UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES RARAS DE NÚMERO DE COPIAS EN UNA FAMILIA CON ALTA PREVALENCIA DE PSICOSIS

Tesis sometida a consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Biología para optar al grado y título de Maestría Académica en Biología con énfasis en Genética y Biología Molecular

María Fernanda Francis Cartín

Ciudad Universitaria “Rodrigo Facio”,

Costa Rica

2023

DEDICATORIA

A mi familia, que me enseñó el amor por las ciencias, y la complejidad del ser humano.

A mi pareja, que me enseñó todo aquello que la ciencia no puede explicar, la magia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Universidad de Costa Rica, por darme mi educación profesional, y por brindarme la educación integral que me hace hoy una gran profesional. Agradezco al CIBCM, en especial al grupo de Psiquiatría Genética, quien fue y será siempre mi familia académica. Agradezco al Centro Nacional de Alta Tecnología (CeNAT) por brindar su apoyo en el proceso de análisis inicial del pipeline de este proyecto.

Agradezco también a mi comité asesor. A Ph.D. Henriette Raventós Vorst y Dr.rer.nat. Gabriela Chavarría Soley, quienes juntas me enseñaron bastos conocimientos del mundo genético, quienes además se han esmerado por crear un grupo de investigación donde cualquier persona se pueda sentir en un espacio seguro, y eso en la academia es algo de admirar; y Ph.D. Alejandro Sánchez Flores, gracias por sus valiosos aportes para el desarrollo de este proyecto, por su paciencia, y su apoyo con conocimientos en informática.

A Javier Contreras gracias por apoyarme en momentos difíciles. A Esteban Rodríguez, gracias porque sin su aporte este trabajo no hubiera sido posible, su apoyo tanto técnico, como emocional fueron invaluables en el proceso de construcción de la tesis.

A mi familia, mi mama, mi hermana, y mi pareja, gracias porque estuvieron para mí en todo el proceso. A Andrés Duarte, Paula Ledezma, Ana Murillo, Mauren Hernández, Ricardo Sánchez, Nelson Chávez, Nicole Gamboa, Yerali Cruz, y Josefina Brais por el apoyo y los miles de momentos maravillosos durante toda la carrera.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Biología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Biología con énfasis en Genética y Biología Molecular"

M.Sc. Laura Brenes Guillen
Representante de la Decana
Sistema de Estudios de Posgrado

Ph.D. Henriette Raventós Vorst
Directora de Tesis

Dr.rer.nat. Gabriela Chavarría Soley
Asesora

Ph.D. Alejandro Sánchez Flores
Asesor

Ph.D. Alejandro Leal Esquivel
Representante
Programa de Posgrado en Bilogía

B.Sc. María Fernanda Francis Cartin

ÍNDICE

DEDICATORIA ii

AGRADECIMIENTOS iii

RESUMEN vii

LISTA DE TABLAS ix

LISTA DE FIGURAS x

LISTA DE MATERIAL SUPLEMENTARIO xiii

LISTA DE ABREVIATURAS xiv

INTRODUCCIÓN 1

MATERIALES Y MÉTODOS 4

Sujetos de estudio 4

Fenotipo 7

Secuenciación 7

Llamado y filtrado de variantes 8

Prueba de asociación en familias 11

Anotaciones genéticas 11

RESULTADOS 13

Depuración por errores mendelianos 13

Llamado y filtrado de variantes 13

Prueba de asociación en familias 18

Anotaciones genéticas 21

Genes candidatos 25

DISCUSIÓN 28

Llamado y filtrado de variantes 28

Prueba de asociación en familias 29

Genes candidatos 30

Anotaciones genéticas 33

CONCLUSIONES 37

REFERENCIAS 38

APENDICES 55

RESUMEN

Los trastornos psiquiátricos son enfermedades que afectan los procesos afectivos y cognitivos de las personas y que están presentes en todas las poblaciones humanas. Son padecimientos complejos para los cuales se han encontrado fuertes asociaciones entre el sistema inmunitario y la función cerebral en personas que los padecen. Debido a la heredabilidad faltante en muchos de estos padecimientos, este estudio plantea la utilización de un modelo de enfermedad común-alelo raro, apoyando la búsqueda de variantes raras o privadas características de familias y el análisis de variantes genéticas menos estudiadas, pero con tamaños de efecto mayores que estas, como es el caso de las variantes de número de copia (CNVs), y aportar al conocimiento sobre la arquitectura genética de padecimientos psiquiátricos. También se plantea el uso de definiciones alternativas de afectado, como fenotipos sindrómicos, o bien fenotipos categóricos según el DSM-IV. El presente estudio utilizó dos fenotipos para la asociación de CNVs raras en la familia, la presencia de psicosis en el curso de la enfermedad (como fenotipo sindrómico) y el padecimiento de trastornos del estado de ánimo (como fenotipo categórico). Los objetivos del estudio fueron analizar si en la presente familia se están segregando variantes genéticas estructurales asociadas a la presencia de psicosis y/o presencia de trastornos del estado de ánimo, así como determinar qué vías o genes se ven comprometidas o interrumpidas por la ganancia o pérdida de estas estas variantes de número de copias, si es que estas existen. Los resultados muestran que existe al menos una variante de número de copia, cnvdup137, que está segregando para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, existen otras variantes que por los elementos genéticos que engloban, son buenas candidatas para explicar parte de la arquitectura genética de la familia (cnvdel221 y cnvdup175). La variante asociada contiene genes que codifican para inmunoglobulinas y traslapa con el locus kappa de la inmunoglobulina. Estos resultados apoyan la amplia línea de investigación que demuestra la implicación que tiene el sistema inmune en el curso de varias enfermedades del sistema nervioso central. Este es el primer estudio que identifica CNVs de riesgo para trastornos psicóticos y trastornos del estado de ánimo en población costarricense, proporcionando nuevos conocimientos sobre la arquitectura genética de tales padecimientos.

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, María Fernanda Francis Cartín, con cédula de identidad 116230803, en mi condición de autor del TFG titulado Identificación de variantes raras de número de copias en una familia con alta prevalencia de psicosis

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** [X] **NO** *[ ]

***En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

LISTA DE TABLAS

Cuadro I. Cantidad de personas en la familia con diagnósticos finales reportados mediante DSM-IV; confirmado por entrevista personal y el proceso del mejor estimado diagnóstico. En columnas se denota la cantidad de personas por padecimiento que presentan también información de genoma completo. 6

Cuadro II. Total de CNVs (506) categorizadas según el score de ISV (Interpretación de Variantes Estructurales) (Gažiová *et al.* 2022), además se presentan las métricas de máximo (Max), mínimo (Min), promedio y desviación estándar (SD) para cada categoría. Este programa anota las deleciones y duplicaciones con una puntuación de 0 a 1, donde es más probable que las puntuaciones más altas sean patogénicas 17

Cuadro III. Total de CNVs con regiones exónicas (103) categorizadas según el score de StrVCTVRE (Sharo *et al.* 2022), además se presentan las métricas de máximo (Max), mínimo (Min), promedio y desviación estándar (SD) para cada categoría. Este programa anota las deleciones y duplicaciones que tengan regiones exónicas con una puntuación de 0 a 1, donde es más probable que las puntuaciones más altas sean patogénicas. 18

Cuadro IV. Anotaciones para las 15 CNVs significativas antes de la corrección por Bonferroni-Holm. Se adjuntan para cada CNV las características de posición, longitud y tipo, además se añade los resultados de asociación, con los respectivos valores de p y el fenotipo al que corresponden. Se analizó la presencia de genes, variantes pLoF, missense y sinónimas reportadas en gnomAD. 22

Cuadro V. Genes codificantes encontrados en CNVs significativas previo a la corrección por Bonferroni-Holm. Se adjunta la información de la posición, longitud, banda, nombre principal, otros nombres y Ensambl ID del gen. Además, se adjunta ID, posición, longitud y fenotipo al que dio asociación de la CNV. 23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árbol genealógico de la familia, realizado con el software CraneFoot (Mäkinen *et al.* 2005), y la imagen fue procesada con Inkscape 0.92.4, para obtener una mejor resolución. En Amarillo se denotan los individuos que han padecido de psicosis, y en blanco los que no. Los símbolos denotan la categorización de la psicopatología según el DSM V: Bipolar tipo I (BPI), Bipolar tipo II (BPII), Trastorno bipolar no especificado (BPNOS), Trastorno depresivo no especificado (DDNOS), Episodio de depresión mayor (MDE), Psicosis no especificada, Trastorno de depresión mayor recurrente, Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (SADBP), Trastorno esquizoafectivo tipo depresivo (SADD). 5

