                       |
| 181 | EPI_ISL_14815898 | 2022-07-14         | c.26C>T c182G>T | 2                       |
| 182 | EPI_ISL_14815908 | 2022-07-13         | c.26C>T         | 1                       |
| 183 | EPI_ISL_14815903 | 2022-07-13         | c.26C>T         | 1                       |
| 184 | EPI_ISL_14815899 | 2022-07-12         | c.26C>T         | 1                       |
| 185 | EPI_ISL_14815902 | 2022-07-11         | c.26C>T         | 1                       |
| 186 | EPI_ISL_15416958 | 2022-07-09         | c.26C>T         | 1                       |
| 187 | EPI_ISL_14734956 | 2022-07-08         | c.26C>T         | 1                       |
| 188 | EPI_ISL_14734955 | 2022-07-08         | c.26C>T         | 1                       |
| 189 | EPI_ISL_14734969 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 190 | EPI_ISL_14734963 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 191 | EPI_ISL_14734957 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 192 | EPI_ISL_14734954 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 193 | EPI_ISL_14734952 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 194 | EPI_ISL_14734949 | 2022-07-07         | c.26C>T         | 1                       |
| 195 | EPI_ISL_14734968 | 2022-07-06         | c.26C>T         | 1                       |
| 196 | EPI_ISL_14734961 | 2022-07-06         | c.26C>T         | 1                       |
| 197 | EPI_ISL_14734958 | 2022-07-06         | c.26C>T         | 1                       |
| 198 | EPI_ISL_14734948 | 2022-07-06         | c.26C>T         | 1                       |
| 199 | EPI_ISL_14734947 | 2022-07-06         | c.26C>T         | 1                       |
| 200 | EPI_ISL_14734979 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 201 | EPI_ISL_14734970 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 202 | EPI_ISL_14734964 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 203 | EPI_ISL_14734962 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 204 | EPI_ISL_14734960 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 205 | EPI_ISL_14734959 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 206 | EPI_ISL_14734953 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 207 | EPI_ISL_14734951 | 2022-07-05         | c.26C>T         | 1                       |
| 208 | EPI_ISL_14734950 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 209 | EPI_ISL_14241893 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 210 | EPI_ISL_14241890 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 211 | EPI_ISL_14241888 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 212 | EPI_ISL_14241856 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 213 | EPI_ISL_13919203 | 2022-07-04         | c.26C>T         | 1                       |
| 214 | EPI_ISL_14241898 | 2022-07-03         | c.26C>T         | 1                       |
| 215 | EPI_ISL_14241891 | 2022-07-02         | c.26C>T         | 1                       |
| 216 | EPI_ISL_15416957 | 2022-07-01         | c.26C>T         | 1                       |
| 217 | EPI_ISL_14242723 | 2022-07-01         | c.26C>T         | 1                       |
| 218 | EPI_ISL_14241897 | 2022-07-01         | c.26C>T         | 1                       |
| 219 | EPI_ISL_14241895 | 2022-07-01         | c.26C>T         | 1                       |
| 220 | EPI_ISL_14241894 | 2022-07-01         | c.26C>T         | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones       | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------------|-------------------------|
| 221 | EPI_ISL_14241892 | 2022-07-01         | c.26C>T          | 1                       |
| 222 | EPI_ISL_14241889 | 2022-07-01         | c.26C>T          | 1                       |
| 223 | EPI_ISL_14241849 | 2022-07-01         | c.26C>T          | 1                       |
| 224 | EPI_ISL_14241896 | 2022-06-30         | c.26C>T          | 1                       |
| 225 | EPI_ISL_14241887 | 2022-06-30         | c.26C>T          | 1                       |
| 226 | EPI_ISL_15416956 | 2022-06-27         | c.26C>T          | 1                       |
| 227 | EPI_ISL_14241649 | 2022-06-24         | c.26C>T          | 1                       |
| 228 | EPI_ISL_14241648 | 2022-06-24         | c.26C>T          | 1                       |
| 229 | EPI_ISL_14241646 | 2022-06-24         | c.26C>T          | 1                       |
| 230 | EPI_ISL_15416955 | 2022-06-23         | c.26C>T          | 1                       |
| 231 | EPI_ISL_14241645 | 2022-06-23         | c.26C>T          | 1                       |
| 232 | EPI_ISL_14241644 | 2022-06-23         | c.26C>T          | 1                       |
| 233 | EPI_ISL_14241639 | 2022-06-23         | c.26C>T          | 1                       |
| 234 | EPI_ISL_14241638 | 2022-06-23         | c.26C>T          | 1                       |
| 235 | EPI_ISL_15416954 | 2022-06-22         | c.26C>T          | 1                       |
| 236 | EPI_ISL_14241643 | 2022-06-22         | c.26C>T          | 1                       |
| 237 | EPI_ISL_14241642 | 2022-06-22         | c.26C>T          | 1                       |
| 238 | EPI_ISL_14241647 | 2022-06-21         | c.26C>T          | 1                       |
| 239 | EPI_ISL_14241641 | 2022-06-21         | c.26C>T          | 1                       |
| 240 | EPI_ISL_14241640 | 2022-06-20         | c.26C>T c.202T>C | 1                       |
| 241 | EPI_ISL_13819327 | 2022-06-20         | c.26C>T c.12C>T  | 2                       |
| 242 | EPI_ISL_13819326 | 2022-06-20         | c.26C>T          | 1                       |
| 243 | EPI_ISL_13819325 | 2022-06-20         | c.26C>T          | 1                       |
| 244 | EPI_ISL_13819330 | 2022-06-17         | c.26C>T          | 1                       |
| 245 | EPI_ISL_13690627 | 2022-06-17         | c.26C>T          | 1                       |
| 246 | EPI_ISL_13690626 | 2022-06-17         | c.26C>T          | 1                       |
| 247 | EPI_ISL_13819343 | 2022-06-16         | c.26C>T          | 1                       |
| 248 | EPI_ISL_13819329 | 2022-06-16         | c.26C>T          | 1                       |
| 249 | EPI_ISL_13819323 | 2022-06-16         | c.26C>T          | 1                       |
| 250 | EPI_ISL_13918540 | 2022-06-15         | c.26C>T          | 1                       |
| 251 | EPI_ISL_13918542 | 2022-06-14         | c.26C>T          | 1                       |
| 252 | EPI_ISL_13918541 | 2022-06-14         | c.26C>T          | 1                       |
| 253 | EPI_ISL_13819328 | 2022-06-14         | c.26C>T          | 1                       |
| 254 | EPI_ISL_13819324 | 2022-06-14         | c.26C>T          | 1                       |
| 255 | EPI_ISL_13689640 | 2022-06-13         | c.26C>T          | 1                       |
| 256 | EPI_ISL_13689633 | 2022-06-13         | c.26C>T          | 1                       |
| 257 | EPI_ISL_13689624 | 2022-06-13         | c.26C>T          | 1                       |
| 258 | EPI_ISL_13689623 | 2022-06-13         | c.26C>T          | 1                       |
| 259 | EPI_ISL_13689627 | 2022-06-10         | c.26C>T          | 1                       |
| 260 | EPI_ISL_13689632 | 2022-06-08         | c.26C>T          | 1                       |
| 261 | EPI_ISL_13689631 | 2022-06-08         | c.26C>T          | 1                       |
| 262 | EPI_ISL_13689630 | 2022-06-08         | c.26C>T          | 1                       |
| 263 | EPI_ISL_13689629 | 2022-06-08         | c.26C>T          | 1                       |
| 264 | EPI_ISL_13689628 | 2022-06-08         | c.26C>T          | 1                       |
| 265 | EPI_ISL_15747881 | 2022-06-07         | c.26C>T          | 1                       |
| 266 | EPI_ISL_13689626 | 2022-06-07         | c.26C>T          | 1                       |
| 267 | EPI_ISL_13689625 | 2022-06-07         | c.26C>T          | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 268 | EPI_ISL_13561113 | 2022-06-07         | c.26C>T    | 1                       |
| 269 | EPI_ISL_13561116 | 2022-06-06         | c.26C>T    | 1                       |
| 270 | EPI_ISL_13561114 | 2022-06-03         | c.26C>T    | 1                       |
| 271 | EPI_ISL_13491555 | 2022-05-30         | c.26C>T    | 1                       |
| 272 | EPI_ISL_13561115 | 2022-05-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 273 | EPI_ISL_13314046 | 2022-05-25         | c.26C>T    | 1                       |
| 274 | EPI_ISL_13314038 | 2022-05-25         | c.26C>T    | 1                       |
| 275 | EPI_ISL_13314122 | 2022-05-23         | c.26C>T    | 1                       |
| 276 | EPI_ISL_13314058 | 2022-05-21         | c.26C>T    | 1                       |
| 277 | EPI_ISL_13142178 | 2022-05-16         | c.26C>T    | 1                       |
| 279 | EPI_ISL_13022077 | 2022-05-07         | c.26C>T    | 1                       |
| 280 | EPI_ISL_13022076 | 2022-05-07         | c.26C>T    | 1                       |
| 281 | EPI_ISL_13622871 | 2022-04-30         | c.26C>T    | 1                       |
| 282 | EPI_ISL_12782581 | 2022-04-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 283 | EPI_ISL_12782579 | 2022-04-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 284 | EPI_ISL_12782578 | 2022-04-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 285 | EPI_ISL_12782577 | 2022-04-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 286 | EPI_ISL_12782576 | 2022-04-22         | c.26C>T    | 1                       |
| 287 | EPI_ISL_15416953 | 2022-04-21         | c.26C>T    | 1                       |
| 288 | EPI_ISL_12782580 | 2022-04-20         | c.26C>T    | 1                       |
| 289 | EPI_ISL_12590964 | 2022-04-16         | c.26C>T    | 1                       |
| 290 | EPI_ISL_12590963 | 2022-04-16         | c.26C>T    | 1                       |
| 291 | EPI_ISL_12591055 | 2022-04-14         | c.26C>T    | 1                       |
| 292 | EPI_ISL_12591014 | 2022-04-14         | c.26C>T    | 1                       |
| 293 | EPI_ISL_15416952 | 2022-04-13         | c.26C>T    | 1                       |
| 294 | EPI_ISL_12591015 | 2022-04-12         | c.26C>T    | 1                       |
| 295 | EPI_ISL_12591043 | 2022-04-08         | c.26C>T    | c.52C>A<br>2            |
| 297 | EPI_ISL_12256499 | 2022-03-25         | c.26C>T    | 1                       |
| 298 | EPI_ISL_12256531 | 2022-03-24         | c.26C>T    | 1                       |
| 299 | EPI_ISL_14287355 | 2022-03-23         | c.26C>T    | 1                       |
| 300 | EPI_ISL_12256544 | 2022-03-23         | c.26C>T    | 1                       |
| 301 | EPI_ISL_12256542 | 2022-03-23         | c.26C>T    | c.172G>C<br>2           |
| 303 | EPI_ISL_11897943 | 2022-03-22         | c.26C>T    | c.47G>A<br>2            |
| 304 | EPI_ISL_11815589 | 2022-03-16         | c.26C>T    | 1                       |
| 305 | EPI_ISL_11815584 | 2022-03-14         | c.26C>T    | 1                       |
| 306 | EPI_ISL_11815580 | 2022-03-09         | c.26C>T    | 1                       |
| 307 | EPI_ISL_11815578 | 2022-03-09         | c.26C>T    | 1                       |
| 308 | EPI_ISL_11815585 | 2022-03-08         | c.26C>T    | 1                       |
| 309 | EPI_ISL_11815581 | 2022-03-07         | c.26C>T    | c.172G>C<br>2           |
| 310 | EPI_ISL_11815587 | 2022-03-05         | c.26C>T    | 1                       |
| 311 | EPI_ISL_11815588 | 2022-03-04         | c.26C>T    | 1                       |
| 312 | EPI_ISL_11815586 | 2022-03-04         | c.26C>T    | 1                       |
| 313 | EPI_ISL_11815582 | 2022-03-04         | c.26C>T    | 1                       |
| 314 | EPI_ISL_11815579 | 2022-03-04         | c.26C>T    | 1                       |
| 315 | EPI_ISL_11815583 | 2022-03-03         | c.26C>T    | 1                       |
| 316 | EPI_ISL_11526389 | 2022-03-01         | c.26C>T    | 1                       |
| 317 | EPI_ISL_11526384 | 2022-03-01         | c.26C>T    | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones         | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 318 | EPI_ISL_11526390 | 2022-02-28         | c.26C>T            | 1                       |
| 319 | EPI_ISL_11526383 | 2022-02-26         | c.26C>T            | 1                       |
| 320 | EPI_ISL_11526387 | 2022-02-25         | c.26C>T            | 1                       |
| 321 | EPI_ISL_11526386 | 2022-02-25         | c.26C>T            | 1                       |
| 322 | EPI_ISL_11526385 | 2022-02-25         | c.26C>T            | 1                       |
| 323 | EPI_ISL_11526382 | 2022-02-25         | c.26C>T            | 1                       |
| 324 | EPI_ISL_11526391 | 2022-02-24         | c.26C>T            | 1                       |
| 325 | EPI_ISL_11526388 | 2022-02-24         | c.26C>T            | 1                       |
| 326 | EPI_ISL_13164706 | 2022-02-23         | c.26C>T c.172G>C   | 2                       |
| 327 | EPI_ISL_11526381 | 2022-02-23         | c.26C>T            | 1                       |
| 328 | EPI_ISL_11290536 | 2022-02-23         | c.26C>T c.172G>C   | 2                       |
| 329 | EPI_ISL_11290542 | 2022-02-22         | c.26C>T            | 1                       |
| 330 | EPI_ISL_11290537 | 2022-02-22         | c.26C>T            | 1                       |
| 331 | EPI_ISL_11290535 | 2022-02-21         | c.26C>T            | 1                       |
| 332 | EPI_ISL_11290534 | 2022-02-19         | c.26C>T            | 1                       |
| 333 | EPI_ISL_11290540 | 2022-02-18         | c.26C>T            | 1                       |
| 334 | EPI_ISL_11290539 | 2022-02-18         | c.26C>T            | 1                       |
| 335 | EPI_ISL_11290572 | 2022-02-17         | c.26C>T            | 1                       |
| 336 | EPI_ISL_11290541 | 2022-02-17         | c.26C>T            | 1                       |
| 337 | EPI_ISL_11290538 | 2022-02-16         | c.26C>T            | 1                       |
| 338 | EPI_ISL_11144555 | 2022-02-15         | c.26C>T            | 1                       |
| 340 | EPI_ISL_11144553 | 2022-02-15         | c.26C>T            | 1                       |
| 341 | EPI_ISL_11144552 | 2022-02-14         | c.26C>T            | 1                       |
| 342 | EPI_ISL_11144551 | 2022-02-14         | c.26C>T            | 1                       |
| 343 | EPI_ISL_11144550 | 2022-02-10         | c.26C>T            | 1                       |
| 344 | EPI_ISL_11144549 | 2022-02-09         | c.26C>T            | 1                       |
| 345 | EPI_ISL_11144548 | 2022-02-09         | c.26C>T            | 1                       |
| 346 | EPI_ISL_10705968 | 2022-02-08         | c.26C>T            | 1                       |
| 347 | EPI_ISL_10705948 | 2022-02-08         | c.26C>T            | 1                       |
| 348 | EPI_ISL_10705946 | 2022-02-08         | c.26C>T c.172G>C   | 1                       |
| 349 | EPI_ISL_10706013 | 2022-02-07         | c.26C>T c.171_172N | 1                       |
| 350 | EPI_ISL_10705994 | 2022-02-05         | c.26C>T c.172G>C   | 1                       |
| 351 | EPI_ISL_10705945 | 2022-02-05         | c.26C>T            | 1                       |
| 352 | EPI_ISL_10705944 | 2022-02-05         | c.26C>T            | 1                       |
| 353 | EPI_ISL_10705974 | 2022-02-03         | c.26C>T            | 1                       |
| 354 | EPI_ISL_10705947 | 2022-02-03         | c.26C>T            | 1                       |
| 355 | EPI_ISL_10705978 | 2022-02-02         | c.26C>T            | 1                       |
| 356 | EPI_ISL_10454156 | 2022-02-01         | c.26C>T            | 1                       |
| 357 | EPI_ISL_13164705 | 2022-01-31         | c.26C>T            | 1                       |
| 358 | EPI_ISL_10454161 | 2022-01-31         | c.26C>T            | 1                       |
| 359 | EPI_ISL_10454157 | 2022-01-31         | c.26C>T            | 1                       |
| 360 | EPI_ISL_10454160 | 2022-01-28         | c.26C>T            | 1                       |
| 361 | EPI_ISL_10454155 | 2022-01-28         | c.26C>T            | 1                       |
| 362 | EPI_ISL_10454159 | 2022-01-27         | c.26C>T            | 1                       |
| 363 | EPI_ISL_10454158 | 2022-01-27         | c.26C>T            | 1                       |
| 364 | EPI_ISL_13022026 | 2022-01-26         | c.26C>T            | 1                       |
| 365 | EPI_ISL_13022025 | 2022-01-26         | c.26C>T            | 1                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones          | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| 366 | EPI_ISL_10268712 | 2022-01-26         | c.26C>T             | 1                       |
| 367 | EPI_ISL_10268716 | 2022-01-24         | c.26C>T             | 1                       |
| 368 | EPI_ISL_10268715 | 2022-01-22         | c.26C>T             | 1                       |
| 369 | EPI_ISL_10268711 | 2022-01-21         | c.26C>T             | 1                       |
| 370 | EPI_ISL_10268714 | 2022-01-20         | c.26C>T             | 1                       |
| 371 | EPI_ISL_10268713 | 2022-01-20         | c.26C>T             | 1                       |
| 372 | EPI_ISL_10268710 | 2022-01-20         | c.26C>T             | 1                       |
| 373 | EPI_ISL_13561723 | 2022-01-19         | c.26C>T             | 1                       |
| 374 | EPI_ISL_13561721 | 2022-01-19         | c.26C>T             | 1                       |
| 375 | EPI_ISL_13561722 | 2022-01-18         | c.26C>T             | 1                       |
| 376 | EPI_ISL_13561720 | 2022-01-18         | c.26C>T             | 1                       |
| 377 | EPI_ISL_13164704 | 2022-01-18         | c.26C>T             | 1                       |
| 378 | EPI_ISL_10145455 | 2022-01-18         | c.26C>T             | 1                       |
| 379 | EPI_ISL_10145453 | 2022-01-18         | c.26C>T             | 1                       |
| 380 | EPI_ISL_13164703 | 2022-01-17         | c.26C>T             | 1                       |
| 381 | EPI_ISL_10145451 | 2022-01-17         | c.26C>T             | 1                       |
| 382 | EPI_ISL_10145450 | 2022-01-17         | c.26C>T<br>c.172G>C | 2                       |
| 383 | EPI_ISL_10145446 | 2022-01-17         | c.26C>T             | 1                       |
| 384 | EPI_ISL_10145454 | 2022-01-14         | c.26C>T             | 1                       |
| 385 | EPI_ISL_10145447 | 2022-01-14         | c.26C>T<br>c.172N   | 2                       |
| 386 | EPI_ISL_10145448 | 2022-01-13         | c.26C>T             | 1                       |
| 387 | EPI_ISL_10145452 | 2022-01-12         | c.26C>T             | 1                       |
| 388 | EPI_ISL_10145449 | 2022-01-12         | c.26C>T             | 1                       |
| 389 | EPI_ISL_9769386  | 2022-01-10         | c.26C>T             | 1                       |
| 390 | EPI_ISL_9769385  | 2022-01-10         |                     | 0                       |
| 391 | EPI_ISL_9769384  | 2022-01-10         | c.26C>T             | 1                       |
| 392 | EPI_ISL_9769381  | 2022-01-10         | c.26C>T             | 1                       |
| 393 | EPI_ISL_9769380  | 2022-01-09         | c.26C>T             | 1                       |
| 394 | EPI_ISL_14209091 | 2022-01-07         | c.26C>T             | 1                       |
| 395 | EPI_ISL_11144416 | 2022-01-07         | c.26C>T             | 1                       |
| 396 | EPI_ISL_9769387  | 2022-01-07         | c.26C>T             | 1                       |
| 397 | EPI_ISL_9769382  | 2022-01-07         | c.26C>T             | 1                       |
| 398 | EPI_ISL_11144415 | 2022-01-06         | c.26C>T             | 1                       |
| 399 | EPI_ISL_9769383  | 2022-01-06         | c.26C>T             | 1                       |
| 400 | EPI_ISL_9769379  | 2022-01-06         | c.26C>T             | 1                       |
| 401 | EPI_ISL_9681094  | 2022-01-05         | c.26C>T             | 1                       |
| 402 | EPI_ISL_11144414 | 2022-01-04         |                     | 0                       |
| 403 | EPI_ISL_9681099  | 2022-01-04         | c.26C>T             | 1                       |
| 404 | EPI_ISL_9681096  | 2022-01-04         | c.26C>T             | 1                       |
| 405 | EPI_ISL_9681095  | 2022-01-04         |                     | 0                       |
| 407 | EPI_ISL_11144413 | 2022-01-03         |                     | 0                       |
| 408 | EPI_ISL_9681102  | 2022-01-03         |                     | 0                       |
| 409 | EPI_ISL_9681100  | 2022-01-03         | c.26C>T             | 1                       |
| 410 | EPI_ISL_9681098  | 2022-01-03         | c.26C>T             | 1                       |
| 411 | EPI_ISL_9681097  | 2022-01-03         |                     | 0                       |
| 412 | EPI_ISL_10454189 | 2022-01-02         | c.26C>T             | 1                       |
| 413 | EPI_ISL_9681101  | 2022-01-01         | c.26C>T             | 1                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 414 | EPI_ISL_9681011 | 2021-12-28         | c.26C>T    | 1                       |
| 415 | EPI_ISL_9681010 | 2021-12-28         |            | 0                       |
| 416 | EPI_ISL_9046268 | 2021-12-28         |            | 0                       |
| 417 | EPI_ISL_9681015 | 2021-12-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 418 | EPI_ISL_9681014 | 2021-12-27         |            | 0                       |
| 419 | EPI_ISL_9681013 | 2021-12-27         | c.26C>T    | 1                       |
| 420 | EPI_ISL_9681012 | 2021-12-27         |            | 0                       |
| 421 | EPI_ISL_9053686 | 2021-12-24         | c.26C>T    | 1                       |
| 422 | EPI_ISL_9053680 | 2021-12-20         |            | 0                       |
| 423 | EPI_ISL_9053643 | 2021-12-20         | c.151C>A   | 1                       |
| 424 | EPI_ISL_9053682 | 2021-12-18         |            | 0                       |
| 425 | EPI_ISL_9053684 | 2021-12-17         |            | 0                       |
| 426 | EPI_ISL_9053681 | 2021-12-17         |            | 0                       |
| 427 | EPI_ISL_9053683 | 2021-12-16         |            | 0                       |
| 428 | EPI_ISL_8693005 | 2021-12-14         |            | 0                       |
| 429 | EPI_ISL_8692923 | 2021-12-14         |            | 0                       |
| 430 | EPI_ISL_8692953 | 2021-12-13         |            | 0                       |
| 431 | EPI_ISL_8693133 | 2021-12-10         |            | 0                       |
| 432 | EPI_ISL_8692975 | 2021-12-10         |            | 0                       |
| 433 | EPI_ISL_8692948 | 2021-12-10         |            | 0                       |
| 434 | EPI_ISL_8693118 | 2021-12-09         |            | 0                       |
| 435 | EPI_ISL_8693102 | 2021-12-09         |            | 0                       |
| 436 | EPI_ISL_8693018 | 2021-12-09         |            | 0                       |
| 438 | EPI_ISL_8692922 | 2021-12-09         |            | 0                       |
| 439 | EPI_ISL_8692807 | 2021-12-09         |            | 0                       |
| 441 | EPI_ISL_8693114 | 2021-12-07         |            | 0                       |
| 442 | EPI_ISL_8692947 | 2021-12-07         |            | 0                       |
| 443 | EPI_ISL_8693135 | 2021-12-06         |            | 0                       |
| 444 | EPI_ISL_8693055 | 2021-12-06         |            | 0                       |
| 445 | EPI_ISL_8693008 | 2021-12-06         |            | 0                       |
| 446 | EPI_ISL_8692970 | 2021-12-06         |            | 0                       |
| 447 | EPI_ISL_8692949 | 2021-12-06         | c.60T>C    | 1                       |
| 448 | EPI_ISL_8692999 | 2021-12-04         |            | 0                       |
| 449 | EPI_ISL_8577075 | 2021-12-03         |            | 0                       |
| 450 | EPI_ISL_8558708 | 2021-12-03         |            | 0                       |
| 451 | EPI_ISL_8558707 | 2021-12-03         | c.207A>T   | 1                       |
| 452 | EPI_ISL_8577074 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 453 | EPI_ISL_8558815 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 454 | EPI_ISL_8558814 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 455 | EPI_ISL_8558813 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 456 | EPI_ISL_8558812 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 457 | EPI_ISL_8558598 | 2021-12-02         |            | 0                       |
| 458 | EPI_ISL_9413781 | 2021-12-01         |            | 0                       |
| 459 | EPI_ISL_9413780 | 2021-12-01         |            | 0                       |
| 460 | EPI_ISL_9413779 | 2021-12-01         | c.60T>C    | 1                       |
| 461 | EPI_ISL_9413778 | 2021-12-01         |            | 0                       |
| 462 | EPI_ISL_8558816 | 2021-12-01         |            | 0                       |



| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 463 | EPI_ISL_8558780 | 2021-12-01         |            | 0                       |
| 464 | EPI_ISL_8558771 | 2021-12-01         |            | 0                       |
| 465 | EPI_ISL_8143832 | 2021-11-26         |            | 0                       |
| 466 | EPI_ISL_9413777 | 2021-11-25         |            | 0                       |
| 467 | EPI_ISL_9413760 | 2021-11-19         |            | 0                       |
| 468 | EPI_ISL_7494761 | 2021-11-12         |            | 0                       |
| 469 | EPI_ISL_7494760 | 2021-11-12         |            | 0                       |
| 470 | EPI_ISL_7494759 | 2021-11-12         |            | 0                       |
| 471 | EPI_ISL_7494758 | 2021-11-12         |            | 0                       |
| 472 | EPI_ISL_7494843 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 473 | EPI_ISL_7494763 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 474 | EPI_ISL_7494762 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 475 | EPI_ISL_7494757 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 476 | EPI_ISL_7494756 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 477 | EPI_ISL_7494755 | 2021-11-11         |            | 0                       |
| 478 | EPI_ISL_7494900 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 479 | EPI_ISL_7494844 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 480 | EPI_ISL_7494842 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 481 | EPI_ISL_7494648 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 482 | EPI_ISL_6946067 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 483 | EPI_ISL_6945775 | 2021-11-10         |            | 0                       |
| 484 | EPI_ISL_6945778 | 2021-11-09         |            | 0                       |
| 485 | EPI_ISL_6945777 | 2021-11-09         |            | 0                       |
| 486 | EPI_ISL_6945776 | 2021-11-09         |            | 0                       |
| 487 | EPI_ISL_6945730 | 2021-11-09         |            | 0                       |
| 488 | EPI_ISL_6945729 | 2021-11-09         |            | 0                       |
| 489 | EPI_ISL_6945795 | 2021-11-08         |            | 0                       |
| 490 | EPI_ISL_6945794 | 2021-11-08         |            | 0                       |
| 491 | EPI_ISL_6945989 | 2021-11-06         |            | 0                       |
| 492 | EPI_ISL_6945861 | 2021-11-06         |            | 0                       |
| 494 | EPI_ISL_6946060 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 495 | EPI_ISL_6946046 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 497 | EPI_ISL_6945999 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 498 | EPI_ISL_6945909 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 499 | EPI_ISL_6945908 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 500 | EPI_ISL_6945907 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 501 | EPI_ISL_6945906 | 2021-11-04         |            | 0                       |
| 502 | EPI_ISL_6689799 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 503 | EPI_ISL_6689796 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 504 | EPI_ISL_6689771 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 505 | EPI_ISL_6689663 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 506 | EPI_ISL_6689659 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 507 | EPI_ISL_6689651 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 508 | EPI_ISL_6689645 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 509 | EPI_ISL_6689643 | 2021-11-03         |            | 0                       |
| 510 | EPI_ISL_6689660 | 2021-11-02         |            | 0                       |
| 511 | EPI_ISL_6689652 | 2021-11-01         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 512 | EPI_ISL_6689661 | 2021-10-30         |            | 0                       |
| 513 | EPI_ISL_6689650 | 2021-10-30         |            | 0                       |
| 514 | EPI_ISL_6689644 | 2021-10-30         |            | 0                       |
| 515 | EPI_ISL_6689662 | 2021-10-29         | c.12C>T    | 1                       |
| 516 | EPI_ISL_6689654 | 29/10/2021         |            | 0                       |
| 517 | EPI_ISL_6689646 | 2021-10-29         |            | 0                       |
| 518 | EPI_ISL_6689665 | 2021-10-28         |            | 0                       |
| 519 | EPI_ISL_6689653 | 2021-10-28         |            | 0                       |
| 520 | EPI_ISL_6689523 | 2021-10-28         |            | 0                       |
| 521 | EPI_ISL_6689520 | 2021-10-28         |            | 0                       |
| 522 | EPI_ISL_6689838 | 2021-10-27         |            | 0                       |
| 523 | EPI_ISL_6689658 | 2021-10-26         |            | 0                       |
| 524 | EPI_ISL_6689656 | 2021-10-26         |            | 0                       |
| 525 | EPI_ISL_6689642 | 2021-10-26         |            | 0                       |
| 526 | EPI_ISL_6689770 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 527 | EPI_ISL_6689655 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 528 | EPI_ISL_6689649 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 529 | EPI_ISL_6689648 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 530 | EPI_ISL_6689647 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 531 | EPI_ISL_6689521 | 2021-10-25         |            | 0                       |
| 532 | EPI_ISL_6689667 | 2021-10-24         |            | 0                       |
| 533 | EPI_ISL_6689666 | 2021-10-24         |            | 0                       |
| 534 | EPI_ISL_6689783 | 2021-10-22         |            | 0                       |
| 535 | EPI_ISL_6689669 | 2021-10-22         |            | 0                       |
| 536 | EPI_ISL_6689657 | 2021-10-22         |            | 0                       |
| 537 | EPI_ISL_6689522 | 2021-10-22         |            | 0                       |
| 538 | EPI_ISL_6689519 | 2021-10-22         |            | 0                       |
| 539 | EPI_ISL_6689664 | 2021-10-21         |            | 0                       |
| 540 | EPI_ISL_6689525 | 2021-10-21         |            | 0                       |
| 541 | EPI_ISL_6689524 | 2021-10-21         |            | 0                       |
| 542 | EPI_ISL_6689668 | 2021-10-20         |            | 0                       |
| 543 | EPI_ISL_6208546 | 2021-10-20         |            | 0                       |
| 544 | EPI_ISL_6208554 | 2021-10-19         |            | 0                       |
| 545 | EPI_ISL_6208534 | 2021-10-19         |            | 0                       |
| 546 | EPI_ISL_6208560 | 2021-10-18         |            | 0                       |
| 547 | EPI_ISL_6208547 | 2021-10-18         |            | 0                       |
| 548 | EPI_ISL_6208500 | 2021-10-18         |            | 0                       |
| 549 | EPI_ISL_6208561 | 2021-10-16         |            | 0                       |
| 550 | EPI_ISL_6208558 | 2021-10-15         |            | 0                       |
| 551 | EPI_ISL_6208556 | 2021-10-15         |            | 0                       |
| 552 | EPI_ISL_6208552 | 2021-10-15         |            | 0                       |
| 553 | EPI_ISL_6208555 | 2021-10-14         |            | 0                       |
| 554 | EPI_ISL_6208553 | 2021-10-14         |            | 0                       |
| 555 | EPI_ISL_6208551 | 2021-10-14         |            | 0                       |
| 556 | EPI_ISL_6208550 | 2021-10-14         |            | 0                       |
| 557 | EPI_ISL_6208559 | 2021-10-13         |            | 0                       |
| 559 | EPI_ISL_6208548 | 2021-10-13         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 560 | EPI_ISL_6208557 | 2021-10-12         |            | 0                       |
| 561 | EPI_ISL_5935438 | 2021-10-12         |            | 0                       |
| 562 | EPI_ISL_5935248 | 2021-10-12         |            | 0                       |
| 563 | EPI_ISL_5935244 | 2021-10-12         |            | 0                       |
| 564 | EPI_ISL_5935464 | 2021-10-11         |            | 0                       |
| 565 | EPI_ISL_5935252 | 2021-10-11         |            | 0                       |
| 566 | EPI_ISL_5935247 | 2021-10-11         |            | 0                       |
| 567 | EPI_ISL_5935242 | 2021-10-11         |            | 0                       |
| 568 | EPI_ISL_5935115 | 2021-10-11         |            | 0                       |
| 569 | EPI_ISL_5935245 | 2021-10-10         |            | 0                       |
| 570 | EPI_ISL_5935253 | 2021-10-09         |            | 0                       |
| 571 | EPI_ISL_5935251 | 2021-10-09         |            | 0                       |
| 572 | EPI_ISL_5935112 | 2021-10-09         |            | 0                       |
| 573 | EPI_ISL_5935243 | 2021-10-08         |            | 0                       |
| 574 | EPI_ISL_5935403 | 2021-10-07         |            | 0                       |
| 575 | EPI_ISL_5935114 | 2021-10-07         |            | 0                       |
| 576 | EPI_ISL_5935256 | 2021-10-06         |            | 0                       |
| 577 | EPI_ISL_5935254 | 2021-10-06         |            | 0                       |
| 578 | EPI_ISL_5935255 | 2021-10-05         |            | 0                       |
| 579 | EPI_ISL_5935250 | 2021-10-05         |            | 0                       |
| 580 | EPI_ISL_5935249 | 2021-10-05         |            | 0                       |
| 581 | EPI_ISL_5935246 | 2021-10-04         |            | 0                       |
| 582 | EPI_ISL_5935111 | 2021-10-04         |            | 0                       |
| 583 | EPI_ISL_5935113 | 2021-10-03         |            | 0                       |
| 584 | EPI_ISL_5935116 | 2021-10-02         |            | 0                       |
| 585 | EPI_ISL_5595993 | 2021-09-29         |            | 0                       |
| 586 | EPI_ISL_5595903 | 2021-09-29         |            | 0                       |
| 587 | EPI_ISL_5595902 | 2021-09-29         |            | 0                       |
| 588 | EPI_ISL_5595723 | 2021-09-29         |            | 0                       |
| 589 | EPI_ISL_5595719 | 2021-09-28         |            | 0                       |
| 590 | EPI_ISL_5595718 | 2021-09-28         |            | 0                       |
| 591 | EPI_ISL_5596239 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 592 | EPI_ISL_5595992 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 593 | EPI_ISL_5595905 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 594 | EPI_ISL_5595904 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 595 | EPI_ISL_5595901 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 596 | EPI_ISL_5595900 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 597 | EPI_ISL_5595726 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 598 | EPI_ISL_5595717 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 599 | EPI_ISL_5595714 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 600 | EPI_ISL_5595712 | 2021-09-27         |            | 0                       |
| 601 | EPI_ISL_5595653 | 2021-09-25         |            | 0                       |
| 602 | EPI_ISL_5595711 | 2021-09-24         |            | 0                       |
| 603 | EPI_ISL_5595720 | 2021-09-23         |            | 0                       |
| 604 | EPI_ISL_5595716 | 2021-09-22         |            | 0                       |
| 605 | EPI_ISL_5595715 | 2021-09-22         |            | 0                       |
| 606 | EPI_ISL_5595652 | 2021-09-19         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 607 | EPI_ISL_5596244 | 2021-09-18         |            | 0                       |
| 608 | EPI_ISL_5596254 | 2021-09-17         |            | 0                       |
| 609 | EPI_ISL_5595725 | 2021-09-16         |            | 0                       |
| 610 | EPI_ISL_5595724 | 2021-09-16         |            | 0                       |
| 611 | EPI_ISL_5595722 | 2021-09-15         |            | 0                       |
| 612 | EPI_ISL_5595721 | 2021-09-15         |            | 0                       |
| 613 | EPI_ISL_8797181 | 2021-09-15         |            | 0                       |
| 614 | EPI_ISL_5203655 | 2021-09-14         |            | 0                       |
| 615 | EPI_ISL_5199107 | 2021-09-14         |            | 0                       |
| 616 | EPI_ISL_5199106 | 2021-09-14         |            | 0                       |
| 617 | EPI_ISL_5199039 | 2021-09-14         |            | 0                       |
| 618 | EPI_ISL_5199105 | 2021-09-13         |            | 0                       |
| 619 | EPI_ISL_5199308 | 2021-09-11         |            | 0                       |
| 620 | EPI_ISL_5199041 | 2021-09-11         |            | 0                       |
| 621 | EPI_ISL_5199040 | 2021-09-11         |            | 0                       |
| 622 | EPI_ISL_5199038 | 2021-09-11         |            | 0                       |
| 623 | EPI_ISL_5199237 | 2021-09-10         |            | 0                       |
| 624 | EPI_ISL_5199189 | 2021-09-09         |            | 0                       |
| 626 | EPI_ISL_5115830 | 2021-09-08         |            | 0                       |
| 627 | EPI_ISL_5115780 | 2021-09-08         |            | 0                       |
| 629 | EPI_ISL_5115833 | 2021-09-07         |            | 0                       |
| 630 | EPI_ISL_5115832 | 2021-09-07         |            | 0                       |
| 631 | EPI_ISL_5115829 | 2021-09-07         |            | 0                       |
| 633 | EPI_ISL_5115834 | 2021-09-06         |            | 0                       |
| 634 | EPI_ISL_5115759 | 2021-09-06         |            | 0                       |
| 635 | EPI_ISL_5115760 | 2021-09-04         |            | 0                       |
| 636 | EPI_ISL_5201727 | 2021-09-03         |            | 0                       |
| 637 | EPI_ISL_5115781 | 2021-09-03         |            | 0                       |
| 638 | EPI_ISL_5201728 | 2021-09-02         |            | 0                       |
| 639 | EPI_ISL_5115836 | 2021-09-02         |            | 0                       |
| 640 | EPI_ISL_5115831 | 2021-09-02         |            | 0                       |
| 641 | EPI_ISL_5201671 | 2021-09-01         |            | 0                       |
| 642 | EPI_ISL_8401633 | 2021-09-01         |            | 0                       |
| 643 | EPI_ISL_8401632 | 2021-09-01         |            | 0                       |
| 645 | EPI_ISL_4740170 | 2021-08-31         |            | 0                       |
| 646 | EPI_ISL_4740169 | 2021-08-31         |            | 0                       |
| 647 | EPI_ISL_4635252 | 2021-08-31         |            | 0                       |
| 648 | EPI_ISL_4635157 | 2021-08-31         |            | 0                       |
| 649 | EPI_ISL_4634990 | 2021-08-31         |            | 0                       |
| 651 | EPI_ISL_4740172 | 2021-08-28         |            | 0                       |
| 652 | EPI_ISL_4635165 | 2021-08-28         |            | 0                       |
| 653 | EPI_ISL_4635134 | 2021-08-28         | c151C>A    | 1                       |
| 654 | EPI_ISL_4635133 | 2021-08-28         |            | 0                       |
| 655 | EPI_ISL_5201504 | 2021-08-27         |            | 0                       |
| 656 | EPI_ISL_4635176 | 2021-08-27         |            | 0                       |
| 657 | EPI_ISL_4634996 | 2021-08-27         |            | 0                       |
| 658 | EPI_ISL_4634995 | 2021-08-27         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 659 | EPI_ISL_4634994 | 2021-08-27         |            | 0                       |
| 660 | EPI_ISL_4740181 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 661 | EPI_ISL_4635275 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 662 | EPI_ISL_4635274 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 663 | EPI_ISL_4635245 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 665 | EPI_ISL_4635004 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 666 | EPI_ISL_4635003 | 2021-08-26         |            | 0                       |
| 667 | EPI_ISL_5201505 | 2021-08-25         |            | 0                       |
| 668 | EPI_ISL_4635284 | 2021-08-25         |            | 0                       |
| 669 | EPI_ISL_4635201 | 2021-08-25         |            | 0                       |
| 670 | EPI_ISL_4740173 | 2021-08-24         |            | 0                       |
| 671 | EPI_ISL_4635335 | 2021-08-23         |            | 0                       |
| 672 | EPI_ISL_4635297 | 2021-08-23         |            | 0                       |
| 673 | EPI_ISL_4635212 | 2021-08-23         |            | 0                       |
| 674 | EPI_ISL_5201495 | 2021-08-22         |            | 0                       |
| 675 | EPI_ISL_4635225 | 2021-08-22         | c.151C>A   | 1                       |
| 676 | EPI_ISL_4635025 | 2021-08-22         |            | 0                       |
| 678 | EPI_ISL_4520255 | 2021-08-21         |            | 0                       |
| 679 | EPI_ISL_4417286 | 2021-08-21         |            | 0                       |
| 680 | EPI_ISL_4635076 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 681 | EPI_ISL_4520264 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 682 | EPI_ISL_4520263 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 683 | EPI_ISL_4520254 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 684 | EPI_ISL_4417353 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 685 | EPI_ISL_4417288 | 2021-08-20         |            | 0                       |
| 686 | EPI_ISL_4635230 | 2021-08-19         | c.69C>T    | 1                       |
| 687 | EPI_ISL_4520253 | 2021-08-19         |            | 0                       |
| 688 | EPI_ISL_4417293 | 2021-08-19         |            | 0                       |
| 689 | EPI_ISL_4417289 | 2021-08-19         |            | 0                       |
| 690 | EPI_ISL_4635030 | 2021-08-18         |            | 0                       |
| 691 | EPI_ISL_4417292 | 2021-08-18         |            | 0                       |
| 692 | EPI_ISL_4417287 | 2021-08-18         |            | 0                       |
| 695 | EPI_ISL_4417294 | 2021-08-17         |            | 0                       |
| 696 | EPI_ISL_4417291 | 2021-08-16         |            | 0                       |
| 697 | EPI_ISL_4417290 | 2021-08-16         |            | 0                       |
| 698 | EPI_ISL_4520252 | 2021-08-14         |            | 0                       |
| 699 | EPI_ISL_4520258 | 2021-08-12         |            | 0                       |
| 701 | EPI_ISL_4520257 | 2021-08-11         |            | 0                       |
| 702 | EPI_ISL_4417316 | 2021-08-06         |            | 0                       |
| 703 | EPI_ISL_4635080 | 2021-08-02         |            | 0                       |
| 705 | EPI_ISL_4080270 | 2021-08-02         |            | 0                       |
| 706 | EPI_ISL_4416883 | 2021-07-31         |            | 0                       |
| 707 | EPI_ISL_4416884 | 2021-07-30         |            | 0                       |
| 709 | EPI_ISL_4080251 | 2021-07-28         |            | 0                       |
| 712 | EPI_ISL_4416897 | 2021-07-26         |            | 0                       |
| 713 | EPI_ISL_4080248 | 2021-07-26         |            | 0                       |
| 714 | EPI_ISL_4080247 | 2021-07-26         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 716 | EPI_ISL_4148462 | 2021-07-19         |            | 0                       |
| 717 | EPI_ISL_4148463 | 2021-07-15         |            | 0                       |
| 720 | EPI_ISL_4080269 | 2021-07-08         |            | 0                       |
| 721 | EPI_ISL_4416882 | 2021-07-07         |            | 0                       |
| 722 | EPI_ISL_4080244 | 2021-07-07         |            | 0                       |
| 723 | EPI_ISL_4416881 | 2021-07-06         |            | 0                       |
| 724 | EPI_ISL_4416907 | 2021-07-05         |            | 0                       |
| 726 | EPI_ISL_4080342 | 2021-07-03         |            | 0                       |
| 727 | EPI_ISL_4080243 | 2021-07-01         |            | 0                       |
| 728 | EPI_ISL_4080242 | 2021-07-01         |            | 0                       |
| 729 | EPI_ISL_3940351 | 2021-06-22         |            | 0                       |
| 731 | EPI_ISL_4172725 | 2021-06-16         |            | 0                       |
| 732 | EPI_ISL_4080520 | 2021-06-14         |            | 0                       |
| 734 | EPI_ISL_4172723 | 2021-06-08         |            | 0                       |
| 735 | EPI_ISL_3940350 | 2021-06-08         |            | 0                       |
| 736 | EPI_ISL_4172721 | 2021-06-07         |            | 0                       |
| 738 | EPI_ISL_3940349 | 2021-06-04         |            | 0                       |
| 739 | EPI_ISL_3940348 | 2021-06-04         |            | 0                       |
| 740 | EPI_ISL_3940347 | 2021-06-03         |            | 0                       |
| 741 | EPI_ISL_4080519 | 2021-06-02         |            | 0                       |
| 744 | EPI_ISL_3672604 | 2021-05-26         |            | 0                       |
| 745 | EPI_ISL_3672603 | 2021-05-25         |            | 0                       |
| 746 | EPI_ISL_3672602 | 2021-05-25         |            | 0                       |
| 747 | EPI_ISL_5764620 | 2021-05-25         |            | 0                       |
| 748 | EPI_ISL_3672601 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 749 | EPI_ISL_3672600 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 750 | EPI_ISL_3672598 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 751 | EPI_ISL_3672593 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 752 | EPI_ISL_3672592 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 753 | EPI_ISL_5764613 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 754 | EPI_ISL_5764606 | 2021-05-24         |            | 0                       |
| 757 | EPI_ISL_3672594 | 2021-05-23         |            | 0                       |
| 758 | EPI_ISL_4052714 | 2021-05-22         |            | 0                       |
| 759 | EPI_ISL_3672599 | 2021-05-22         |            | 0                       |
| 760 | EPI_ISL_3672595 | 2021-05-22         |            | 0                       |
| 761 | EPI_ISL_3401532 | 2021-05-22         |            | 0                       |
| 762 | EPI_ISL_5764605 | 2021-05-22         |            | 0                       |
| 763 | EPI_ISL_4052711 | 21/5/2021          |            | 0                       |
| 764 | EPI_ISL_4052712 | 2021-05-19         |            | 0                       |
| 765 | EPI_ISL_3672596 | 2021-05-19         |            | 0                       |
| 766 | EPI_ISL_4052713 | 2021-05-18         |            | 0                       |
| 767 | EPI_ISL_3672597 | 2021-05-17         |            | 0                       |
| 768 | EPI_ISL_3672591 | 2021-05-17         |            | 0                       |
| 769 | EPI_ISL_8797158 | 2021-05-17         |            | 0                       |
| 770 | EPI_ISL_3672590 | 2021-05-16         |            | 0                       |
| 771 | EPI_ISL_3672589 | 2021-05-16         |            | 0                       |
| 772 | EPI_ISL_3672588 | 2021-05-15         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 773 | EPI_ISL_3672587 | 2021-05-15         |            | 0                       |
| 774 | EPI_ISL_3672586 | 2021-05-15         |            | 0                       |
| 775 | EPI_ISL_5764640 | 2021-05-15         |            | 0                       |
| 776 | EPI_ISL_5764632 | 2021-05-15         |            | 0                       |
| 777 | EPI_ISL_5764631 | 2021-05-14         |            | 0                       |
| 778 | EPI_ISL_3672606 | 2021-05-12         |            | 0                       |
| 779 | EPI_ISL_4052747 | 2021-05-11         |            | 0                       |
| 780 | EPI_ISL_3769580 | 2021-05-11         |            | 0                       |
| 781 | EPI_ISL_5764627 | 2021-05-11         |            | 0                       |
| 782 | EPI_ISL_4052753 | 2021-05-09         |            | 0                       |
| 783 | EPI_ISL_3672605 | 2021-05-06         |            | 0                       |
| 784 | EPI_ISL_3672585 | 2021-05-06         |            | 0                       |
| 785 | EPI_ISL_3401535 | 2021-05-02         |            | 0                       |
| 786 | EPI_ISL_3401533 | 2021-04-24         |            | 0                       |
| 787 | EPI_ISL_3401528 | 2021-04-22         |            | 0                       |
| 788 | EPI_ISL_3401529 | 2021-04-21         |            | 0                       |
| 789 | EPI_ISL_8797236 | 2021-04-21         |            | 0                       |
| 790 | EPI_ISL_3401523 | 2021-04-20         |            | 0                       |
| 791 | EPI_ISL_3375949 | 2021-04-13         |            | 0                       |
| 792 | EPI_ISL_3375942 | 2021-04-10         |            | 0                       |
| 793 | EPI_ISL_5681814 | 2021-04-10         |            | 0                       |
| 794 | EPI_ISL_5781940 | 2021-04-09         |            | 0                       |
| 795 | EPI_ISL_3375957 | 2021-04-08         |            | 0                       |
| 796 | EPI_ISL_5764612 | 2021-04-08         |            | 0                       |
| 797 | EPI_ISL_3375937 | 2021-04-07         |            | 0                       |
| 798 | EPI_ISL_5781939 | 2021-04-05         |            | 0                       |
| 799 | EPI_ISL_3376306 | 2021-03-29         | c.195G>T   | 1                       |
| 800 | EPI_ISL_3376183 | 2021-03-29         | c.172G>T   | 1                       |
| 801 | EPI_ISL_3376223 | 2021-03-26         |            | 0                       |
| 802 | EPI_ISL_3376278 | 2021-03-25         |            | 0                       |
| 803 | EPI_ISL_3376395 | 2021-03-22         |            | 0                       |
| 804 | EPI_ISL_3376335 | 2021-03-21         |            | 0                       |
| 805 | EPI_ISL_3376151 | 2021-03-19         |            | 0                       |
| 806 | EPI_ISL_3376381 | 2021-03-18         |            | 0                       |
| 807 | EPI_ISL_3707413 | 2021-03-15         |            | 0                       |
| 808 | EPI_ISL_3707410 | 2021-03-15         |            | 0                       |
| 809 | EPI_ISL_3707396 | 2021-03-15         |            | 0                       |
| 810 | EPI_ISL_3707387 | 2021-03-12         |            | 0                       |
| 811 | EPI_ISL_3707386 | 2021-03-12         |            | 0                       |
| 812 | EPI_ISL_3376409 | 2021-03-12         |            | 0                       |
| 813 | EPI_ISL_3376342 | 2021-03-10         |            | 0                       |
| 814 | EPI_ISL_3376310 | 2021-03-10         |            | 0                       |
| 815 | EPI_ISL_3376150 | 2021-03-10         |            | 0                       |
| 816 | EPI_ISL_3376355 | 2021-03-09         |            | 0                       |
| 817 | EPI_ISL_3376224 | 2021-03-09         |            | 0                       |
| 818 | EPI_ISL_3376186 | 2021-03-06         |            | 0                       |
| 819 | EPI_ISL_3376356 | 2021-03-05         |            | 0                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-------------------------|
| 820 | EPI_ISL_3376332 | 2021-03-04         |            | 0                       |
| 821 | EPI_ISL_3376189 | 2021-03-02         |            | 0                       |
| 822 | EPI_ISL_3376311 | 2021-03-01         |            | 0                       |
| 823 | EPI_ISL_3376352 | 2021-02-25         |            | 0                       |
| 824 | EPI_ISL_3375992 | 2021-02-25         | c.122C>T   | 1                       |
| 825 | EPI_ISL_3376349 | 2021-02-24         |            | 0                       |
| 826 | EPI_ISL_3401545 | 2021-02-23         |            | 0                       |
| 827 | EPI_ISL_3376254 | 2021-02-23         |            | 0                       |
| 828 | EPI_ISL_3401505 | 22/2/2021          |            | 0                       |
| 829 | EPI_ISL_3401521 | 2021-02-22         |            | 0                       |
| 830 | EPI_ISL_3376357 | 2021-02-22         |            | 0                       |
| 831 | EPI_ISL_3376149 | 2021-02-22         |            | 0                       |
| 832 | EPI_ISL_3376165 | 2021-02-19         |            | 0                       |
| 833 | EPI_ISL_3401540 | 2021-02-18         |            | 0                       |
| 834 | EPI_ISL_3401531 | 2021-02-18         |            | 0                       |
| 835 | EPI_ISL_3376152 | 2021-02-18         |            | 0                       |
| 836 | EPI_ISL_3375991 | 2021-02-17         |            | 0                       |
| 837 | EPI_ISL_8797235 | 2021-02-17         |            | 0                       |
| 838 | EPI_ISL_3401504 | 16/2/2021          |            | 0                       |
| 839 | EPI_ISL_3401513 | 2021-02-16         |            | 0                       |
| 840 | EPI_ISL_3401515 | 2021-02-16         |            | 0                       |
| 842 | EPI_ISL_3401509 | 2021-02-15         |            | 0                       |
| 843 | EPI_ISL_3401544 | 2021-02-15         |            | 0                       |
| 844 | EPI_ISL_3401543 | 2021-02-15         |            | 0                       |
| 845 | EPI_ISL_3376331 | 2021-02-15         |            | 0                       |
| 846 | EPI_ISL_3401537 | 2021-02-14         |            | 0                       |
| 847 | EPI_ISL_3376148 | 2021-02-13         |            | 0                       |
| 848 | EPI_ISL_3401512 | 2021-02-12         |            | 0                       |
| 849 | EPI_ISL_3376163 | 2021-02-12         |            | 0                       |
| 850 | EPI_ISL_8797234 | 2021-02-12         |            | 0                       |
| 851 | EPI_ISL_3401520 | 2021-02-11         |            | 0                       |
| 852 | EPI_ISL_3401538 | 2021-02-11         |            | 0                       |
| 853 | EPI_ISL_3401507 | 10/2/2021          |            | 0                       |
| 854 | EPI_ISL_3401511 | 2021-02-10         | c.122C>T   | 1                       |
| 855 | EPI_ISL_3401526 | 2021-02-10         |            | 0                       |
| 856 | EPI_ISL_3401542 | 2021-02-10         |            | 0                       |
| 857 | EPI_ISL_3401530 | 2021-02-10         |            | 0                       |
| 858 | EPI_ISL_3376154 | 2021-02-10         |            | 0                       |
| 859 | EPI_ISL_3401514 | 2021-02-09         |            | 0                       |
| 860 | EPI_ISL_3401518 | 9/2/2021           |            | 0                       |
| 862 | EPI_ISL_3401536 | 2021-02-09         |            | 0                       |
| 863 | EPI_ISL_3401506 | 8/2/2021           |            | 0                       |
| 864 | EPI_ISL_3401510 | 2021-02-08         |            | 0                       |
| 865 | EPI_ISL_3401525 | 2021-02-08         |            | 0                       |
| 866 | EPI_ISL_3401541 | 2021-02-08         |            | 0                       |
| 867 | EPI_ISL_3401539 | 2021-02-08         |            | 0                       |
| 868 | EPI_ISL_3376187 | 2021-02-08         |            | 0                       |



| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones | Mutaciones por paciente |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|-------------------------|---|
| 869 | EPI_ISL_3401524  | 2021-02-06         |            | 0                       |   |
| 870 | EPI_ISL_3376162  | 2021-02-06         |            | 0                       |   |
| 871 | EPI_ISL_3401546  | 2021-02-05         |            | 0                       |   |
| 872 | EPI_ISL_3401508  | 4/2/2021           |            | 0                       |   |
| 873 | EPI_ISL_3401517  | 2021-02-04         |            | 0                       |   |
| 874 | EPI_ISL_3401522  | 2021-02-04         |            | 0                       |   |
| 875 | EPI_ISL_3401516  | 2021-02-03         |            | 0                       |   |
| 876 | EPI_ISL_3376166  | 2021-02-01         |            | 0                       |   |
| 877 | EPI_ISL_3401534  | 2021-01-31         |            | 0                       |   |
| 878 | EPI_ISL_13834661 | 2021-01-15         |            | 0                       |   |
| 879 | EPI_ISL_13834655 | 2021-01-15         |            | 0                       |   |
| 880 | EPI_ISL_13834653 | 2021-01-15         |            | 0                       |   |
| 881 | EPI_ISL_13834660 | 2021-01-14         | c.145G>T   | 1                       |   |
| 882 | EPI_ISL_13834657 | 2021-01-14         |            | 0                       |   |
| 883 | EPI_ISL_13834650 | 2021-01-14         |            | 0                       |   |
| 884 | EPI_ISL_13834658 | 2021-01-13         |            | 0                       |   |
| 885 | EPI_ISL_13834654 | 2021-01-13         |            | 0                       |   |
| 886 | EPI_ISL_13834659 | 2021-01-12         | c.145G>T   | 1                       |   |
| 887 | EPI_ISL_13834656 | 2021-01-12         |            | 0                       |   |
| 888 | EPI_ISL_13834651 | 2021-01-12         |            | 0                       |   |
| 889 | EPI_ISL_13834662 | 2021-01-11         |            | 0                       |   |
| 890 | EPI_ISL_13834652 | 2021-01-11         |            | 0                       |   |
| 891 | EPI_ISL_13834649 | 2021-01-08         |            | 0                       |   |
| 892 | EPI_ISL_13834648 | 2021-01-08         |            | 0                       |   |
| 893 | EPI_ISL_12934916 | 2021-01-08         |            | 0                       |   |
| 894 | EPI_ISL_12934915 | 2021-01-08         | c.204T>N   | c.225_226N              | 2 |
| 895 | EPI_ISL_12934526 | 2021-01-06         |            | 0                       |   |
| 896 | EPI_ISL_12934525 | 2021-01-05         | c.204_227N |                         | 1 |
| 899 | EPI_ISL_11952058 | 2021-01-02         |            | 0                       |   |
| 901 | EPI_ISL_11952054 | 2020-12-31         |            | 0                       |   |
| 902 | EPI_ISL_11952053 | 2020-12-31         |            | 0                       |   |
| 903 | EPI_ISL_11952052 | 2020-12-30         |            | 0                       |   |
| 904 | EPI_ISL_11952051 | 2020-12-30         |            | 0                       |   |
| 905 | EPI_ISL_9413759  | 2020-11-11         |            | 0                       |   |
| 906 | EPI_ISL_517686   | 2020-04-12         |            | 0                       |   |
| 907 | EPI_ISL_540986   | 2020-03-23         |            | 0                       |   |
| 908 | EPI_ISL_1111174  | 2020-03-21         |            | 0                       |   |
| 909 | EPI_ISL_525206   | 2020-03-14         |            | 0                       |   |
| 910 | EPI_ISL_523810   | 2020-03-11         |            | 0                       |   |