Figura 2. Waterfall de CNVs posterior a filtros de calidad y eliminación de variantes comunes. Los filtros de calidad se aplicaron con CNVpytor, se aplicaron filtros como: Q0_range de -1 a 0.5 que elimina llamadas con más del 50% de reads no mapeados, p_range de 0 a 0.0001 que elimina llamadas no confiables, p_N de 0 a 0.5 que elimina llamadas con más del 50% de Ns en el genoma de referencia, dG_range de 100 000 a inf que elimina llamadas cercanas a gaps en el genoma de referencia. El filtro de variantes comunes se realizó utilizando la base de datos Database of Genomic Variants (DGV), y se eliminaron del pool de CNVs aquellas que traslapan en 50% o más con las variantes seleccionadas de DVG, el traslape se evaluó con la herramienta intersect de Bedtools. Todos estos filtros se aplicaron en cada VCF de las 114 secuencias de genoma completo. 9

Figura 3. Workflow para obtener el llamado y filtrado de CNVs para prueba de asociación. Se realizo en OS Ubuntu 22, paralelizando todos los procesos con 2 cores de 4 nodos cada uno con GNU Parallel (Tange, 2023). Para el llamado de variantes se utilizó el software CNVpytor (version 1.3.1), se definieron bins de 500pb. La conversión de VCF a BED se realizó utilizando vcf2bed de BEDOPS, el filtro de variantes comunes se realizó utilizando la base de datos Database of Genomic Variants (DGV), y se eliminaron del pool de CNVs aquellas que traslapan en 50% o más con las variantes seleccionadas de DVG, el traslape se evaluó con la herramienta intersect de Bedtools. La herramienta multiinter de Bedtools, se utilizó para agrupar y determinar el punto de quiebre real de las

variantes dentro de la familia. Finalmente, se aplicaron los filtros por fenotipo, en los cuales se eliminaban las CNVs que estaban ausentes en los afectados, y se excluyen variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5%. 11

Figura 4. Waterfall de CNVs para cada fenotipo, se aplicaron filtros en los cuales se eliminaban las CNVs que estaban ausentes en los afectados, además, se excluyeron las variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5% dentro de la familia. a: Waterfall para el fenotipo de psicosis: después de los filtros, se obtuvieron 95 CNVs, 57 duplicaciones y 38 deleciones. b: Waterfall para el fenotipo de trastorno del estado de ánimo: después de los filtros se obtuvieron 63 CNVs 36 duplicaciones y 27 deleciones. 14

Figura 5. Cantidad de CNVs identificadas (506) por cromosoma, divididas en deleciones (DEL) y duplicaciones (DUP). La mayor cantidad de CNVs se encontraron en el cromosoma 1 y cromosoma 9..... 15

Figura 6. Cantidad de CNVs identificadas (506) por rango de tamaño, divididas en deleciones (DEL) y duplicaciones (DUP). El tamaño promedio de CNV fue de 33,8 kb y el tamaño medio fue de 16,5 kb, además se encontró la mayor cantidad de CNVs en el rango de 9.5 a 12 Kb. 16

Figura 7. Ilustración de la ubicación cromosómica de las 15 CNVs significativas previo a la corrección por Bonferroni-Holm. El código de color hace referencia al fenotipo asociado, amarillo: significativas para el fenotipo de psicosis, rojo: significativas para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo y naranja: significativas en ambos fenotipos. Ambos fenotipos comparten 5 CNVs significativas previo a la corrección. Posterior a la corrección, solamente una de las CNVs mantiene la significancia, cnvdup137, para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo (p= 0,01456). 20

Figura 8. Ilustración de la ubicación cromosómica de las 15 CNVs significativas, 9 duplicaciones y 6 deleciones, previo a la corrección por Bonferroni-Holm, el código de color hace referencia al tipo de CNV que es: duplicación en color azul y deleción en color verde, muchas de estas se ubican en regiones cercanas al centrómero. 21

Figura 9. Red de interacción, generada con Genemania, para los genes CNTNAP3 (perteneciente al CNV cnvdel221) y GSTT4 (perteneciente al CNV cnvdup175), los cuales se pueden identificar por las rayas claras dentro del círculo gris. En color rosa se

representan las interacciones físicas, esto se obtiene de datos de interacción proteína-proteína. En color morado la co-expresión, que se obtienen de datos de expresión génica. En color naranja las predicciones de relaciones funcionales entre genes, a menudo interacciones de proteínas. En azul la co-localización que se refiere a genes expresados en el mismo tejido, o proteínas encontradas en la misma ubicación. En verde las interacciones génicas. En color celeste las vías o rutas, brinda la información cuando dos productos génicos están vinculados en la misma reacción dentro de una vía. En color amarillo se denotan los dominios de proteínas compartidos. 24

Figura 10. Topología de red de interacciones de regulación transcripcional, generada con BioNetUCR, donde se puede identificar el efecto que ejercen especies genéticas sobre uno de los genes de interés CNTNAP3. 25

Figura 11. Validación de la variante cnvdup137, utilizando la graficación de CNVpytor. Únicamente se encontró la variante de manera heterocigota. En el recuadro a se evidencia la ausencia de la variante, mientras que en los recuadros b, c y d se evidencia la presencia de la duplicación, mediante el aumento significativo de la profundidad de lectura. 26

Figura 12. Ilustraciones de Decipher (Firth *et al.* 2009), para las CNVs reportadas que contienen los genes *IGKV1-12* y *IGKV1-13*. Los reportes son de 40 pacientes. Se evidencia como los pacientes en los que se encontraron CNVs con estos genes, el fenotipo más frecuente fue el de capacidad intelectual disminuida, además de que el modo de herencia de estas CNVs fue mayoritariamente desconocido. 27

Figura 13. Ilustración del posible mecanismo por el cual IGK puede estar afectando la via AKT-mTOR. Imagen adaptada de: Ryskalin *et al.* (2018) y Wang *et al.* (2022). 32

Figura 14. Ilustración del posible mecanismo por el cual GST puede estar afectando la expresión de NF-κB. GST media la isomerización de las prostaglandinas de PGH_2 a PGD_2, luego de varios procesos esta se convierte en 15-$dPGJ_2$. La eliminación de 15-$dPGJ_2$ es mediado por la conjugación del mismo con GST y se excreta por vías celulares. 15-$dPGJ_2$ inhibe la expresión de NF-κB. Imagen adaptada de: Hayes, Flanagan & Jowsey (2005) y Koo *et al.* (2010). 35

LISTA DE MATERIAL SUPLEMENTARIO

Cuadro Material Suplementario 1. Información total de las 506 CNVs evaluadas para la familia. Incluye: posición de las variantes, tipo de variante, longitud, score y categoría de ISV (Interpretación de Variantes Estructurales) (Gažiová *et al.* 2022), score y categoría de StrVCTVRE (Sharo *et al.* 2022), porcentaje del total de los genomas evaluados que presentaban la variante, y el porcentaje de cada fenotipo que presentaba la variante. Además, se adjunta la información del valor de p para las CNVs que así lo presenten, y el valor p corregido, para ambos fenotipos evaluados. PS: Psicosis. TE Ánimo: Trastornos del estado de ánimo.....55

LISTA DE ABREVIATURAS

15-dPGJ$_2$: “15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J2”

AKT: “A serine/threonine protein kinase”

APBA1: “Amyloid Beta Precursor Protein Binding Family A Member 1”

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BPI: Trastorno Bipolar Tipo I

BPII: Trastorno Bipolar Tipo II

BPNOS: Trastorno Bipolar No Especificado

CEC: Comité Ético Científico

Chr: Cromosoma

CNTNAP3: “Contactin Associated Protein Family Member 3”

CNV: Variantes de número de copia

D1R: “Dopamine 1 receptors”

DDNOS: Trastorno Depresivo No Especificado

DEL: Deleción

DGV: “Database of Genomic Variants”

DISC1: “Disrupted-in-schizophrenia 1”

DoC: Profundidad de cobertura

DSM: Manual diagnóstico. y estadístico. de los trastornos mentales

DUP: Duplicación

ErbB4: “Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4”

FAK: Kinasa de adhesión focal

FBAT: “Family-Based Association Test”

GST: Glutatión S-transferasas

GSTT1: “Glutathione S-Transferase Theta 1”

GSTT4: “Glutathione S-Transferase Theta 4”

GWAS: Estudio de asociación del genoma completo

IGJ: Cadena J de inmunoglobulinas

IGK: Locus kappa de inmunoglobulinas

IGKV1-12: Immunoglobulin Kappa Variable 1-12

IGKV1-13: Immunoglobulin Kappa Variable 1-13

IL: Interleucina

ISV: “Interpretation of Structural Variants”

Kb: Kilobase

MDE: Episodio de Depresión Mayor

MED: Mejor Estimado Diagnóstico

Mir: Referente a MicroARN

mTOR: “Mammalian Target of Rapamycin”

NF-κB: Factor nuclear κB

NRG1: Neuregulina 1

PGD_2: Prostaglandina D2

PGH_2: Prostaglandina H2

PI3K: Fosfoinositol 3-kinasa

pLoF: Variantes con probabilidad de pérdida de función

PNOS: Psicosis no especificada

RMDD: Trastorno de Depresión Mayor Recurrente

SADBP: Trastorno Esquizoafectivo Tipo Bipolar

SADD: Trastorno Esquizoafectivo Tipo Depresivo

SNC: Sistema nervioso central

SNV: Variantes de un solo nucleótido

SRC: "Steroid receptor coactivator"

SUDEP: Muerte súbita inesperada en epilepsia

SZ: Esquizofrenia (SZ)

TDT: "Transmission disequilibrium test"

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEP: "Ensembl Variant Effect Predictor"

WGS: Secuenciación de Genoma Completo

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psiquiátricos son unas de las causas principales de morbilidad y afectan a todas las poblaciones humanas (Craddock, O'donovan & Owen, 2005; World Health Organization, 2004). Estos padecimientos se caracterizan por ser poligénicos (Li *et al.* 2017; Milaneschi *et al.* 2016; Purcell *et al.* 2009), y por presentar heterogeneidad genética, e interacciones gen-gen y gen-ambiente, lo que complica su estudio (Uhl & Grow, 2004). Incluso se ha determinado que la interacción génica puede ser de sistemas o vías distintas; por ejemplo, se han encontrado fuertes conexiones causales entre el sistema inmunitario y la función cerebral, dando paso a correlaciones entre las medidas de la función inmunitaria y las enfermedades psiquiátricas en humanos (Bennett & Molofsky, 2019).

Históricamente, los resultados de los grandes estudios caso-control de asociación con todo el genoma (GWAS), para encontrar variantes comunes de pequeño efecto, no han logrado explicar por completo la heredabilidad de padecimientos psiquiátricos como esquizofrenia y trastorno bipolar (Li *et al.* 2017; Purcell *et al.* 2009; Stahl *et al.* 2019). Esto pone la atención en 2 puntos principales: 1. Un modelo de enfermedad común-alelo raro (McClellan, Susser & King, 2007), ya que la mayoría de las enfermedades complejas podrían explicarse por múltiples variantes, tanto raras como comunes, con tamaños de efectos variables, y 2. Variantes menos estudiadas que las variantes de un solo nucleótido (SNV), pero con tamaños de efecto mayores que estas, como es el caso de las variantes de número de copia (CNVs) (Bergen *et al.* 2018).

Referente al punto 1, para enfocarnos en un modelo de enfermedad común-alelo raro, los estudios en familias toman gran relevancia para la detección variantes raras con efectos que varían de moderados a grandes (Glahn *et al*. 2018; McClellan, Susser & King, 2007; Knight *et al.* 2009). Se ha visto que las variantes génicas con efectos más grandes están enriquecidas en familias con múltiples casos (Levy *et al.* 2011), por ello estos estudios se han caracterizado por ser mejores para identificar nuevos genes candidatos en distintas enfermedades (Glahn *et al.* 2018; Levinson *et al.* 2012). Con relación al punto 2, ya han sido reportadas varias CNVs que aumentan el riesgo de esquizofrenia (Bassett *et al.* 2008; Glessner *et al.* 2010; St Clair, 2008), trastorno bipolar (Girirajan & Eichler, 2011) y

enfermedades del espectro autista (Takumi & Tamada, 2018; Krumm *et al*. 2013; Kushima *et al*. 2018).

La definición del fenotipo en estos padecimientos es otro de los grandes retos (Craddock, O'donovan & Owen, 2007). A lo largo de la historia, se han implementado distintos sistemas diagnósticos para clasificar las enfermedades psiquiátricas (Freedman *et al.* 2013). Sin embargo, algunos de estos padecimientos se encuentran tan estrechamente relacionados que se dificulta establecer la línea divisoria entre categorías, como para el espectro de los trastornos psicóticos y afectivos (Craddock, O'donovan, & Owen, 2007; Craddock, O'donovan, & Owen, 2005; Escamilla, 2001; Lee *et al.* 2013).

Existe evidencia que pone en duda la división Kraepeliana entre esquizofrenia y trastorno bipolar, ya que se ha observado que sus manifestaciones clínicas son muy similares (American Psychiatric Association, 2014; Escamilla, 2001). En algunos casos, responden a los mismos tratamientos (Correll *et al.* 2015; Newcomer, 2006), y pueden compartir variantes con potencial susceptibilidad genética entre los distintos trastornos (Berrettini, 2004; Walss-Bass *et al.* 2005; Lee, Feng & Smoller, 2021; Pineda-Cirera *et al.* 2022; Xia *et al.* 2019). Además, varios estudios han demostrado que los familiares en primer grado de pacientes con algún trastorno psiquiátrico como esquizofrenia tienen mayor riesgo de presentar otros trastornos como trastorno bipolar, y viceversa (Bailer *et al.* 2002; Craddock, O'donovan & Owen, 2006; Lee *et al.* 2013; Walss-Bass *et al.* 2006).

Dado lo anterior, algunos estudios optan por usar definiciones alternativas para el estado de afección, utilizando criterios sindrómicos o que engloben varias categorías diagnósticas del DSM (Burmeister, McInnis & Zöllner, 2008; Cardno *et al.* 2002; Craddock, O'donovan & Owen, 2005). En el primer caso, algunos estudios han utilizado la presencia o ausencia del síndrome de manía (Walss-Bass *et al.* 2006) o de psicosis (Chavarria-Siles *et al.* 2007; Escamilla *et al.* 2007; Escamilla *et al.* 2008; Lee *et al.* 2007) en el curso de la enfermedad, como estrategia alternativa de fenotipado. En el segundo caso, se han utilizado categorías diagnosticas del DSM, que engloban 2 o más trastornos se encuentran estrechamente asociados (Stefansson *et al.* 2014)

El presente estudio utilizó dos fenotipos para el análisis de asociación, la presencia de psicosis en el curso de la enfermedad (como fenotipo sindrómico) y el padecimiento de

trastornos del estado de ánimo, también llamados afectivos (como fenotipo extendido que engloba los padecimientos de trastorno bipolar y trastornos depresivos). El presente trabajo tuvo como objetivo general, estudiar una familia multigeneracional costarricense, con alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, por la posible presencia de variantes genéticas estructurales, específicamente variantes de número de copias, asociadas con psicosis y/o trastornos del estado de ánimo. Tuvo como objetivos específicos: 1) Analizar si la presente familia está segregando variantes genéticas estructurales asociadas a la presencia de psicosis y/o presencia de trastornos del estado de ánimo. 2) Determinar qué vías o genes se ven comprometidas o interrumpidas por la ganancia o pérdida de estas estas variantes de número de copias, si es que estas existen. Este es el primer estudio que identifica CNVs de riesgo para trastornos psicóticos y trastornos del estado de ánimo en población costarricense, proporcionando nuevos conocimientos sobre la arquitectura genética de tales padecimientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

Las personas analizadas son parte de una familia multigeneracional costarricense, residentes de la provincia de San José, Costa Rica. Debido al análisis de isonimia realizado anteriormente por Sáenz & Barrantes (2009), se expone que la región geográfica en la que se ubican podría presentar alta consanguinidad. Consecuentemente, en esta familia se encuentran varias uniones consanguíneas, lo que la hace sumamente relevante para identificar variantes de herencia recesiva. Esta familia consta de 293 personas (149 mujeres, 144 hombres), de las cuales 92 han presentado algún trastorno psicótico y/o trastorno del estado de ánimo según el DSM-IV, confirmado por entrevista personal y el proceso del mejor estimado diagnóstico (Figura 1, Cuadro I).