## ANEXO L

Tabla 12.

*Datos generales de personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 y mutaciones del gen N*

| Nº | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |
|----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 1  | EPI_ISL_16875810 | 6/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 2  | EPI_ISL_16875809 | 6/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 3  | EPI_ISL_16875808 | 6/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 4  | EPI_ISL_16875806 | 4/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 5  | EPI_ISL_16875805 | 3/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 6  | EPI_ISL_16875803 | 3/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 7  | EPI_ISL_16875802 | 3/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 8  | EPI_ISL_16875804 | 2/01/2023          | c.38C>T    | c.39C>T  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1038C>T | c.1237A>C | 7                       |
| 9  | EPI_ISL_16875801 | 2/01/2023          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 10 | EPI_ISL_16875807 | 31/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 11 | EPI_ISL_16726646 | 31/12/2022         | c.38C>T    | c.337C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 12 | EPI_ISL_16726348 | 28/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 13 | EPI_ISL_16726620 | 26/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 14 | EPI_ISL_16726395 | 26/12/2022         | c.38C>T    | c.88G>A  | c.180C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |
| 15 | EPI_ISL_16726603 | 23/12/2022         | c.38C>T    | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 16 | EPI_ISL_16726668 | 22/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 17 | EPI_ISL_16726580 | 21/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 18 | EPI_ISL_16726493 | 21/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 19 | EPI_ISL_16726471 | 21/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |

| N° | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           | Mutaciones por paciente |           |   |
|----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-------------------------|-----------|---|
| 20 | EPI_ISL_16726449 | 21/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 21 | EPI_ISL_16726380 | 21/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 22 | EPI_ISL_16726533 | 20/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 23 | EPI_ISL_16726632 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 24 | EPI_ISL_16726628 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 25 | EPI_ISL_16726485 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 26 | EPI_ISL_16726409 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 27 | EPI_ISL_16726364 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 28 | EPI_ISL_16491098 | 19/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 29 | EPI_ISL_16504904 | 17/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 30 | EPI_ISL_16504905 | 16/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 31 | EPI_ISL_16504912 | 14/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 32 | EPI_ISL_16724941 | 12/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 33 | EPI_ISL_16504902 | 12/12/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 34 | EPI_ISL_16504909 | 9/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 35 | EPI_ISL_16504916 | 6/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 36 | EPI_ISL_16504910 | 6/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 37 | EPI_ISL_16504908 | 6/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 38 | EPI_ISL_16504907 | 6/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 39 | EPI_ISL_16504911 | 5/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 40 | EPI_ISL_16504901 | 5/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 41 | EPI_ISL_16504903 | 3/12/2022          | c.38C>T    | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6         |   |
| 42 | EPI_ISL_16504794 | 2/12/2022          | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C                | c.1237A>C | 7 |
| 43 | EPI_ISL_16450222 | 2/12/2022          | c.38C>T    | c.39C>T  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6         |   |
| 44 | EPI_ISL_16504906 | 1/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |
| 45 | EPI_ISL_16449036 | 1/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |           |   |

| Nº | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           |           | Mutaciones por paciente |  |   |
|----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|--|---|
| 46 | EPI_ISL_16449032 | 1/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 47 | EPI_ISL_16449030 | 1/12/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 48 | EPI_ISL_16449041 | 30/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 49 | EPI_ISL_16449038 | 30/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 50 | EPI_ISL_16449027 | 30/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 51 | EPI_ISL_16449040 | 29/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 52 | EPI_ISL_16449034 | 29/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 53 | EPI_ISL_16449033 | 29/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 54 | EPI_ISL_16449028 | 29/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 55 | EPI_ISL_16449026 | 29/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 56 | EPI_ISL_16449039 | 28/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.900T>C  | c.1237A>C |                         |  | 8 |
| 57 | EPI_ISL_16449037 | 28/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 58 | EPI_ISL_16449031 | 28/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 59 | EPI_ISL_16449035 | 27/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | e.793A>T  | c.1237A>C |           |           |                         |  | 6 |
| 60 | EPI_ISL_16449029 | 26/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 61 | EPI_ISL_16189638 | 25/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 62 | EPI_ISL_16189551 | 25/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | e.793A>T  | c.1237A>C |           |           |                         |  | 6 |
| 63 | EPI_ISL_16189549 | 25/11/2022         | c.38C>T    | c.408G>T | c.420T>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C |           |                         |  | 7 |
| 64 | EPI_ISL_16189637 | 24/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 65 | EPI_ISL_16189635 | 24/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 66 | EPI_ISL_16189548 | 24/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 67 | EPI_ISL_16505005 | 23/11/2022         | c.38C>T    | c.384C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | e.793A>T  | c.1237A>C |           |                         |  | 7 |
| 68 | EPI_ISL_16189666 | 23/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |
| 69 | EPI_ISL_16189547 | 23/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | e.793A>T  | c.1237A>C |           |           |                         |  | 6 |
| 70 | EPI_ISL_16189786 | 22/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C |           |                         |  | 7 |
| 71 | EPI_ISL_16189665 | 22/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           |           |                         |  | 5 |

| Nº | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 72 | EPI_ISL_16189636 | 22/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 73 | EPI_ISL_16189634 | 22/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 74 | EPI_ISL_16189550 | 22/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.793A>T  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 75 | EPI_ISL_16189802 | 21/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 76 | EPI_ISL_16189787 | 21/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 77 | EPI_ISL_16114234 | 21/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 78 | EPI_ISL_16114118 | 21/11/2022         | c.38C>T    | c.159C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 79 | EPI_ISL_16114244 | 19/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.611G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 80 | EPI_ISL_16114137 | 19/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 81 | EPI_ISL_16114044 | 19/11/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 82 | EPI_ISL_16114004 | 19/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 83 | EPI_ISL_16114270 | 18/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 84 | EPI_ISL_16114255 | 18/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 85 | EPI_ISL_16114117 | 18/11/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1161G>A | c.1237A>C | 7                       |   |
| 86 | EPI_ISL_16114235 | 17/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1148C>T | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 87 | EPI_ISL_16114136 | 16/11/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.471C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 88 | EPI_ISL_16114561 | 15/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 89 | EPI_ISL_16114560 | 15/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 90 | EPI_ISL_16114559 | 15/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 91 | EPI_ISL_16114558 | 15/11/2022         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 92 | EPI_ISL_16114557 | 14/11/2022         | c.38C>T    | c.491G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.793A>T  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 93 | EPI_ISL_16114556 | 14/11/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 94 | EPI_ISL_15934274 | 27/10/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           |           | 4                       |   |
| 95 | EPI_ISL_15723709 | 8/10/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 96 | EPI_ISL_15621451 | 23/09/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.462T>C | c.599G>A | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C               | 8 |
| 97 | EPI_ISL_15621570 | 20/09/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 98  | EPI_ISL_15621569 | 19/09/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 99  | EPI_ISL_15621445 | 19/09/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.743A>G  | c.1237A>C | 7                       |
| 100 | EPI_ISL_15621444 | 19/09/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 101 | EPI_ISL_15621443 | 19/09/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 102 | EPI_ISL_15394258 | 15/09/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 103 | EPI_ISL_15394257 | 15/09/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 104 | EPI_ISL_15394255 | 15/09/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 105 | EPI_ISL_15394256 | 13/09/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 106 | EPI_ISL_15274684 | 11/09/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 107 | EPI_ISL_15394259 | 10/09/2022         | c.38C>T    | c.149C>T | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |
| 108 | EPI_ISL_15274637 | 8/09/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 109 | EPI_ISL_15204244 | 8/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 110 | EPI_ISL_15204096 | 8/09/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 111 | EPI_ISL_15204095 | 8/09/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 112 | EPI_ISL_15204295 | 6/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 113 | EPI_ISL_15204294 | 5/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 114 | EPI_ISL_15204243 | 5/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 115 | EPI_ISL_15204242 | 5/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1193C>T | c.1237A>C |           | 6                       |
| 116 | EPI_ISL_15204094 | 5/09/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 117 | EPI_ISL_15202266 | 1/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 118 | EPI_ISL_15202258 | 1/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 119 | EPI_ISL_15202257 | 1/09/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 120 | EPI_ISL_15202268 | 31/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 121 | EPI_ISL_15202265 | 31/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |
| 122 | EPI_ISL_15202262 | 31/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |
| 123 | EPI_ISL_15202261 | 31/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |

| Nº  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 124 | EPI_ISL_15202252 | 31/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 125 | EPI_ISL_15202263 | 29/08/2022         | c.38C>T    | c.294C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 126 | EPI_ISL_15202260 | 27/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 127 | EPI_ISL_15202264 | 26/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 128 | EPI_ISL_15202259 | 25/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 129 | EPI_ISL_15943384 | 19/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 130 | EPI_ISL_14913355 | 16/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 131 | EPI_ISL_14913350 | 15/08/2022         | c.38C>T    | c.307G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 132 | EPI_ISL_14913347 | 15/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 133 | EPI_ISL_14913349 | 13/08/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 134 | EPI_ISL_14913348 | 13/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 135 | EPI_ISL_15017615 | 12/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 136 | EPI_ISL_14913356 | 12/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 137 | EPI_ISL_14913352 | 12/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 138 | EPI_ISL_14913354 | 11/08/2022         | c.38C>T    | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 139 | EPI_ISL_14913353 | 11/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 140 | EPI_ISL_14913351 | 11/08/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 141 | EPI_ISL_14957028 | 10/08/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 142 | EPI_ISL_14957030 | 9/08/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 143 | EPI_ISL_14957029 | 9/08/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 144 | EPI_ISL_14957025 | 9/08/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 145 | EPI_ISL_14957027 | 8/08/2022          | c.38C>T    | c.122G>A | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 146 | EPI_ISL_14957031 | 5/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.862G>A  | c.1237A>C | 6                       |
| 147 | EPI_ISL_14957026 | 5/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 148 | EPI_ISL_14957024 | 5/08/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 149 | EPI_ISL_14907326 | 4/08/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 150 | EPI_ISL_15723877 | 3/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 151 | EPI_ISL_15416965 | 3/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 152 | EPI_ISL_14907322 | 3/08/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 153 | EPI_ISL_15416964 | 2/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 154 | EPI_ISL_15416963 | 2/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 155 | EPI_ISL_14907167 | 2/08/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 156 | EPI_ISL_15416962 | 1/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 157 | EPI_ISL_15416961 | 1/08/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 158 | EPI_ISL_15416960 | 31/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 159 | EPI_ISL_14746038 | 31/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 160 | EPI_ISL_14907392 | 30/07/2022         | c.38C>T    | c.143A>G | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 161 | EPI_ISL_14907321 | 27/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 162 | EPI_ISL_14907172 | 27/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 163 | EPI_ISL_14907320 | 26/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 164 | EPI_ISL_14907190 | 25/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 165 | EPI_ISL_14907165 | 25/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 166 | EPI_ISL_14907164 | 25/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 167 | EPI_ISL_14907323 | 22/07/2022         | c.38C>T    | c.408G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 168 | EPI_ISL_14907166 | 22/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 169 | EPI_ISL_14907319 | 21/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.404C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 170 | EPI_ISL_15416959 | 20/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.743A>G  | c.1237A>C | 7                       |   |
| 171 | EPI_ISL_14721864 | 20/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 4                       |   |
| 172 | EPI_ISL_14815909 | 19/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.88G>T  | c.98G>T  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C               | 8 |
| 173 | EPI_ISL_14815904 | 19/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 174 | EPI_ISL_14722078 | 19/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 175 | EPI_ISL_14815900 | 16/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |



| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 176 | EPI_ISL_14612258 | 16/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 177 | EPI_ISL_14815906 | 15/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 178 | EPI_ISL_14815901 | 15/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 179 | EPI_ISL_14815907 | 14/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 180 | EPI_ISL_14815905 | 14/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 181 | EPI_ISL_14815898 | 14/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 182 | EPI_ISL_14815908 | 13/07/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 183 | EPI_ISL_14815903 | 13/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 184 | EPI_ISL_14815899 | 12/07/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 185 | EPI_ISL_14815902 | 11/07/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 186 | EPI_ISL_15416958 | 9/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 187 | EPI_ISL_14734956 | 8/07/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 188 | EPI_ISL_14734955 | 8/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 189 | EPI_ISL_14734969 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | e.822C>T  | e.1111G>T | c.1237A>C               | 8 |
| 190 | EPI_ISL_14734963 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 191 | EPI_ISL_14734957 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 192 | EPI_ISL_14734954 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 193 | EPI_ISL_14734952 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 194 | EPI_ISL_14734949 | 7/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 195 | EPI_ISL_14734968 | 6/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 196 | EPI_ISL_14734961 | 6/07/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |
| 197 | EPI_ISL_14734958 | 6/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 198 | EPI_ISL_14734948 | 6/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 199 | EPI_ISL_14734947 | 6/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 200 | EPI_ISL_14734979 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           |           | 5                       |   |
| 201 | EPI_ISL_14734970 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C |           | 6                       |   |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |           |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|---|
| 202 | EPI_ISL_14734964 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1219T>C | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 203 | EPI_ISL_14734962 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 204 | EPI_ISL_14734960 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 205 | EPI_ISL_14734959 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 206 | EPI_ISL_14734953 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 207 | EPI_ISL_14734951 | 5/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 208 | EPI_ISL_14734950 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1097Y   | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 209 | EPI_ISL_14241893 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 210 | EPI_ISL_14241890 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 211 | EPI_ISL_14241888 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 212 | EPI_ISL_14241856 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 213 | EPI_ISL_13919203 | 4/07/2022          | c.38C>T    | c.39C>T  | c.109T>C | c.451C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C                | c.1237A>C | 8 |
| 214 | EPI_ISL_14241898 | 3/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 215 | EPI_ISL_14241891 | 2/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 216 | EPI_ISL_15416957 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.822C>T  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 217 | EPI_ISL_14242723 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.291T>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 218 | EPI_ISL_14241897 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 219 | EPI_ISL_14241895 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 220 | EPI_ISL_14241894 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 221 | EPI_ISL_14241892 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 222 | EPI_ISL_14241889 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.433Y   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 223 | EPI_ISL_14241849 | 1/07/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 224 | EPI_ISL_14241896 | 30/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |           |   |
| 225 | EPI_ISL_14241887 | 30/06/2022         | c.38C>T    | c.122G>A | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.879A>G  | c.1237A>C               | 7         |   |
| 226 | EPI_ISL_15416956 | 27/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.614C>T  | c.1237A>C | 6                       |           |   |
| 227 | EPI_ISL_14241649 | 24/06/2022         | c.38C>T    | c.447C>T | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.1237A>C               | 7         |   |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 228 | EPI_ISL_14241648 | 24/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 229 | EPI_ISL_14241646 | 24/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 230 | EPI_ISL_15416955 | 23/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 231 | EPI_ISL_14241645 | 23/06/2022         | c.38C>T    | c.234C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 232 | EPI_ISL_14241644 | 23/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 233 | EPI_ISL_14241639 | 23/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 234 | EPI_ISL_14241638 | 23/06/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 235 | EPI_ISL_15416954 | 22/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 236 | EPI_ISL_14241643 | 22/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 237 | EPI_ISL_14241642 | 22/06/2022         | c.38C>T    | c.518C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 238 | EPI_ISL_14241647 | 21/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 239 | EPI_ISL_14241641 | 21/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | c.1253A>G | 6                       |
| 240 | EPI_ISL_14241640 | 20/06/2022         | c.38C>T    | c.404C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 241 | EPI_ISL_13819327 | 20/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 242 | EPI_ISL_13819326 | 20/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 243 | EPI_ISL_13819325 | 20/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 244 | EPI_ISL_13819330 | 17/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 245 | EPI_ISL_13690627 | 17/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 246 | EPI_ISL_13690626 | 17/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 247 | EPI_ISL_13819343 | 16/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 248 | EPI_ISL_13819329 | 16/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 249 | EPI_ISL_13819323 | 16/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 250 | EPI_ISL_13918540 | 15/06/2022         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 251 | EPI_ISL_13918542 | 14/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 252 | EPI_ISL_13918541 | 14/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 253 | EPI_ISL_13819328 | 14/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-------------------------|---|
| 254 | EPI_ISL_13819324 | 14/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 255 | EPI_ISL_13689640 | 13/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 256 | EPI_ISL_13689633 | 13/06/2022         | c.38C>T    | c.57A>G  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6 |
| 257 | EPI_ISL_13689624 | 13/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 258 | EPI_ISL_13689623 | 13/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 259 | EPI_ISL_13689627 | 10/06/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 260 | EPI_ISL_13689632 | 8/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 261 | EPI_ISL_13689631 | 8/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 262 | EPI_ISL_13689630 | 8/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 263 | EPI_ISL_13689629 | 8/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 264 | EPI_ISL_13689628 | 8/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 265 | EPI_ISL_15747881 | 7/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 266 | EPI_ISL_13689626 | 7/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 267 | EPI_ISL_13689625 | 7/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 268 | EPI_ISL_13561113 | 7/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 269 | EPI_ISL_13561116 | 6/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 270 | EPI_ISL_13561114 | 3/06/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 271 | EPI_ISL_13491555 | 30/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 272 | EPI_ISL_13561115 | 27/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 273 | EPI_ISL_13314046 | 25/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 274 | EPI_ISL_13314038 | 25/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 275 | EPI_ISL_13314122 | 23/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 276 | EPI_ISL_13314058 | 21/05/2022         | c.38C>T    | c.483T>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6 |
| 277 | EPI_ISL_13142178 | 16/05/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C | 5                       |   |
| 279 | EPI_ISL_13022077 | 7/05/2022          | c.38C>T    | c.483Y   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6 |
| 280 | EPI_ISL_13022076 | 7/05/2022          | c.38C>T    | c.483T>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C               | 6 |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 281 | EPI_ISL_13622871 | 30/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 282 | EPI_ISL_12782581 | 27/04/2022         | c.38C>T    | c.483T>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1237A>C | 6                       |
| 283 | EPI_ISL_12782579 | 27/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 6                       |
| 284 | EPI_ISL_12782578 | 27/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 285 | EPI_ISL_12782577 | 27/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 286 | EPI_ISL_12782576 | 22/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 287 | EPI_ISL_15416953 | 21/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 288 | EPI_ISL_12782580 | 20/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 289 | EPI_ISL_12590964 | 16/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 290 | EPI_ISL_12590963 | 16/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 291 | EPI_ISL_12591055 | 14/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 292 | EPI_ISL_12591014 | 14/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 293 | EPI_ISL_15416952 | 13/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 294 | EPI_ISL_12591015 | 12/04/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G |           | 5                       |
| 295 | EPI_ISL_12591043 | 8/04/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.867S    |           | 5                       |
| 297 | EPI_ISL_12256499 | 25/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1237A>C |           | 5                       |
| 298 | EPI_ISL_12256531 | 24/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 299 | EPI_ISL_14287355 | 23/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 300 | EPI_ISL_12256544 | 23/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G |           | 5                       |
| 301 | EPI_ISL_12256542 | 23/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 302 | EPI_ISL_12256538 | 23/03/2022         | c.38C>T    | c.518C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 5                       |
| 303 | EPI_ISL_11897943 | 22/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 304 | EPI_ISL_11815589 | 16/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 305 | EPI_ISL_11815584 | 14/03/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 306 | EPI_ISL_11815580 | 9/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 307 | EPI_ISL_11815578 | 9/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 308 | EPI_ISL_11815585 | 8/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 309 | EPI_ISL_11815581 | 7/03/2022          | c.38C>T    | c.404C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.630G>T  | 6                       |
| 310 | EPI_ISL_11815587 | 5/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 311 | EPI_ISL_11815588 | 4/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 312 | EPI_ISL_11815586 | 4/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 313 | EPI_ISL_11815582 | 4/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 314 | EPI_ISL_11815579 | 4/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 315 | EPI_ISL_11815583 | 3/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 316 | EPI_ISL_11526389 | 1/03/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 317 | EPI_ISL_11526384 | 1/03/2022          | c.38C>T    | c.404C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 5                       |
| 318 | EPI_ISL_11526390 | 28/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 319 | EPI_ISL_11526383 | 26/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 320 | EPI_ISL_11526387 | 25/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.981G>A  |           | 5                       |
| 321 | EPI_ISL_11526386 | 25/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 322 | EPI_ISL_11526385 | 25/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 323 | EPI_ISL_11526382 | 25/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 324 | EPI_ISL_11526391 | 24/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 325 | EPI_ISL_11526388 | 24/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 326 | EPI_ISL_13164706 | 23/02/2022         | c.38C>T    | c.404C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 5                       |
| 327 | EPI_ISL_11526381 | 23/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 328 | EPI_ISL_11290536 | 23/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 329 | EPI_ISL_11290542 | 22/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 330 | EPI_ISL_11290537 | 22/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G | c.1085C>T | 6                       |
| 331 | EPI_ISL_11290535 | 21/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           | 4                       |
| 332 | EPI_ISL_11290534 | 19/02/2022         | c.38C>T    | c.225C>T | c.608G>A | c.609G>A |           |           | 4                       |
| 333 | EPI_ISL_11290540 | 18/02/2022         | c.38C>T    | c.425C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 5                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-------------------------|
| 334 | EPI_ISL_11290539 | 18/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 335 | EPI_ISL_11290572 | 17/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 336 | EPI_ISL_11290541 | 17/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 337 | EPI_ISL_11290538 | 16/02/2022         | c.38C>T    | c.602G>A | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | 5                       |
| 338 | EPI_ISL_11144555 | 15/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 340 | EPI_ISL_11144553 | 15/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 341 | EPI_ISL_11144552 | 14/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 342 | EPI_ISL_11144551 | 14/02/2022         | c.38C>T    | c.578G>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | 5                       |
| 343 | EPI_ISL_11144550 | 10/02/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 344 | EPI_ISL_11144549 | 9/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.871C>T  | 5                       |
| 345 | EPI_ISL_11144548 | 9/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 346 | EPI_ISL_10705968 | 8/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 347 | EPI_ISL_10705948 | 8/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 348 | EPI_ISL_10705946 | 8/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 349 | EPI_ISL_10706013 | 7/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 350 | EPI_ISL_10705994 | 5/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 351 | EPI_ISL_10705945 | 5/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 352 | EPI_ISL_10705944 | 5/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 353 | EPI_ISL_10705974 | 3/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G | 5                       |
| 354 | EPI_ISL_10705947 | 3/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 355 | EPI_ISL_10705978 | 2/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G | 5                       |
| 356 | EPI_ISL_10454156 | 1/02/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 357 | EPI_ISL_13164705 | 31/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 358 | EPI_ISL_10454161 | 31/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           | 4                       |
| 359 | EPI_ISL_10454157 | 31/01/2022         | c.38C>T    | c.608W   | c.609R   | c.610S   |           | 4                       |
| 360 | EPI_ISL_10454160 | 28/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1028A>G | 5                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          | Mutaciones por paciente |   |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-------------------------|---|
| 361 | EPI_ISL_10454155 | 28/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 362 | EPI_ISL_10454159 | 27/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 363 | EPI_ISL_10454158 | 27/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 364 | EPI_ISL_13022026 | 26/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 365 | EPI_ISL_13022025 | 26/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 366 | EPI_ISL_10268712 | 26/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 367 | EPI_ISL_10268716 | 24/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 368 | EPI_ISL_10268715 | 22/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 369 | EPI_ISL_10268711 | 21/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 370 | EPI_ISL_10268714 | 20/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 371 | EPI_ISL_10268713 | 20/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 372 | EPI_ISL_10268710 | 20/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 373 | EPI_ISL_13561723 | 19/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 374 | EPI_ISL_13561721 | 19/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 375 | EPI_ISL_13561722 | 18/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 376 | EPI_ISL_13561720 | 18/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 377 | EPI_ISL_13164704 | 18/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.889G>T                | 5 |
| 378 | EPI_ISL_10145455 | 18/01/2022         | c.38C>T    | c.402A>G | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C                | 5 |
| 379 | EPI_ISL_10145453 | 18/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 380 | EPI_ISL_13164703 | 17/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 381 | EPI_ISL_10145451 | 17/01/2022         | c.38C>T    | c.330C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C                | 5 |
| 382 | EPI_ISL_10145450 | 17/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 383 | EPI_ISL_10145446 | 17/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 384 | EPI_ISL_10145454 | 14/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |
| 385 | EPI_ISL_10145447 | 14/01/2022         | c.38C>T    | c.69A>T  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C                | 5 |
| 386 | EPI_ISL_10145448 | 13/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | 4                       |   |



| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |                  | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|------------------|-------------------------|
| 387 | EPI_ISL_10145452 | 12/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 388 | EPI_ISL_10145449 | 12/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 389 | EPI_ISL_9769386  | 10/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>T |          |           |                  | 2                       |
| 390 | EPI_ISL_9769385  | 10/01/2022         | c.84R      | c.188R   | c.608G>T | c.643G>T  | c.688Y c.1129G>T | 6                       |
| 391 | EPI_ISL_9769384  | 10/01/2022         | c.38C>T    | c.199C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C         | 5                       |
| 392 | EPI_ISL_9769381  | 10/01/2022         | c.38C>T    | c.608G>T | c.643K   |           |                  | 3                       |
| 393 | EPI_ISL_9769380  | 9/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 394 | EPI_ISL_14209091 | 7/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 395 | EPI_ISL_11144416 | 7/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 396 | EPI_ISL_9769387  | 7/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 397 | EPI_ISL_9769382  | 7/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 398 | EPI_ISL_11144415 | 6/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 399 | EPI_ISL_9769383  | 6/01/2022          | c.38C>T    | c.502C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C         | 5                       |
| 400 | EPI_ISL_9769379  | 6/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>T | c.643K   |           |                  | 3                       |
| 401 | EPI_ISL_9681094  | 5/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 402 | EPI_ISL_11144414 | 4/01/2022          | c.188A>G   | c.481C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T        | 5                       |
| 403 | EPI_ISL_9681099  | 4/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 404 | EPI_ISL_9681096  | 4/01/2022          | c.38C>T    | c.595C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C         | 5                       |
| 405 | EPI_ISL_9681095  | 4/01/2022          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |                  | 4                       |
| 406 | EPI_ISL_9681093  | 4/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.609G>A  | c.610G>C         | 5                       |
| 407 | EPI_ISL_11144413 | 3/01/2022          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |                  | 4                       |
| 408 | EPI_ISL_9681102  | 3/01/2022          | c.38C>T    | c.188N   | c.608G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 409 | EPI_ISL_9681100  | 3/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 410 | EPI_ISL_9681098  | 3/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |
| 411 | EPI_ISL_9681097  | 3/01/2022          | c.188A>G   | c.608G>T | c.609G>A | c.643G>T  | c.1129G>T        | 5                       |
| 412 | EPI_ISL_10454189 | 2/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |                  | 4                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 413 | EPI_ISL_9681101 | 1/01/2022          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 4                       |
| 414 | EPI_ISL_9681011 | 28/12/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 4                       |
| 415 | EPI_ISL_9681010 | 28/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 416 | EPI_ISL_9046268 | 28/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 417 | EPI_ISL_9681015 | 27/12/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 4                       |
| 418 | EPI_ISL_9681014 | 27/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643K   | c.777R    | c.1129K   | 5                       |
| 419 | EPI_ISL_9681013 | 27/12/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.981G>A  | 5                       |
| 420 | EPI_ISL_9681012 | 27/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 421 | EPI_ISL_9053686 | 24/12/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           | 4                       |
| 422 | EPI_ISL_9053680 | 20/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 423 | EPI_ISL_9053643 | 20/12/2021         | c.188A>G   | c.499T>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |
| 424 | EPI_ISL_9053682 | 18/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 425 | EPI_ISL_9053684 | 17/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 426 | EPI_ISL_9053681 | 17/12/2021         | c.187G>A   | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |
| 427 | EPI_ISL_9053683 | 16/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 428 | EPI_ISL_8693005 | 14/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 429 | EPI_ISL_8692923 | 14/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 430 | EPI_ISL_8692953 | 13/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 431 | EPI_ISL_8693133 | 10/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 432 | EPI_ISL_8692975 | 10/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 433 | EPI_ISL_8692948 | 10/12/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 434 | EPI_ISL_8693118 | 9/12/2021          | c.136C>T   | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |
| 435 | EPI_ISL_8693102 | 9/12/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |
| 436 | EPI_ISL_8693018 | 9/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 438 | EPI_ISL_8692922 | 9/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |
| 439 | EPI_ISL_8692807 | 9/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 441 | EPI_ISL_8693114 | 7/12/2021          | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1119G>T | c.1129G>T | 6                       |
| 442 | EPI_ISL_8692947 | 7/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 443 | EPI_ISL_8693135 | 6/12/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 444 | EPI_ISL_8693055 | 6/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 445 | EPI_ISL_8693008 | 6/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 446 | EPI_ISL_8692970 | 6/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 447 | EPI_ISL_8692949 | 6/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T | c.1245C>T |           | 5                       |
| 448 | EPI_ISL_8692999 | 4/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 449 | EPI_ISL_8577075 | 3/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 450 | EPI_ISL_8558708 | 3/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 451 | EPI_ISL_8558707 | 3/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 452 | EPI_ISL_8577074 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 453 | EPI_ISL_8558815 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 454 | EPI_ISL_8558814 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 455 | EPI_ISL_8558813 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 456 | EPI_ISL_8558812 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 457 | EPI_ISL_8558598 | 2/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1119G>T | c.1129G>T |           | 5                       |
| 458 | EPI_ISL_9413781 | 1/12/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 459 | EPI_ISL_9413780 | 1/12/2021          | c.26A>T    | c.48G>T  | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 6                       |
| 460 | EPI_ISL_9413779 | 1/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 461 | EPI_ISL_9413778 | 1/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 462 | EPI_ISL_8558816 | 1/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 463 | EPI_ISL_8558780 | 1/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 464 | EPI_ISL_8558771 | 1/12/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 465 | EPI_ISL_8143832 | 26/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 466 | EPI_ISL_9413777 | 25/11/2021         | c.26A>T    | c.48G>T  | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 6                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 467 | EPI_ISL_9413760 | 19/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 468 | EPI_ISL_7494761 | 12/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 469 | EPI_ISL_7494760 | 12/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 470 | EPI_ISL_7494759 | 12/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 471 | EPI_ISL_7494758 | 12/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.593C>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 6                       |
| 472 | EPI_ISL_7494843 | 11/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 473 | EPI_ISL_7494763 | 11/11/2021         | c.180C>T   | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 474 | EPI_ISL_7494762 | 11/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 475 | EPI_ISL_7494757 | 11/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 476 | EPI_ISL_7494756 | 11/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1056G>T | c.1129G>T |           | 5                       |
| 477 | EPI_ISL_7494755 | 11/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 478 | EPI_ISL_7494900 | 10/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 479 | EPI_ISL_7494844 | 10/11/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 480 | EPI_ISL_7494842 | 10/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 481 | EPI_ISL_7494648 | 10/11/2021         | c.188A>G   | c.203G>A | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 482 | EPI_ISL_6946067 | 10/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 483 | EPI_ISL_6945775 | 10/11/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 484 | EPI_ISL_6945778 | 9/11/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 485 | EPI_ISL_6945777 | 9/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 486 | EPI_ISL_6945776 | 9/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 487 | EPI_ISL_6945730 | 9/11/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 488 | EPI_ISL_6945729 | 9/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 489 | EPI_ISL_6945795 | 8/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |
| 490 | EPI_ISL_6945794 | 8/11/2021          | c.105G>T   | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 5                       |
| 491 | EPI_ISL_6945989 | 6/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1119G>T | c.1129G>T |           | 5                       |
| 492 | EPI_ISL_6945861 | 6/11/2021          | c.188A>G   | c.582A>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.660T>C  | c.1129G>T | 6                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 494 | EPI_ISL_6946060 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 495 | EPI_ISL_6946046 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 497 | EPI_ISL_6945999 | 4/11/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097C>T | 8                       |
| 498 | EPI_ISL_6945909 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 499 | EPI_ISL_6945908 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 500 | EPI_ISL_6945907 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 501 | EPI_ISL_6945906 | 4/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 502 | EPI_ISL_6689799 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 503 | EPI_ISL_6689796 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.582A>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           | 5                       |
| 504 | EPI_ISL_6689771 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 505 | EPI_ISL_6689663 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 506 | EPI_ISL_6689659 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 507 | EPI_ISL_6689651 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 508 | EPI_ISL_6689645 | 3/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 509 | EPI_ISL_6689643 | 3/11/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           | 5                       |
| 510 | EPI_ISL_6689660 | 2/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 511 | EPI_ISL_6689652 | 1/11/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 512 | EPI_ISL_6689661 | 30/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 513 | EPI_ISL_6689650 | 30/10/2021         | c.188A>G   | c.582A>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           | 5                       |
| 514 | EPI_ISL_6689644 | 30/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 515 | EPI_ISL_6689662 | 29/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 516 | EPI_ISL_6689654 | 29/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 517 | EPI_ISL_6689646 | 29/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 518 | EPI_ISL_6689665 | 28/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 519 | EPI_ISL_6689653 | 28/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           | 4                       |
| 520 | EPI_ISL_6689523 | 28/10/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           | 5                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 521 | EPI_ISL_6689520 | 28/10/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 522 | EPI_ISL_6689838 | 27/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 523 | EPI_ISL_6689658 | 26/10/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 524 | EPI_ISL_6689656 | 26/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 525 | EPI_ISL_6689642 | 26/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 526 | EPI_ISL_6689770 | 25/10/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 527 | EPI_ISL_6689655 | 25/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1011C>T | c.1129G>T | 5                       |   |
| 528 | EPI_ISL_6689649 | 25/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 529 | EPI_ISL_6689648 | 25/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 530 | EPI_ISL_6689647 | 25/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 531 | EPI_ISL_6689521 | 25/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 532 | EPI_ISL_6689667 | 24/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 533 | EPI_ISL_6689666 | 24/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 534 | EPI_ISL_6689783 | 22/10/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C                | 6 |
| 535 | EPI_ISL_6689669 | 22/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 536 | EPI_ISL_6689657 | 22/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 537 | EPI_ISL_6689522 | 22/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 538 | EPI_ISL_6689519 | 22/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 539 | EPI_ISL_6689664 | 21/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 540 | EPI_ISL_6689525 | 21/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 541 | EPI_ISL_6689524 | 21/10/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 542 | EPI_ISL_6689668 | 20/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 543 | EPI_ISL_6208546 | 20/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 544 | EPI_ISL_6208554 | 19/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 545 | EPI_ISL_6208534 | 19/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 546 | EPI_ISL_6208560 | 18/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           | 4                       |   |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 547 | EPI_ISL_6208547 | 18/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 548 | EPI_ISL_6208500 | 18/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 549 | EPI_ISL_6208561 | 16/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 550 | EPI_ISL_6208558 | 15/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 551 | EPI_ISL_6208556 | 15/10/2021         | c.188A>G   | c.474G>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 552 | EPI_ISL_6208552 | 15/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.980C>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 553 | EPI_ISL_6208555 | 14/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 554 | EPI_ISL_6208553 | 14/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.980C>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 555 | EPI_ISL_6208551 | 14/10/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 556 | EPI_ISL_6208550 | 14/10/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 557 | EPI_ISL_6208559 | 13/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 559 | EPI_ISL_6208548 | 13/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.1129G>T |           |           | 3                       |   |
| 560 | EPI_ISL_6208557 | 12/10/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 561 | EPI_ISL_5935438 | 12/10/2021         | e.239C>G   | e.604A>T | e.605G>C  | e.608G>A  | e.609G>A  | e.610G>C                | 6 |
| 562 | EPI_ISL_5935248 | 12/10/2021         | e.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |                         | 5 |
| 563 | EPI_ISL_5935244 | 12/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 564 | EPI_ISL_5935464 | 11/10/2021         | c.108A>G   | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 565 | EPI_ISL_5935252 | 11/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 566 | EPI_ISL_5935247 | 11/10/2021         | e.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 567 | EPI_ISL_5935242 | 11/10/2021         | e.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 568 | EPI_ISL_5935115 | 11/10/2021         | e.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 569 | EPI_ISL_5935245 | 10/10/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 570 | EPI_ISL_5935253 | 9/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           | 4                       |   |
| 571 | EPI_ISL_5935251 | 9/10/2021          | c.108A>G   | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 572 | EPI_ISL_5935112 | 9/10/2021          | c.108A>G   | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T | 5                       |   |
| 573 | EPI_ISL_5935243 | 8/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.1129G>T |           |           | 4                       |   |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |           |           |           |          |           |           | Mutaciones por paciente |  |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|--|---|
| 574 | EPI_ISL_5935403 | 7/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.1129G>T |           |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 575 | EPI_ISL_5935114 | 7/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1119G>T | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 576 | EPI_ISL_5935256 | 6/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 577 | EPI_ISL_5935254 | 6/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 578 | EPI_ISL_5935255 | 5/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 579 | EPI_ISL_5935250 | 5/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 580 | EPI_ISL_5935249 | 5/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 581 | EPI_ISL_5935246 | 4/10/2021          | c.188A>G   | c.544G>A | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 582 | EPI_ISL_5935111 | 4/10/2021          | c.188A>G   | c.544G>A | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 583 | EPI_ISL_5935113 | 3/10/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 584 | EPI_ISL_5935116 | 2/10/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 585 | EPI_ISL_5595993 | 29/09/2021         | c.73G>A    | c.239C>G | c.604A>T  | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  |           |                         |  | 7 |
| 586 | EPI_ISL_5595903 | 29/09/2021         | c.73G>A    | c.239C>G | c.604A>T  | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  |           |                         |  | 7 |
| 587 | EPI_ISL_5595902 | 29/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1085C>T | c.1097C>T               |  | 9 |
| 588 | EPI_ISL_5595723 | 29/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 589 | EPI_ISL_5595719 | 28/09/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 590 | EPI_ISL_5595718 | 28/09/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 591 | EPI_ISL_5596239 | 27/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 592 | EPI_ISL_5595992 | 27/09/2021         | c.73G>A    | c.239C>G | c.604A>T  | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  |           |                         |  | 7 |
| 593 | EPI_ISL_5595905 | 27/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1085Y   | c.1097C>T               |  | 9 |
| 594 | EPI_ISL_5595904 | 27/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1085C>T | c.1097C>T               |  | 9 |
| 595 | EPI_ISL_5595901 | 27/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1085C>T | c.1097C>T               |  | 9 |
| 596 | EPI_ISL_5595900 | 27/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1085C>T | c.1097C>T               |  | 9 |
| 597 | EPI_ISL_5595726 | 27/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |
| 598 | EPI_ISL_5595717 | 27/09/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |                         |  | 5 |
| 599 | EPI_ISL_5595714 | 27/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |          |           |           |                         |  | 4 |



| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 600 | EPI_ISL_5595712 | 27/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 601 | EPI_ISL_5595653 | 25/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097Y   | c.1176G>T |                         | 9 |
| 602 | EPI_ISL_5595711 | 24/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 603 | EPI_ISL_5595720 | 23/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 604 | EPI_ISL_5595716 | 22/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 605 | EPI_ISL_5595715 | 22/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 606 | EPI_ISL_5595652 | 19/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1176G>T |           |                         | 8 |
| 607 | EPI_ISL_5596244 | 18/09/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         | 5 |
| 608 | EPI_ISL_5596254 | 17/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 609 | EPI_ISL_5595725 | 16/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 610 | EPI_ISL_5595724 | 16/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 611 | EPI_ISL_5595722 | 15/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 612 | EPI_ISL_5595721 | 15/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 613 | EPI_ISL_8797181 | 15/09/2021         | c.614C>T   | c.898C>T | c.978T>G | c.1171C>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 614 | EPI_ISL_5203655 | 14/09/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097Y   | c.1176G>T |                         | 9 |
| 615 | EPI_ISL_5199107 | 14/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 616 | EPI_ISL_5199106 | 14/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 617 | EPI_ISL_5199039 | 14/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 618 | EPI_ISL_5199105 | 13/09/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         | 5 |
| 619 | EPI_ISL_5199308 | 11/09/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         | 5 |
| 620 | EPI_ISL_5199041 | 11/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 621 | EPI_ISL_5199040 | 11/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 622 | EPI_ISL_5199038 | 11/09/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         | 4 |
| 623 | EPI_ISL_5199237 | 10/09/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |           |                         | 6 |
| 624 | EPI_ISL_5199189 | 9/09/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097Y   |           |                         | 8 |
| 626 | EPI_ISL_5115830 | 8/09/2021          | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         | 5 |