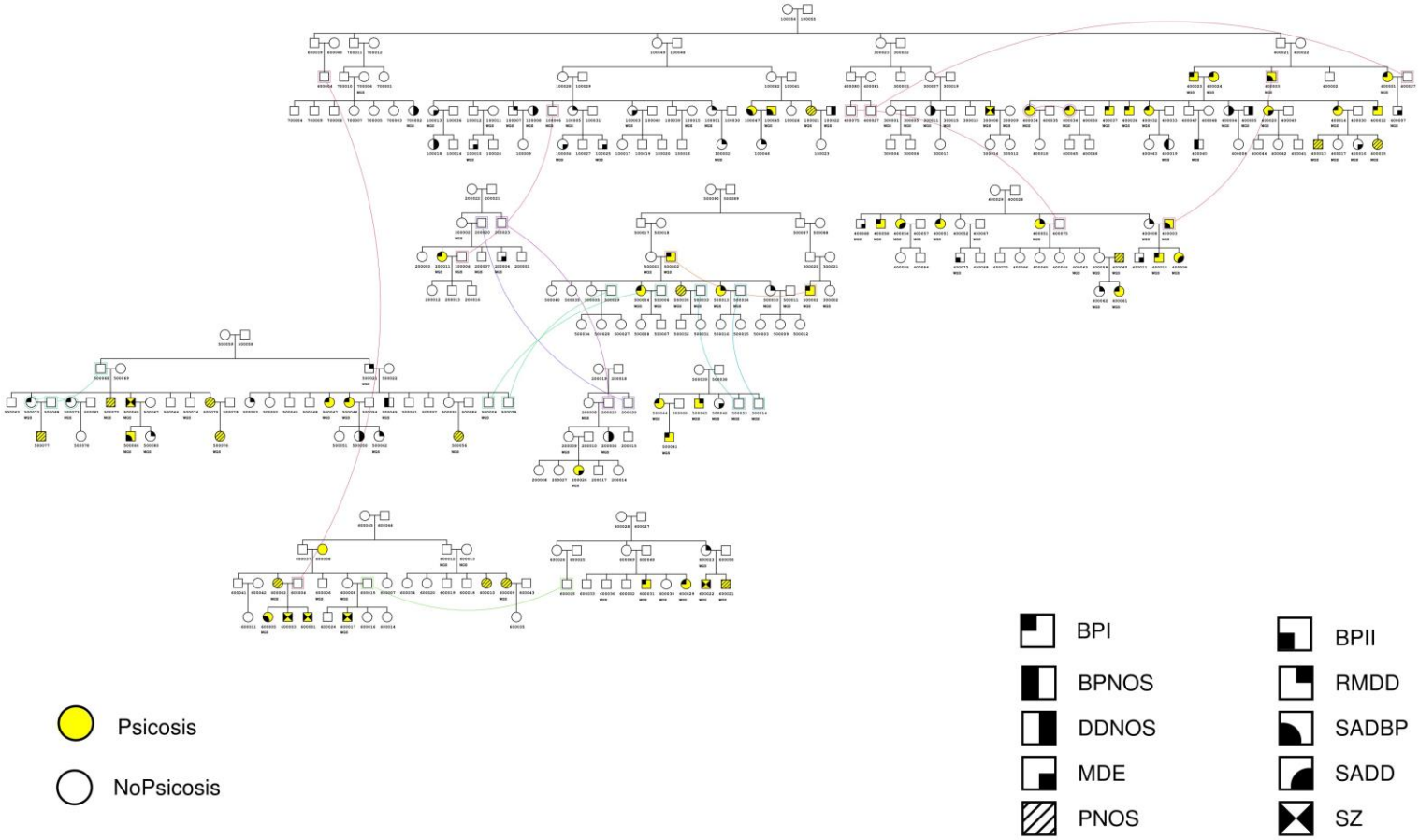

Figura 1. Árbol genealógico de la familia, realizado con el software CraneFoot (Mäkinen *et al.* 2005), y la imagen fue procesada con Inkscape 0.92.4, para obtener una mejor resolución. En Amarillo se denotan los individuos que han padecido de psicosis, y en blanco los que no. Los símbolos denotan la categorización de la psicopatología según el DSM V: Bipolar tipo I (BPI), Bipolar tipo II (BPII), Trastorno bipolar no especificado (BPNOS), Trastorno depresivo no especificado (DDNOS), Episodio de depresión mayor (MDE), Psicosis no especificada, Trastorno de depresión mayor recurrente, Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar (SADBP), Trastorno esquizoafectivo tipo depresivo (SADD).

Cuadro I. Cantidad de personas en la familia con diagnósticos finales reportados mediante DSM-IV; confirmado por entrevista personal y el proceso del mejor estimado diagnóstico. En columnas se denota la cantidad de personas por padecimiento que presentan también información de genoma completo.

Diagnóstico Final	Cantidad de Personas Totales	Cantidad de Personas con Genoma Completo
Psicosis	55	48
Sin Psicosis	238	66
Trastorno del estado de ánimo	65	60
Sin Trastorno del estado de ánimo	228	54
Sin Trastorno diagnosticado	201	32
Psicosis no especificada (PNOS)	14	12
Trastorno Bipolar Tipo I (BPI)	23	22
Trastorno Bipolar Tipo II (BPII)	1	1
Episodio de Depresión Mayor (MDE)	13	13
Trastorno de Depresión Mayor Recurrente (RMDD)	16	14
Trastorno Esquizoafectivo Tipo Bipolar (SADBP)	5	4
Trastorno Esquizoafectivo Tipo Depresivo (SADD)	2	2
Trastorno Bipolar No Especificado (BPNOS)	3	3
Trastorno Depresivo No Especificado (DDNOS)	9	7
Esquizofrenia (SZ)	6	4

Las personas fueron estudiadas como parte de 3 proyectos sucesivos de investigación (B2521 *Caracterización de una forma mendeliana de psicosis en un aislado poblacional*, B5331 *Secuenciación del genoma completo en familias con trastornos psicóticos y afectivos*, y C0318 *Análisis de ligamiento y asociación e identificación de variantes raras de número de copias en una familia multigeneracional con alta prevalencia de psicosis*) aprobados por el CEC de la Universidad de Costa Rica. Todas las personas participantes firmaron el

consentimiento informado aprobado por el CEC, de previo a su participación. Encontrar familias humanas tan numerosas, con alta consanguinidad y con múltiples casos de enfermedades psiquiátricas es poco común, y representa una gran oportunidad para identificar variantes raras de efecto grande o moderado. Todas las personas de la familia cuentan con evaluaciones clínicas por profesionales en salud mental, que incluyen el Mejor Estimado Diagnóstico (MED), en el cual dos expertos revisan el material clínico de cada individuo, para llegar a un diagnóstico independiente. Luego ambos llegan a un diagnóstico consensuado, que puede incluir el realizar más pruebas clínicas, o incluso, que un tercer experto revise el caso, para así llegar a un mejor estimado diagnóstico según las pautas diagnósticas del DSM-IV (Contreras *et al.* 2009).

Fenotipo

Debido a que la familia a estudiar incluye diagnósticos como Psicosis no especificada (PNOS), esquizofrenia (SZ), Trastorno Esquizoafectivo Tipo Bipolar (SADBP), Trastorno Esquizoafectivo Tipo Depresivo (SADD), Trastorno Bipolar Tipo I (BPI), Trastorno Bipolar Tipo II (BPII), Trastorno Bipolar No Especificado (BPNOS), Episodio de Depresión Mayor (MDE), Trastorno de Depresión Mayor Recurrente (RMDD) y Trastorno Depresivo No Especificado (DDNOS), se utilizó el diagnóstico sindrómico de psicosis como el fenotipo de afectado. Además de este, se empleó el fenotipo de la clasificación diagnóstica de Trastornos del Estado de Ánimo, que agrupa los siguientes padecimientos: BPI, BPII, RMDD, MDE, DDNOS y BPNOS. Ambos fenotipos no son mutuamente excluyentes, existen personas con diagnóstico de trastornos del estado de ánimo con y sin presciencia de psicosis.

Secuenciación

El presente trabajo utilizó datos de secuencias obtenidas del proyecto 801-A1-751: *Secuenciación del genoma completo en familias con trastornos psicóticos y afectivos*. Se utilizaron 114 secuencias del genoma completo de individuos de la familia expuesta anteriormente. El proyecto 801-A1-751 obtuvo las secuencias a partir del servicio Secuenciación de Genoma Completo (WGS) de Illumina, utilizando la plataforma Illumina HiSeq 2000. Estos datos se generaron a partir de una única biblioteca de inserción corta sin PCR, utilizando secuenciación de extremos pareados con una longitud mínima de lectura de

2x100 pb. Las muestras se secuenciaron con 30x de cobertura promedio, además utilizó bwamem (versión 0.7.15-r1140) (Li & Durbin 2009) como método de alineamiento. Todas las muestras enviadas a Illumina para la secuenciación se genotiparon en una matriz HumanOmni2.5 para evaluar la concordancia de genotipo entre los métodos. Se utilizo como genoma de referencia el GRCh38.

Llamado y filtrado de variantes

Para analizar si la presente familia está segregando variantes génicas estructurales asociadas a la presencia de psicosis y/o a la presencia de trastornos del estado de ánimo, se realizó un llamado de CNVs. El llamado de CNVs usando WGS, es un proceso con escasos flujos de trabajo estandarizado; actualmente no existe un método que capture el rango de tamaños completo de tamaños de CNV (Trost *et al.* 2018). El presente estudio utilizó la estrategia de profundidad de cobertura (DoC), ya que es la que presenta uno de los rangos de tamaño más amplios en cuanto a detección de CNVs (Zhao *et al.* 2013).

Se realizó un pipeline en OS Ubuntu 22, y paralelizando todos los procesos con 2 procesadores de 4 núcleos cada uno. Dicha paralelización se realizó con GNU Parallel (versión 3, 20230322) (Tange, 2023). Para el llamado de variantes se utilizó CNVpytor (version 1.3.1), con base en Python (versión 3.10.10), CNVpytor es una herramienta de línea de comandos para el análisis de CNVs utilizando la profundidad de cobertura (Suvakov *et al.* 2021).

El proceso se llevó a cabo creando un archivo pytor, donde se definieron bins de 500pb, siguiendo el protocolo estipulado por Suvakov y colaboradores (2021), donde se define que bins se deben utilizar en base a la profundidad de cobertura promedio de las lecturas. Se realizó la corrección por GC y la creación de las particiones para el llamado de variantes, que dio como resultado 3041 (± 236) CNVs en promedio por persona. Seguidamente, se llevaron a cabo filtros de calidad. Luego de la depuración de las variantes con los filtros de calidad, se obtuvo 278 (± 17) CNVs en promedio por persona (Figura 2).

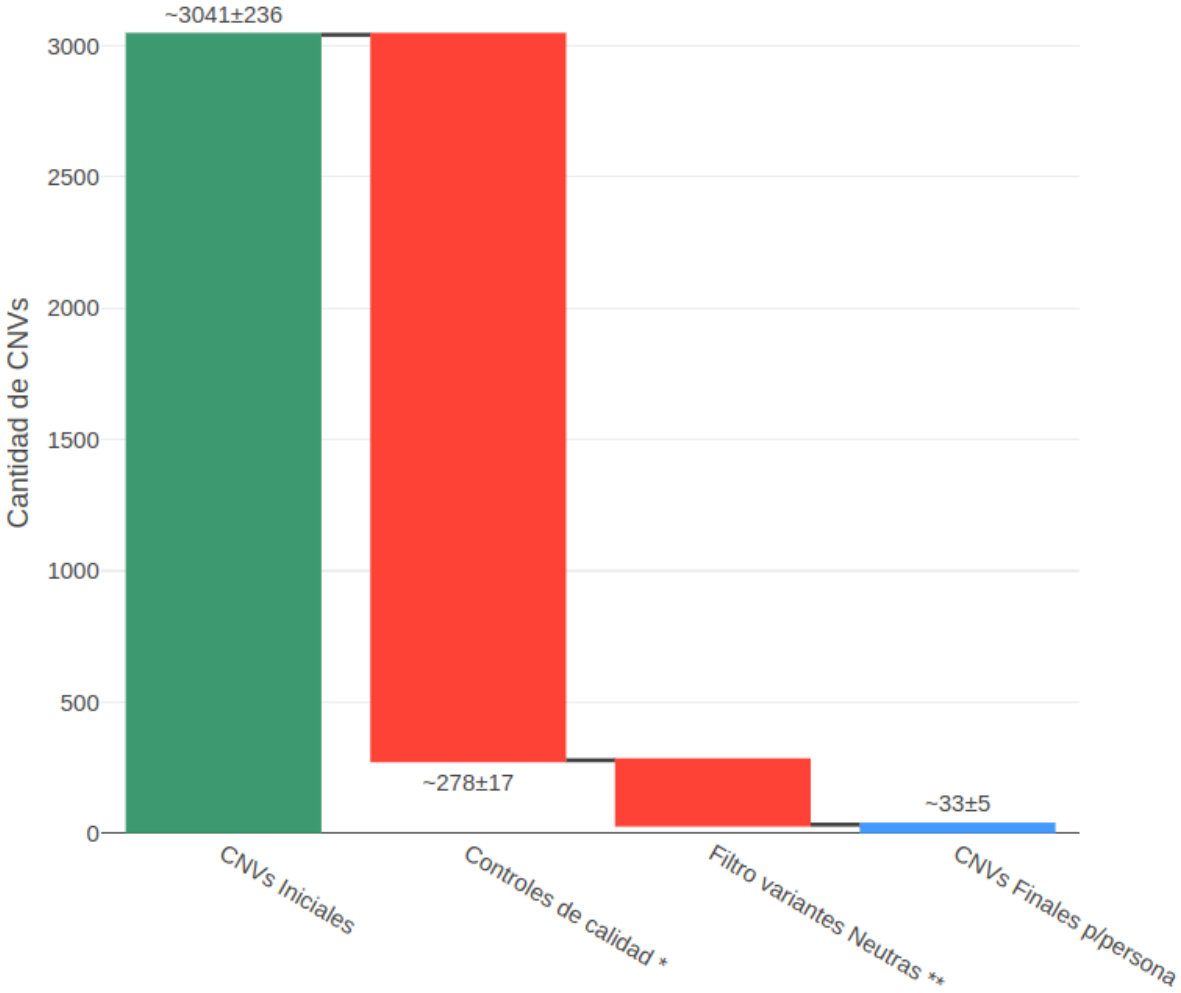

Figura 2. Waterfall de CNVs posterior a filtros de calidad y eliminación de variantes comunes. Los filtros de calidad se aplicaron con CNVpytor, se aplicaron filtros como: Q0_range de -1 a 0.5 que elimina llamadas con más del 50% de reads no mapeados, p_range de 0 a 0.0001 que elimina llamadas no confiables, p_N de 0 a 0.5 que elimina llamadas con más del 50% de Ns en el genoma de referencia, dG_range de 100 000 a inf que elimina llamadas cercanas a gaps en el genoma de referencia. El filtro de variantes comunes se realizó utilizando la base de datos Database of Genomic Variants (DGV), y se eliminaron del pool de CNVs aquellas que traslapan en 50% o más con las variantes seleccionadas de DVG, el traslape se evaluó con la herramienta intersect de Bedtools. Todos estos filtros se aplicaron en cada VCF de las 114 secuencias de genoma completo.

Finalmente se realizó un filtrado por variantes comunes utilizando la base de datos Database of Genomic Variants (DGV) (versión DGV Variants 2020-02-25). El objetivo de esta base de datos de variantes genómicas es proporcionar un resumen completo de la

variación estructural en el genoma humano identificada en muestras de controles sanos. De esta base se filtró con las variantes depuradas de personas sanas que estuvieran representadas en al menos 2 estudios. Para el presente trabajo se eliminaron las CNVs que traslapaban en 50% o más con las variantes seleccionadas de DVG. El traslape se evaluó con la herramienta intersect de Bedtools (Quinlan & Hall, 2010) (Figura 3). Luego se utilizó la herramienta multiinter de Bedtools (Quinlan & Hall, 2010) para agrupar y determinar el punto de quiebre real de las variantes dentro de la familia. Al obtener el total de variantes, se aplicaron filtros por fenotipo, eliminando CNVs que estaban ausentes en afectados, y excluyendo variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5%.

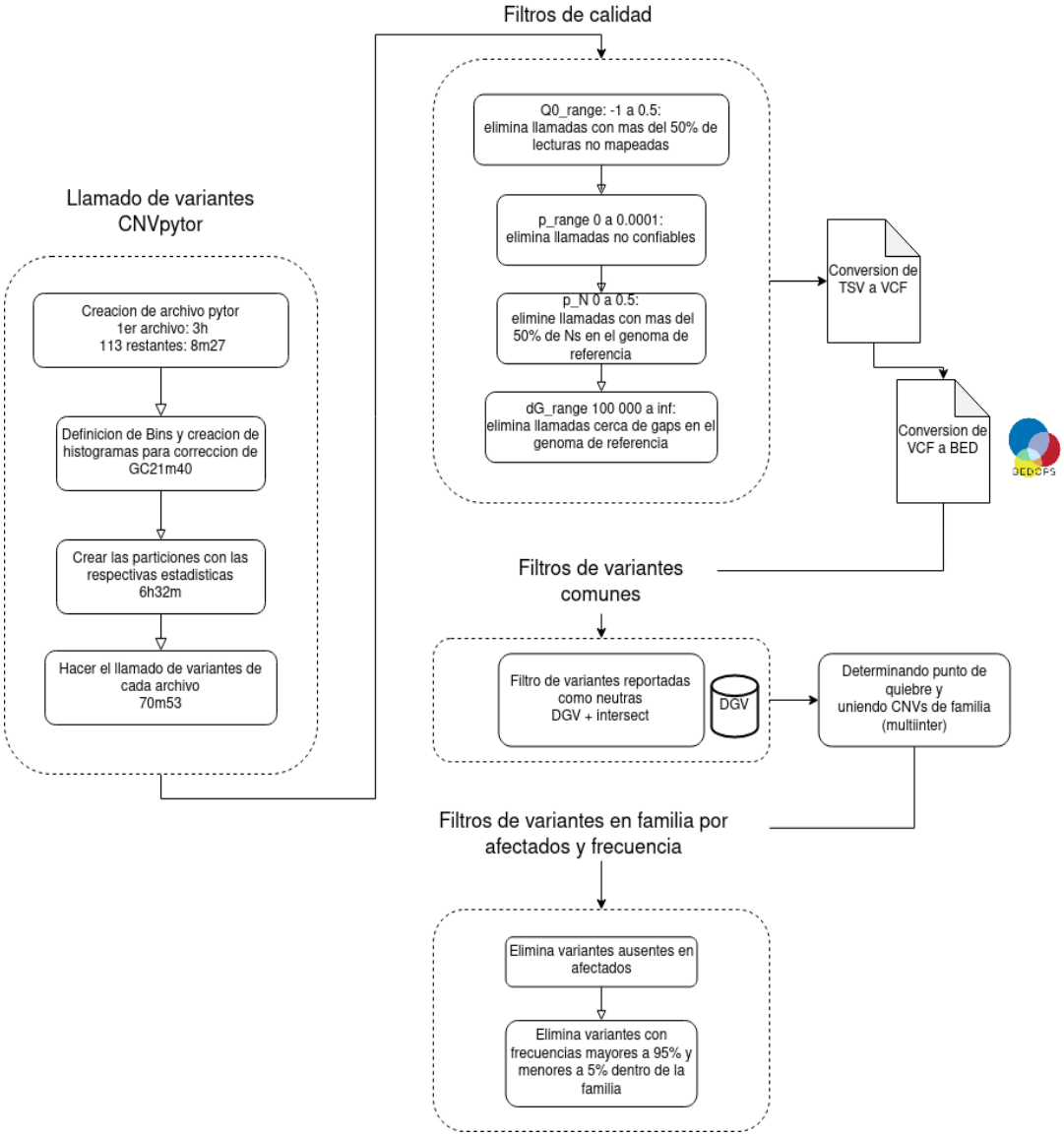

Figura 3. Workflow para obtener el llamado y filtrado de CNVs para prueba de asociación. Se realizo en OS Ubuntu 22, paralelizando todos los procesos con 2 cores de 4 nodos cada uno con GNU Parallel (Tange, 2023). Para el llamado de variantes se utilizó el software CNVpytor (version 1.3.1), se definieron bins de 500pb. La conversión de VCF a BED se realizó utilizando vcf2bed de BEDOPS, el filtro de variantes comunes se realizó utilizando la base de datos *Database of Genomic Variants* (DGV), y se eliminaron del pool de CNVs aquellas que traslapan en 50% o más con las variantes seleccionadas de DVG, el traslape se evaluó con la herramienta intersect de Bedtools. La herramienta multiinter de Bedtools, se utilizó para agrupar y determinar el punto de quiebre real de las variantes dentro de la familia. Finalmente, se aplicaron los filtros por fenotipo, en los cuales se eliminaban las CNVs que estaban ausentes en los afectados, y se excluyen variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5%.

Prueba de asociación en familias

Se probó la asociación de CNVs raras con los fenotipos utilizando el software FBAT, "Family-Based Association Tests" (FBAT versión 2.4) (Laird *et al.* 2000). Este se basa en el enfoque unificado de las pruebas de asociación basadas en la familia presentado por Laird y colaboradores (2000) y Rabinowitz y Laird (2000). Además, toma de base el método TDT original en el que los alelos transmitidos a la descendencia afectada se comparan con la distribución esperada de alelos entre la descendencia (Spielman *et al.* 1993). Se realizó la corrección de significancia, por la cantidad de pruebas de hipótesis evaluadas, utilizando el método de Bonferroni-Holm (Holm, 1979).

Anotaciones genéticas

Investigar la funcionalidad de las CNV es el paso final y más relevante, conformado por 2 partes: identificar las regiones funcionales en las CNV y proponer posible relevancia para los trastornos psicóticos y/o trastornos del estado de ánimo.

Para comprender la posible influencia que tengan estas CNVs en el fenotipo, se evaluó la presencia de regiones funcionales como los genes codificantes de proteínas, promotores, potenciadores, sitios de metilación, entre otros. Esto utilizando ISV ("Interpretation of Structural Variants") (versión 0.3.16), este programa brinda un score de patogenicidad de la CNV (Gažiová *et al.* 2022). Para evaluar la patogenicidad de regiones exónicas se utilizó StrVCTVRE (versión 1.9.), un predictor de impacto de variantes estructurales desarrollado por Sharo y colaboradores (2022). Ambas herramientas, ISV y

StrVCTVRE, anotan las deleciones y duplicaciones con una puntuación de 0 a 1, donde es más probable que las puntuaciones más altas sean patogénicas.

La variante que resultó significativa para la asociación ($p < 0.05$) fue evaluada con VEP ("Ensembl Variant Effect Predictor"), Decifer, gnomAD, UCSC Genome Browser y DGV. Con el fin de determinar todos los elementos genéticos que pudieran encontrarse en la región comprendida por la CNV. Finalmente, para analizar las vías o redes de interacción en la que participan los genes encontrados en la CNV se utilizaron GeneMania (version 2.6) (Franz *et al.* 2018) y BioNet (versión 1.3.0) (Acon *et al.* 2021).

RESULTADOS

Depuración por errores mendelianos

Se estudió una familia multitudinaria costarricense de 293 integrantes, de los cuales 114 contaban con genoma completo. De estos, se descartaron 4 por errores mendelianos, por lo que los siguientes resultados se presentarán con 110 genomas completos.

Llamado y filtrado de variantes

Al realizar el llamado de variantes con los filtros establecidos se dio como resultado 506 CNVs totales, 271 Duplicaciones y 235 Deleciones. Posteriormente, se aplicaron los filtros por fenotipo, en los cuales se eliminaban las CNVs que estaban ausentes en los afectados, y se excluyen variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5%. Al finalizar los filtros se obtuvieron 95 CNVs para el fenotipo de Psicosis: 57 Duplicaciones y 38 Deleciones (Figura 4[a]); y 63 CNVs para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo: 36 Duplicaciones y 27 Deleciones (Figura 4[b]).

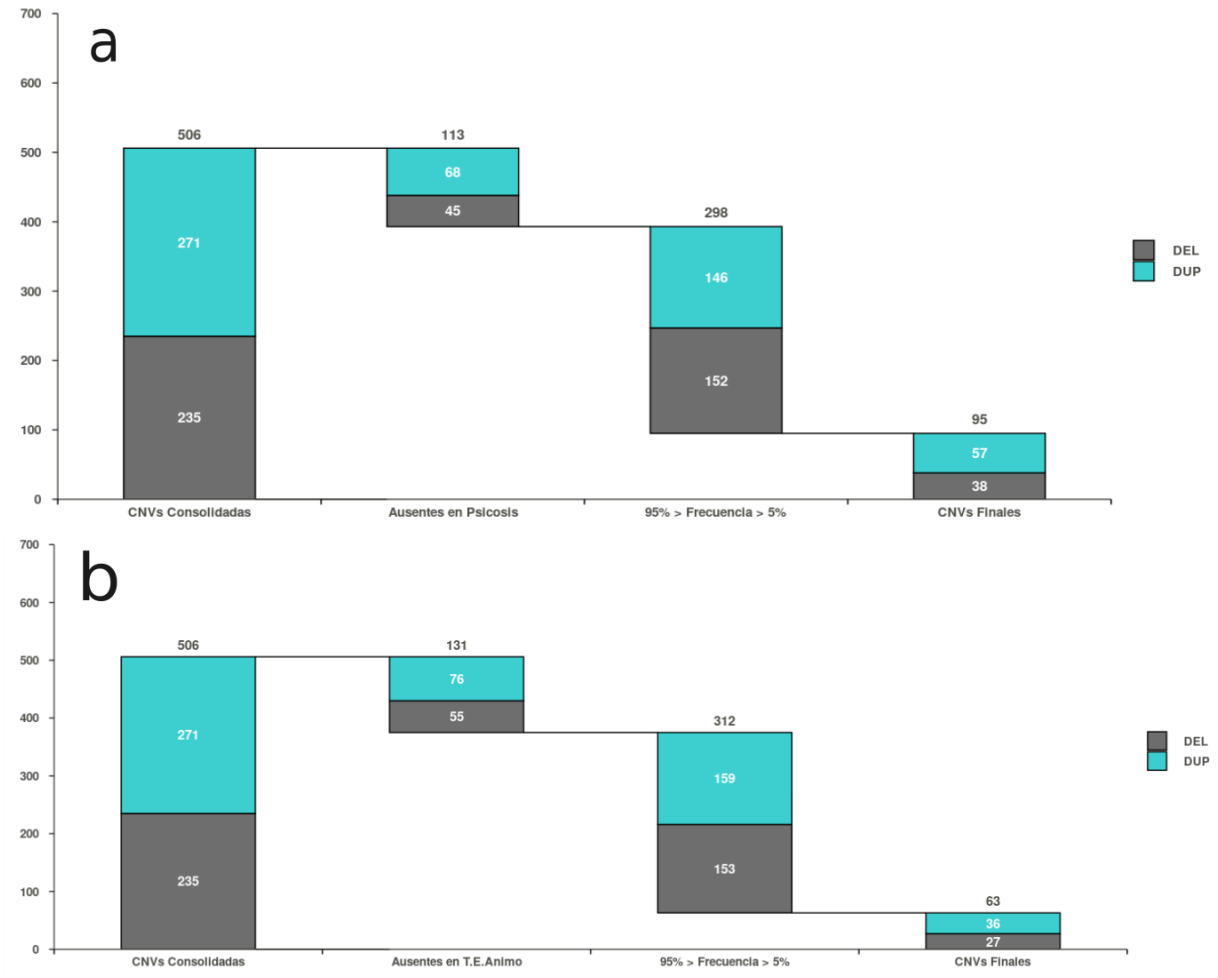

Figura 4. Waterfall de CNVs para cada fenotipo, se aplicaron filtros en los cuales se eliminaban las CNVs que estaban ausentes en los afectados, además, se excluyeron las variantes con una frecuencia mayor al 95% y menor al 5% dentro de la familia. a: Waterfall para el fenotipo de psicosis: después de los filtros, se obtuvieron 95 CNVs, 57 duplicaciones y 38 deleciones. b: Waterfall para el fenotipo de trastorno del estado de ánimo: después de los filtros se obtuvieron 63 CNVs 36 duplicaciones y 27 deleciones.

Los 110 individuos presentan en promedio 278 (±17) CNVs, y alrededor de 33 (±5) CNVs que no están reportados en la base de datos de DGV (Figura 3). Al obtener el total de CNVs de la familia, se identificaron 506 CNVs, 271 duplicaciones y 235 deleciones (Cuadro Material Suplementario S1). La mayor cantidad de CNVs se encontraron en el cromosoma 1 y cromosoma 9 (Figura 5). El tamaño promedio de CNV fue de 33,8 kb y el tamaño medio fue de 16,5 kb. Se encontró la mayor cantidad de CNVs en el rango de 9.5 a 12 Kb (Figura 6).

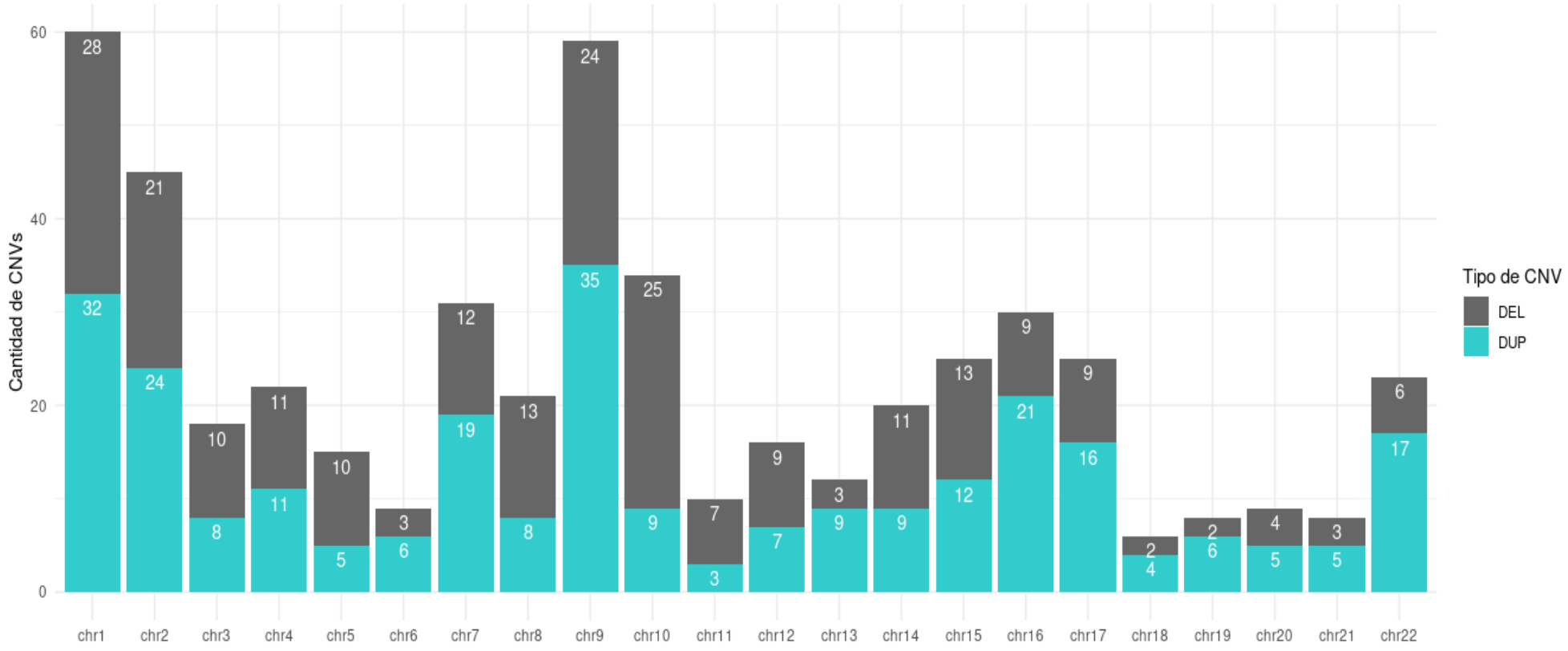

Figura 5. Cantidad de CNVs identificadas (506) por cromosoma, divididas en deleciones (DEL) y duplicaciones (DUP). La mayor cantidad de CNVs se encontraron en el cromosoma 1 y cromosoma 9.

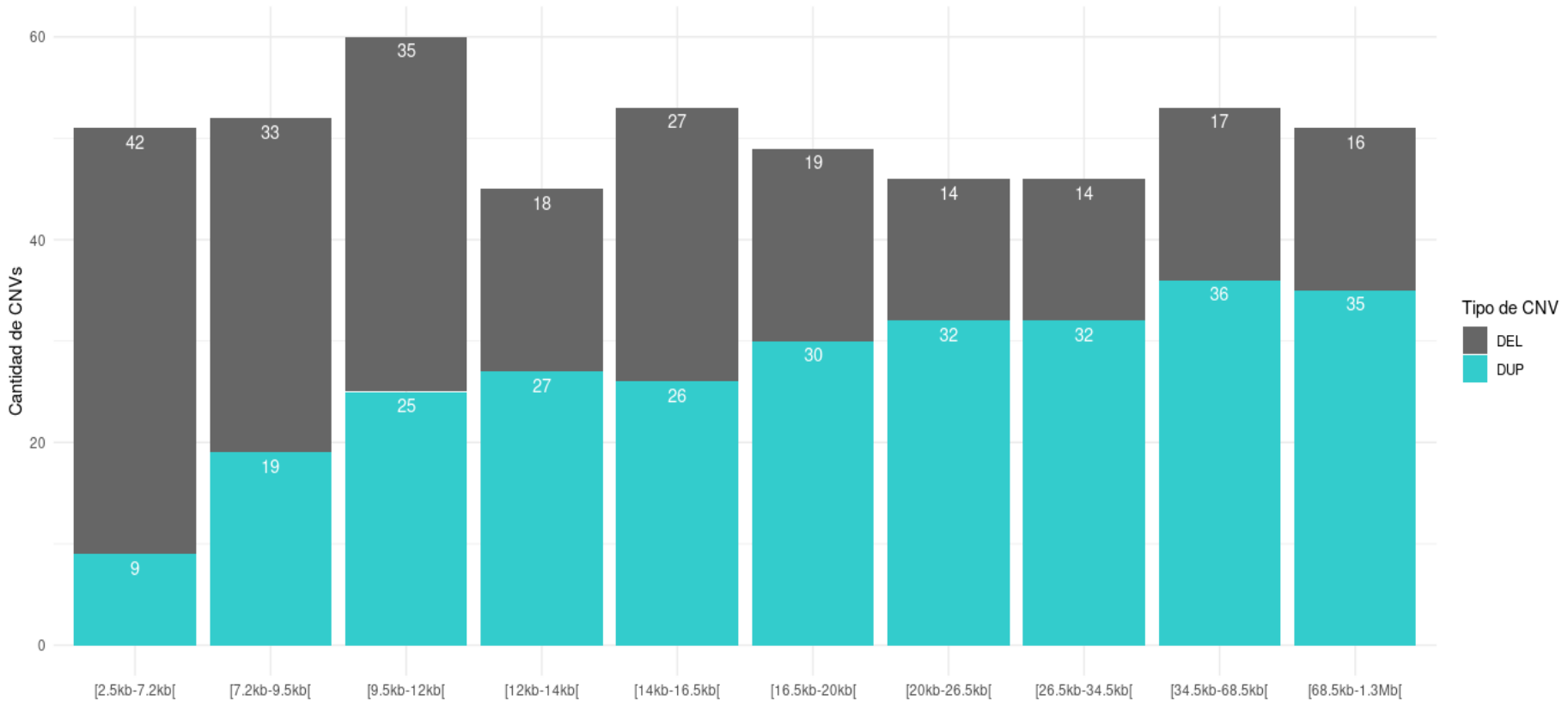

Figura 6. Cantidad de CNVs identificadas (506) por rango de tamaño, divididas en deleciones (DEL) y duplicaciones (DUP). El tamaño promedio de CNV fue de 33,8 kb y el tamaño medio fue de 16,5 kb, además se encontró la mayor cantidad de CNVs en el rango de 9.5 a 12 Kb.

La mayoría de estas 506 CNVs tienen un score de ISV que denota no patogenicidad (98.8%), por los elementos génicos que estos poseen (Figura suplementaria S1). Solamente 2 CNVs se encontraron en las categorías de patogénico y posiblemente patogénico (Cuadro II). Las CNVs que presentaban regiones exónicas (103 CNVs, 20%) se clasificaron utilizando StrVCTVRE; de estas, se encontraron 9 CNVs posiblemente patogénicos (Cuadro III).

Cuadro II. Total de CNVs (506) categorizadas según el score de ISV (Interpretación de Variantes Estructurales) (Gažiová *et al.* 2022), además se presentan las métricas de máximo (Max), mínimo (Min), promedio y desviación estándar (SD) para cada categoría. Este programa anota las deleciones y duplicaciones con una puntuación de 0 a 1, donde es más probable que las puntuaciones más altas sean patogénicas

Potencial patogénico	Cantidad CNVs	Porcentaje de CNVs	Max ISV Score	Min ISV Score	Promedio ISV Score	SD ISV Score
No patogénico	500	98,8%	0,146	0,000	0,004	0,012
Posiblemente no patogénico	2	0,4%	0,203	0,150	0,177	0,037
Incierto	2	0,4%	0,401	0,311	0,356	0,064
Posiblemente patogénico	1	0,2%	0,752	0,752	0,752	NA
Patogénico	1	0,2%	0,960	0,960	0,960	NA

Cuadro III. Total de CNVs con regiones exónicas (103) categorizadas según el score de StrVCTVRE (Sharo *et al.* 2022), además se presentan las métricas de máximo (Max), mínimo (Min), promedio y desviación estándar (SD) para cada categoría. Este programa anota las deleciones y duplicaciones que tengan regiones exónicas con una puntuación de 0 a 1, donde es más probable que las puntuaciones más altas sean patogénicas.

Potencial patogénico	Cantidad CNVs	Porcentaje de CNVs	Max StrVCTVRE Score	Min StrVCTVRE Score	Mean StrVCTVRE Score	SD StrVCTVRE Score
No patogénico	26	25,24%	0,147	0,071	0,112	0,024
Posiblemente no patogénico	21	20,39%	0,199	0,152	0,172	0,015
Incierto	47	45,63%	0,589	0,200	0,400	0,123
Posiblemente patogénico	9	8,74%	0,719	0,640	0,677	0,025

Se identificaron 41 de 47 (87 %) personas con psicosis con 1 o más CNVs raras que no se observaron en las personas sin psicosis. Por otro lado, 58 de 66 (88%) personas con trastornos del estado de ánimo presentaron 1 o más CNVs raras que no se observaron en las personas sin trastornos del estado de ánimo. Al filtrar las CNVs que no se encontraron en los fenotipos analizados, y filtrar por frecuencias de más de 95% y menos de 5%, se identificaron 95 CNVs para el fenotipo de psicosis y 63 CNVs para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo (Cuadro Material Suplementario S1). Con estos se probó la asociación con cada fenotipo respectivo.

Prueba de asociación en familias

Al realizar el análisis de asociación con FBAT se encontraron resultados positivos para 11 de las 95 CNVs evaluadas para el fenotipo de psicosis (3 deleciones y 8 duplicaciones). Para el fenotipo de trastorno del estado de ánimo, se encontraron resultados positivos para 9 de las 63 CNVs (3 deleciones y 6 duplicaciones) (Cuadro Material

Suplementario S1). Ambos fenotipos compartieron 5 CNVs significativas previo a la corrección de la p (Figura 7). Previo a la corrección de Bonferroni-Holm, se contaban con 15 CNVs significativas, 9 duplicaciones y 6 deleciones, muchas de estas ubicadas en regiones cercanas al centrómero (Figura 8). La significancia de una de las CNVs (cnvdup137), se mantiene (p= 0,01456) posterior a la corrección de Bonferroni-Holm por las pruebas totales (158) para el fenotipo de trastorno del estado de ánimo. Esta misma variante, fue la que mantuvo una p más cercana a la significancia para el fenotipo de psicosis, después de la corrección (p=0.05728). Dado lo anterior, se presenta un resultado positivo al primer objetivo del presente estudio, en donde se puede expresar que, en efecto, la presente familia está segregando al menos una variante genética estructural asociada a la presencia de psicosis y/o presencia de trastornos del estado de ánimo.