| Nº  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |           |           |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |  |  |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|--|--|---|
| 627 | EPI_ISL_5115780 | 8/09/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 629 | EPI_ISL_5115833 | 7/09/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |                         |  |  | 7 |
| 630 | EPI_ISL_5115832 | 7/09/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 631 | EPI_ISL_5115829 | 7/09/2021          | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         |  |  | 5 |
| 633 | EPI_ISL_5115834 | 6/09/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 634 | EPI_ISL_5115759 | 6/09/2021          | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         |  |  | 5 |
| 635 | EPI_ISL_5115760 | 4/09/2021          | c.188A>G   | c.384C>T | c.608G>A | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         |  |  | 5 |
| 636 | EPI_ISL_5201727 | 3/09/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097Y   | c.1176G>T |                         |  |  | 9 |
| 637 | EPI_ISL_5115781 | 3/09/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 638 | EPI_ISL_5201728 | 2/09/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1097C>T | c.1176G>T |                         |  |  | 9 |
| 639 | EPI_ISL_5115836 | 2/09/2021          | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 640 | EPI_ISL_5115831 | 2/09/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |           |                         |  |  | 6 |
| 641 | EPI_ISL_5201671 | 1/09/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1176G>T |           |                         |  |  | 8 |
| 642 | EPI_ISL_8401633 | 1/09/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |           |                         |  |  | 6 |
| 643 | EPI_ISL_8401632 | 1/09/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |           |                         |  |  | 6 |
| 645 | EPI_ISL_4740170 | 31/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1176G>T |           |                         |  |  | 8 |
| 646 | EPI_ISL_4740169 | 31/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1176G>T |           |                         |  |  | 8 |
| 647 | EPI_ISL_4635252 | 31/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |           |                         |  |  | 6 |
| 648 | EPI_ISL_4635157 | 31/08/2021         | c.26A>T    | c.188A>G | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         |  |  | 5 |
| 649 | EPI_ISL_4634990 | 31/08/2021         | c.38C>T    | c.258C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |                         |  |  | 7 |
| 651 | EPI_ISL_4740172 | 28/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | c.1176G>T |           |                         |  |  | 8 |
| 652 | EPI_ISL_4635165 | 28/08/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |          |           |           |           |                         |  |  | 5 |
| 653 | EPI_ISL_4635134 | 28/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 654 | EPI_ISL_4635133 | 28/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |
| 655 | EPI_ISL_5201504 | 27/08/2021         | c.578G>C   | c.614C>T |          |           |           |          |           |           |           |                         |  |  | 2 |
| 656 | EPI_ISL_4635176 | 27/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T | c.1129G>T |           |          |           |           |           |                         |  |  | 4 |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |           |           |           |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 657 | EPI_ISL_4634996 | 27/08/2021         | c.38C>T    | c.366C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 658 | EPI_ISL_4634995 | 27/08/2021         | c.38C>T    | c.258C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 659 | EPI_ISL_4634994 | 27/08/2021         | c.38C>T    | c.258C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 660 | EPI_ISL_4740181 | 26/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1176G>T | 8                       |   |
| 661 | EPI_ISL_4635275 | 26/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           | 6                       |   |
| 662 | EPI_ISL_4635274 | 26/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           | 6                       |   |
| 663 | EPI_ISL_4635245 | 26/08/2021         | c.188R     | c.239S   | c.608G>T  | c.643K    |           |           |           |           | 4                       |   |
| 665 | EPI_ISL_4635004 | 26/08/2021         | c.38C>T    | c.71C>T  | c.258C>T  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | 8                       |   |
| 666 | EPI_ISL_4635003 | 26/08/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           | 6                       |   |
| 667 | EPI_ISL_5201505 | 25/08/2021         | c.105G>T   | c.614C>T |           |           |           |           |           |           | 2                       |   |
| 668 | EPI_ISL_4635284 | 25/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           | 6                       |   |
| 669 | EPI_ISL_4635201 | 25/08/2021         | c.188A>G   | c.595C>T | c.608G>T  | c.643G>T  | c.1129G>T |           |           |           | 5                       |   |
| 670 | EPI_ISL_4740173 | 24/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1176G>T | 8                       |   |
| 671 | EPI_ISL_4635335 | 23/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C  | c.608G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 5                       |   |
| 672 | EPI_ISL_4635297 | 23/08/2021         | c.239C>G   | c.60C>T  | c.604A>T  | c.605G>C  | c.608G>A  | c.610G>C  |           |           | 6                       |   |
| 673 | EPI_ISL_4635212 | 23/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.1129G>T |           |           |           |           |           | 3                       |   |
| 674 | EPI_ISL_5201495 | 22/08/2021         | c.105G>T   | c.614C>T |           |           |           |           |           |           | 2                       |   |
| 675 | EPI_ISL_4635225 | 22/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |           |           |           | 4                       |   |
| 676 | EPI_ISL_4635025 | 22/08/2021         | c.38C>T    | c.417G>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 678 | EPI_ISL_4520255 | 21/08/2021         | c.11A>G    | c.38C>T  | c.576C>T  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1176G>T               | 9 |
| 679 | EPI_ISL_4417286 | 21/08/2021         | c.38C>T    | c.39C>T  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 680 | EPI_ISL_4635076 | 20/08/2021         | c.38C>T    | c.238C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 7                       |   |
| 681 | EPI_ISL_4520264 | 20/08/2021         | c.71C>T    | c.614C>T |           |           |           |           |           |           | 2                       |   |
| 682 | EPI_ISL_4520263 | 20/08/2021         | c.71C>T    | c.614C>T |           |           |           |           |           |           | 2                       |   |
| 683 | EPI_ISL_4520254 | 20/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y   | c.1176G>T               | 9 |
| 684 | EPI_ISL_4417353 | 20/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C  | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           | 6                       |   |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |           |          |           |           |           |           |           |           | Mutaciones por paciente |    |
|-----|-----------------|--------------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|----|
| 685 | EPI_ISL_4417288 | 20/08/2021         | c.38C>T    | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1031C>T | c.1038C>T | 9                       |    |
| 686 | EPI_ISL_4635230 | 19/08/2021         | c.188A>G   | c.608G>T  | c.643G>T | c.1129G>T |           |           |           |           |           | 4                       |    |
| 687 | EPI_ISL_4520253 | 19/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y   | c.1176G>T | 9                       |    |
| 688 | EPI_ISL_4417293 | 19/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.712G>T  |           |           | 7                       |    |
| 689 | EPI_ISL_4417289 | 19/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 690 | EPI_ISL_4635030 | 18/08/2021         | c.38C>T    | c.258C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           | 7                       |    |
| 691 | EPI_ISL_4417292 | 18/08/2021         | c.38C>T    | c.258C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y   |           | 8                       |    |
| 692 | EPI_ISL_4417287 | 18/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 695 | EPI_ISL_4417294 | 17/08/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 696 | EPI_ISL_4417291 | 16/08/2021         | c.26A>T    | c.188A>G  | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |           |           |           | 5                       |    |
| 697 | EPI_ISL_4417290 | 16/08/2021         | c.26A>T    | c.188A>G  | c.608G>T | c.643G>T  | c.1129G>T |           |           |           |           | 5                       |    |
| 698 | EPI_ISL_4520252 | 14/08/2021         | c.38C>T    | c.576C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T | c.1176G>T | 9                       |    |
| 699 | EPI_ISL_4520258 | 12/08/2021         | c.614C>T   | c.1027G>C |          |           |           |           |           |           |           | 2                       |    |
| 701 | EPI_ISL_4520257 | 11/08/2021         | c.614C>T   | c.1027G>C |          |           |           |           |           |           |           | 2                       |    |
| 702 | EPI_ISL_4417316 | 6/08/2021          | c.38C>T    | c.572G>T  | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.976C>T  | c.1038C>T | c.1097C>T               | 10 |
| 703 | EPI_ISL_4635080 | 2/08/2021          | c.38C>T    | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y   |           |           | 7                       |    |
| 705 | EPI_ISL_4080270 | 2/08/2021          | c.38C>T    | c.572G>T  | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.976C>T  | c.1038C>T | 9                       |    |
| 706 | EPI_ISL_4416883 | 31/07/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 707 | EPI_ISL_4416884 | 30/07/2021         | c.239C>G   | c.604A>T  | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 709 | EPI_ISL_4080251 | 28/07/2021         | c.38C>T    | c.451C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           | 7                       |    |
| 712 | EPI_ISL_4416897 | 26/07/2021         | c.239C>G   | c.605G>C  | c.608G>A | c.604A>T  | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |           | 6                       |    |
| 713 | EPI_ISL_4080248 | 26/07/2021         | c.38C>T    | c.572G>T  | c.576C>T | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.976C>T  | c.1038C>T | 9                       |    |
| 714 | EPI_ISL_4080247 | 26/07/2021         | c.38C>T    | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |           | 6                       |    |
| 716 | EPI_ISL_4148462 | 19/07/2021         | c.38C>T    | c.178G>C  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           | 7                       |    |
| 717 | EPI_ISL_4148463 | 15/07/2021         | c.38C>T    | c.576C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1176G>T |           | 8                       |    |
| 720 | EPI_ISL_4080269 | 8/07/2021          | c.38C>T    | c.60C>A   | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           | 7                       |    |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |          |           |           |           |           |         | Mutaciones por paciente |  |  |  |    |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|-------------------------|--|--|--|----|
| 721 | EPI_ISL_4416882 | 7/07/2021          | c.239C>G   | c.404C>T | c.605G>C | c.604A>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 722 | EPI_ISL_4080244 | 7/07/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 723 | EPI_ISL_4416881 | 6/07/2021          | c.239C>G   | c.404C>T | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 724 | EPI_ISL_4416907 | 5/07/2021          | c.239C>G   | c.605G>C | c.604A>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 726 | EPI_ISL_4080342 | 3/07/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 727 | EPI_ISL_4080243 | 1/07/2021          | c.38C>T    | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 728 | EPI_ISL_4080242 | 1/07/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.840A>G  | c.1038C>T |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 729 | EPI_ISL_3940351 | 22/06/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 731 | EPI_ISL_4172725 | 16/06/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.987G>T  |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 732 | EPI_ISL_4080520 | 14/06/2021         | c.239C>G   | c.404C>T | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 734 | EPI_ISL_4172723 | 8/06/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 735 | EPI_ISL_3940350 | 8/06/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 736 | EPI_ISL_4172721 | 7/06/2021          | c.239C>G   | c.404C>T | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 738 | EPI_ISL_3940349 | 4/06/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 739 | EPI_ISL_3940348 | 4/06/2021          | c.38C>T    | c.420T>C | c.558C>A | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y |                         |  |  |  | 10 |
| 740 | EPI_ISL_3940347 | 3/06/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 741 | EPI_ISL_4080519 | 2/06/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 744 | EPI_ISL_3672604 | 26/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 745 | EPI_ISL_3672603 | 25/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 746 | EPI_ISL_3672602 | 25/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 747 | EPI_ISL_5764620 | 25/05/2021         | c.38C>T    | c.162C>T | c.534C>A | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |         |                         |  |  |  | 8  |
| 748 | EPI_ISL_3672601 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 749 | EPI_ISL_3672600 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.553C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 750 | EPI_ISL_3672598 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |
| 751 | EPI_ISL_3672593 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1038C>T |           |           |           |         |                         |  |  |  | 6  |
| 752 | EPI_ISL_3672592 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |         |                         |  |  |  | 7  |

| Nº  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           |           |          |           | Mutaciones por paciente |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
| 753 | EPI_ISL_5764613 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.755C>G  | c.911T>A  | c.912T>A | c.1038C>T | 10                      |
| 754 | EPI_ISL_5764606 | 24/05/2021         | c.38C>T    | c.61T>C  | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y   |          |           | 8                       |
| 757 | EPI_ISL_3672594 | 23/05/2021         | c.38C>T    | c.162C>T | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |          |           | 8                       |
| 758 | EPI_ISL_4052714 | 22/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |          |           | 6                       |
| 759 | EPI_ISL_3672599 | 22/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |          |           | 6                       |
| 760 | EPI_ISL_3672595 | 22/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |          |           | 6                       |
| 761 | EPI_ISL_3401532 | 22/05/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |           |           |           |          |           | 3                       |
| 762 | EPI_ISL_5764605 | 22/05/2021         | c.38C>T    | c.604A>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |          |           | 7                       |
| 763 | EPI_ISL_4052711 | 21/05/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |          |           | 6                       |
| 764 | EPI_ISL_4052712 | 19/05/2021         | c.239C>G   | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.1176G>T |           |           |          |           | 6                       |
| 765 | EPI_ISL_3672596 | 19/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |          |           | 6                       |
| 766 | EPI_ISL_4052713 | 18/05/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |          |           | 6                       |
| 767 | EPI_ISL_3672597 | 17/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.729C>A  | c.1038C>T | c.1097Y   |          |           | 7                       |
| 768 | EPI_ISL_3672591 | 17/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1132G>C |          |           | 7                       |
| 769 | EPI_ISL_8797158 | 17/05/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1148C>T |           |           |           |          |           | 5                       |
| 770 | EPI_ISL_3672590 | 16/05/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1148C>T |           |           |           |          |           | 5                       |
| 771 | EPI_ISL_3672589 | 16/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |           |          |           | 6                       |
| 772 | EPI_ISL_3672588 | 15/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.590C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097Y  |           | 9                       |
| 773 | EPI_ISL_3672587 | 15/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T |          |           | 8                       |
| 774 | EPI_ISL_3672586 | 15/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1136C>T |          |           | 8                       |
| 775 | EPI_ISL_5764640 | 15/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |          |           | 7                       |
| 776 | EPI_ISL_5764632 | 15/05/2021         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |          |           | 7                       |
| 777 | EPI_ISL_5764631 | 14/05/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |           |          |           | 7                       |
| 778 | EPI_ISL_3672606 | 12/05/2021         | c.38C>T    | c.162C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T |          |           | 8                       |
| 779 | EPI_ISL_4052747 | 11/05/2021         | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           |           |          |           | 6                       |
| 780 | EPI_ISL_3769580 | 11/05/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.738C>T  | c.1148C>T |           |           |          |           | 6                       |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---|
| 781 | EPI_ISL_5764627 | 11/05/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.894C>T  | c.1038C>T | 7                       |   |
| 782 | EPI_ISL_4052753 | 9/05/2021          | c.239C>G   | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  |           | 6                       |   |
| 783 | EPI_ISL_3672605 | 6/05/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 6                       |   |
| 784 | EPI_ISL_3672585 | 6/05/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 6                       |   |
| 785 | EPI_ISL_3401535 | 2/05/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           | 6                       |   |
| 786 | EPI_ISL_3401533 | 24/04/2021         | c.38C>T    | c.451C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | 7                       |   |
| 787 | EPI_ISL_3401528 | 22/04/2021         | c.239C>G   | c.404C>T |          |          |           |           |           | 2                       |   |
| 788 | EPI_ISL_3401529 | 21/04/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.804C>T  | c.1038C>T | 7                       |   |
| 789 | EPI_ISL_8797236 | 21/04/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | 7                       |   |
| 790 | EPI_ISL_3401523 | 20/04/2021         | c.239C>G   |          |          |          |           |           |           | 1                       |   |
| 791 | EPI_ISL_3375949 | 13/04/2021         | c.239C>G   | c.604A>G | c.605G>A | c.606T>A | c.607A>C  | c.608G>T  | c.609G>A  | c.610G>C                | 8 |
| 792 | EPI_ISL_3375942 | 10/04/2021         | c.239C>G   | c.604A>G | c.605G>A | c.606T>A | c.607A>C  | c.608G>T  | c.609G>A  | c.610G>C                | 8 |
| 793 | EPI_ISL_5681814 | 10/04/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T               | 8 |
| 794 | EPI_ISL_5781940 | 9/04/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T | c.1239T>C               | 8 |
| 795 | EPI_ISL_3375957 | 8/04/2021          | c.239C>G   | c.604A>G | c.605G>A | c.606T>A | c.607A>C  | c.608G>T  | c.609G>A  | c.610G>C                | 8 |
| 796 | EPI_ISL_5764612 | 8/04/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1023C>T | c.1038C>T |                         | 7 |
| 797 | EPI_ISL_3375937 | 7/04/2021          | c.239C>G   | c.604A>G | c.605G>A | c.606T>A | c.607A>C  | c.608G>T  | c.609G>A  | c.610G>C                | 8 |
| 798 | EPI_ISL_5781939 | 5/04/2021          | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1089C>T | c.1148C>T |           |                         | 6 |
| 799 | EPI_ISL_3376306 | 29/03/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |                         | 6 |
| 800 | EPI_ISL_3376183 | 29/03/2021         | c.239C>G   | c.610G>C | c.867G>T |          |           |           |           |                         | 3 |
| 801 | EPI_ISL_3376223 | 26/03/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 7 |
| 802 | EPI_ISL_3376278 | 25/03/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 7 |
| 803 | EPI_ISL_3376395 | 22/03/2021         | c.239C>G   | c.610G>C |          |          |           |           |           |                         | 2 |
| 804 | EPI_ISL_3376335 | 21/03/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |           |                         | 6 |
| 805 | EPI_ISL_3376151 | 19/03/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.633T>C  | c.1097Y   |           |                         | 6 |
| 806 | EPI_ISL_3376381 | 18/03/2021         | c.239C>G   | c.404C>T | c.610G>C |          |           |           |           |                         | 3 |

| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |           | Mutaciones por paciente |           |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|-----------|---|
| 807 | EPI_ISL_3707413 | 15/03/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1089C>T | c.1148C>T | 6                       |           |   |
| 808 | EPI_ISL_3707410 | 15/03/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T | c.1089C>T | c.1148C>T | 6                       |           |   |
| 809 | EPI_ISL_3707396 | 15/03/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T | c.1097C>T               | 7         |   |
| 810 | EPI_ISL_3707387 | 12/03/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T               | c.1097C>T | 8 |
| 811 | EPI_ISL_3707386 | 12/03/2021         | c.239C>G   | c.404C>T | c.604A>T | c.605G>C | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C                | 7         |   |
| 812 | EPI_ISL_3376409 | 12/03/2021         | c.239C>G   | c.404C>T | c.610G>C |          |           |           |                         | 3         |   |
| 813 | EPI_ISL_3376342 | 10/03/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T               | 7         |   |
| 814 | EPI_ISL_3376310 | 10/03/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 815 | EPI_ISL_3376150 | 10/03/2021         | c.5C>A     | c.593C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.927C>T  |                         | 6         |   |
| 816 | EPI_ISL_3376355 | 9/03/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T               | 7         |   |
| 817 | EPI_ISL_3376224 | 9/03/2021          | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T               | 7         |   |
| 818 | EPI_ISL_3376186 | 6/03/2021          | c.250A>G   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           |                         | 4         |   |
| 819 | EPI_ISL_3376356 | 5/03/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.696C>T  | c.1038C>T               | 7         |   |
| 820 | EPI_ISL_3376332 | 4/03/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 821 | EPI_ISL_3376189 | 2/03/2021          | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |           |                         | 3         |   |
| 822 | EPI_ISL_3376311 | 1/03/2021          | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 823 | EPI_ISL_3376352 | 25/02/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 824 | EPI_ISL_3375992 | 25/02/2021         | c.469A>G   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |           |                         | 4         |   |
| 825 | EPI_ISL_3376349 | 24/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.1038C>T               | 7         |   |
| 826 | EPI_ISL_3401545 | 23/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.917A>T  |           |                         | 5         |   |
| 827 | EPI_ISL_3376254 | 23/02/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 828 | EPI_ISL_3401505 | 22/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |           |                         | 3         |   |
| 829 | EPI_ISL_3401521 | 22/02/2021         | c.38C>T    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T |                         | 6         |   |
| 830 | EPI_ISL_3376357 | 22/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T  | c.898C>T                | c.1038C>T | 8 |
| 831 | EPI_ISL_3376149 | 22/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1097Y   |           |                         | 5         |   |
| 832 | EPI_ISL_3376165 | 19/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |           |                         | 3         |   |



| N°  | ID              | Fecha de colección | Mutaciones |          |          |          |           |          |           | Mutaciones por paciente |   |
|-----|-----------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|-------------------------|---|
| 833 | EPI_ISL_3401540 | 18/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |   |
| 834 | EPI_ISL_3401531 | 18/02/2021         | c.608G>A   | c.595C>T | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 835 | EPI_ISL_3376152 | 18/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1097C>T |          |           | 5                       |   |
| 836 | EPI_ISL_3375991 | 17/02/2021         | c.560C>T   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 837 | EPI_ISL_8797235 | 17/02/2021         | c.48G>A    | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 838 | EPI_ISL_3401504 | 16/02/2021         | c.544G>T   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 839 | EPI_ISL_3401513 | 16/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |   |
| 840 | EPI_ISL_3401515 | 16/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 842 | EPI_ISL_3401509 | 15/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 843 | EPI_ISL_3401544 | 15/02/2021         | c.608G>A   | c.610G>C | c.630G>T |          |           |          |           | 3                       |   |
| 844 | EPI_ISL_3401543 | 15/02/2021         | c.250A>G   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 845 | EPI_ISL_3376331 | 15/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |   |
| 846 | EPI_ISL_3401537 | 14/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |   |
| 847 | EPI_ISL_3376148 | 13/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C | c.1097C>T |          |           | 5                       |   |
| 848 | EPI_ISL_3401512 | 12/02/2021         | c.38C>T    | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |   |
| 849 | EPI_ISL_3376163 | 12/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 850 | EPI_ISL_8797234 | 12/02/2021         | c.48G>A    | c.240A>G | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C  |          |           | 5                       |   |
| 851 | EPI_ISL_3401520 | 11/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 852 | EPI_ISL_3401538 | 11/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 853 | EPI_ISL_3401507 | 10/02/2021         | c.250A>G   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 854 | EPI_ISL_3401511 | 10/02/2021         | c.469A>G   | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 855 | EPI_ISL_3401526 | 10/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610N   | c.977C>T |           |          |           | 4                       |   |
| 856 | EPI_ISL_3401542 | 10/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 857 | EPI_ISL_3401530 | 10/02/2021         | c.608G>A   | c.609G>A | c.610G>C |          |           |          |           | 3                       |   |
| 858 | EPI_ISL_3376154 | 10/02/2021         | c.5C>A     | c.608G>A | c.609G>A | c.610G>C |           |          |           | 4                       |   |
| 859 | EPI_ISL_3401514 | 9/02/2021          | c.38C>T    | c.162C>T | c.576C>T | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C | c.640G>T  | c.1038C>T               | 8 |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |           |          |           |           |          |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
| 860 | EPI_ISL_3401518  | 9/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.702G>T  | c.906G>T  |          |           | 5                       |
| 862 | EPI_ISL_3401536  | 9/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 863 | EPI_ISL_3401506  | 8/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 864 | EPI_ISL_3401510  | 8/02/2021          | c.5C>A     | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  |           |          |           | 4                       |
| 865 | EPI_ISL_3401525  | 8/02/2021          | c.38C>T    | c.576C>T  | c.608G>A | c.609G>A  | c.610G>C  | c.640G>T | c.1038C>T | 7                       |
| 866 | EPI_ISL_3401541  | 8/02/2021          | c.614C>T   | c.1250C>T |          |           |           |          |           | 2                       |
| 867 | EPI_ISL_3401539  | 8/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.906G>T  |           |          |           | 4                       |
| 868 | EPI_ISL_3376187  | 8/02/2021          | c.452C>T   | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.906G>T  |          |           | 5                       |
| 869 | EPI_ISL_3401524  | 6/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.966G>T  |           |          |           | 4                       |
| 870 | EPI_ISL_3376162  | 6/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 871 | EPI_ISL_3401546  | 5/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 872 | EPI_ISL_3401508  | 4/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.887C>T  |           |          |           | 4                       |
| 873 | EPI_ISL_3401517  | 4/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 874 | EPI_ISL_3401522  | 4/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.894C>T  | c.16C>T   |          |           | 5                       |
| 875 | EPI_ISL_3401516  | 3/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 876 | EPI_ISL_3376166  | 1/02/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.1136C>T |           |          |           | 4                       |
| 877 | EPI_ISL_3401534  | 31/01/2021         | c.5C>A     | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  |           |          |           | 4                       |
| 878 | EPI_ISL_13834661 | 15/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 879 | EPI_ISL_13834655 | 15/01/2021         |            |           |          |           |           |          |           |                         |
| 880 | EPI_ISL_13834653 | 15/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 881 | EPI_ISL_13834660 | 14/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C |           |           |          |           | 3                       |
| 882 | EPI_ISL_13834657 | 14/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C | c.1038C>T |           |          |           | 4                       |
| 883 | EPI_ISL_13834650 | 14/01/2021         | c.471C>T   | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.906G>T  |          |           | 5                       |
| 884 | EPI_ISL_13834658 | 13/01/2021         | c.593C>T   | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.1097C>T |          |           | 5                       |
| 885 | EPI_ISL_13834654 | 13/01/2021         |            |           |          |           |           |          |           |                         |
| 886 | EPI_ISL_13834659 | 12/01/2021         | c.38C>T    | c.608G>A  | c.609G>A | c.610G>C  | c.1038C>T |          |           | 5                       |

| N°  | ID               | Fecha de colección | Mutaciones |           |           |          |           |           | Mutaciones por paciente |
|-----|------------------|--------------------|------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 887 | EPI_ISL_13834656 | 12/01/2021         | c.5C>A     | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.1097C>T |           | 5                       |
| 888 | EPI_ISL_13834651 | 12/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 889 | EPI_ISL_13834662 | 11/01/2021         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 890 | EPI_ISL_13834652 | 11/01/2021         | c.5C>A     | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.1097C>T |           | 5                       |
| 891 | EPI_ISL_13834649 | 8/01/2021          | c.382G>T   | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.732A>C  | c.906G>T  | 6                       |
| 892 | EPI_ISL_13834648 | 8/01/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 893 | EPI_ISL_12934916 | 8/01/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 894 | EPI_ISL_12934915 | 8/01/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  | c.643G>A | c.906G>T  |           | 5                       |
| 895 | EPI_ISL_12934526 | 6/01/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 896 | EPI_ISL_12934525 | 5/01/2021          | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 897 | EPI_ISL_11952056 | 4/01/2021          | c.5C>A     | c.1097C>T |           |          |           |           | 2                       |
| 898 | EPI_ISL_11952055 | 4/01/2021          | c.576C>T   |           |           |          |           |           | 1                       |
| 899 | EPI_ISL_11952058 | 2/01/2021          | c.608G>A   | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.1097C>T | c.1244A>G | 6                       |
| 900 | EPI_ISL_11952057 | 1/01/2021          | c.581C>T   | c.906G>T  | c.1023C>T |          |           |           | 3                       |
| 901 | EPI_ISL_11952054 | 31/12/2020         | c.5C>A     | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.1097C>T |           | 5                       |
| 902 | EPI_ISL_11952053 | 31/12/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 903 | EPI_ISL_11952052 | 30/12/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  | c.906G>T |           |           | 4                       |
| 904 | EPI_ISL_11952051 | 30/12/2020         | c.471C>T   | c.608G>A  | c.609G>A  | c.610G>C | c.906G>T  |           | 5                       |
| 905 | EPI_ISL_9413759  | 11/11/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  | c.906G>T |           |           | 4                       |
| 906 | EPI_ISL_517686   | 12/04/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  | c.906G>T |           |           | 4                       |
| 907 | EPI_ISL_540986   | 23/03/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 908 | EPI_ISL_1111174  | 21/03/2020         | c.608G>A   | c.609G>A  | c.610G>C  |          |           |           | 3                       |
| 909 | EPI_ISL_525206   | 14/03/2020         |            |           |           |          |           |           |                         |
| 910 | EPI_ISL_523810   | 11/03/2020         |            |           |           |          |           |           |                         |

## ANEXO N° 30

### CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

N°014-P-2024-Fac.CC.BB. -UNT

- Investigador(a/e)(s):**  
RONCAL ALAYO ELMER MARTIN  
**DNI:** 70153191      **Código:** 1510400314
- Asesor:** Dra. FÁTIMA ZAVALA DE LA CRUZ
- Tipo de Investigación:** Cualitativa
- Título de Trabajo de Investigación:**  
Perfil mutacional de los genes E y N en variantes del SARS-CoV-2 reportadas en la región La Libertad entre 2020-2022.
- Fecha de Evaluación:**  
**19/03/2024**
- Software antiplagio:** TURNITIN
- Porcentaje de Informe del grado de similitud:** 10%

| Porcentaje de similitud | Resultados de Evaluación |
|-------------------------|--------------------------|
| Hasta el 20%            | APROBADO                 |
| Mayor a 20%             |                          |



**Dr. EDGAR DAVID ZAVALETA VERDE**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Facultad de Ciencias Biológicas



## UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

### DECLARACIÓN JURADA

La AUTORA suscrita en el presente documento **DECLARO BAJO JURAMENTO** que soy responsable legal de la calidad y originalidad del contenido del Proyecto de Investigación Científica, así como, del Informe de la Investigación Científica realizado.

**TÍTULO:** Perfil mutacional de los genes E y N en variantes del SARS-CoV-2 reportadas en la región La Libertad entre 2020 - 2022

| PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA        |     | INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA |     |
|---|-----|---|-----|
| PROY DE TRABAJO DE INVESTIGACION (PREGRADO) | ( ) | TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (PREGRADO)       | ( ) |
| PROYECTO DE TESIS PREGRADO                  | ( ) | TESIS PREGRADO                            | (X) |
| PROYECTO DE TESIS MAESTRIA                  | ( ) | TESIS MAESTRÍA                            | ( ) |
| PROYECTO DE TESIS DOCTORADO                 | ( ) | TESIS DOCTORADO                           | ( ) |

Equipo Investigador Integrado por:

| N° | APELLIDOS Y NOMBRES        | FACULTAD               | CONDICIÓN DOCENTE (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, ALUMNO, OTROS) | Código Docente<br>Número Matricula del estudiante | Autor<br>Coautor<br>asesor |
|----|----------------------------|------------------------|--|---|----------------------------|
| 1  | Roncal Alayo, Elmer Martin | Ciencias<br>Biológicas | Bachiller  | 15104003-14                                       | Autor                      |
| 2  | Zavala De La Cruz, Fátima  | Ciencias<br>Biológicas | Principal  | 5442  | Asesor                     |
|    |                            |                        |  |   |                            |
|    |                            |                        |  |   |                            |

Trujillo 19 de diciembre del 2023

FIRMA

70153191

DNI

FIRMA

18202555

DNI



## CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN REPOSITORIO DIGITAL RENATI-SUNEDU

Trujillo 19 de diciembre del 2023

La autora suscrita del INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

**Titulado:** Perfil mutacional de los genes E y N en variantes del SARS-CoV-2 reportadas en la región La Libertad entre 2020 - 2022

**AUTORIZAMOS** SU PUBLICACION EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL, REPOSITORIO RENATI-SUNEDU, ALICIA - CONCYTEC, CON EL SIGUIENTE TIPO DE ACCESO:

- A. Acceso Abierto:
- B. Acceso Restringido  (datos del autor y resumen del trabajo)
- C. No autorizo su Publicación

Si eligió la opción restringida o NO autoriza su publicación, justificar e indicar el medio a publicar (artículo científico, capítulo de libro, entre otros) y fecha de aceptación: \_\_\_\_\_

ESTUDIANTES DE PREGRADO  TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  TESIS

ESTUDIANTES DE POSTGRADO: TESIS MAESTRIA  TESIS DOCTORADO

DOCENTES: INFORME DE INVESTIGACIÓN  OTROS

El equipo investigador Integrado por:

| N° | APELLIDOS Y NOMBRES        | FACULTAD            | ESC.CC. BB. | CONDICIÓN DOCENTE (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, ALUMNO, OTROS) | Código Docente Numero Matricula del estudiante | Autor Coautor asesor |
|----|----------------------------|---------------------|-------------|--|--|----------------------|
| 1  | Roncal Alayo, Elmer Martin | Ciencias Biológicas |             | Bachiller  | 15104003-14                                    | Asesora              |
| 2  | Zavala De La Cruz, Fátima  | Ciencias Biológicas |             | principal  |  | Asesor               |
|    |                            |                     |             |  |  |                      |

  
.....  
FIRMA

70153191

.....  
DNI

  
.....  
FIRMA

18202555

.....  
DNI

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

BIBLIOTECA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS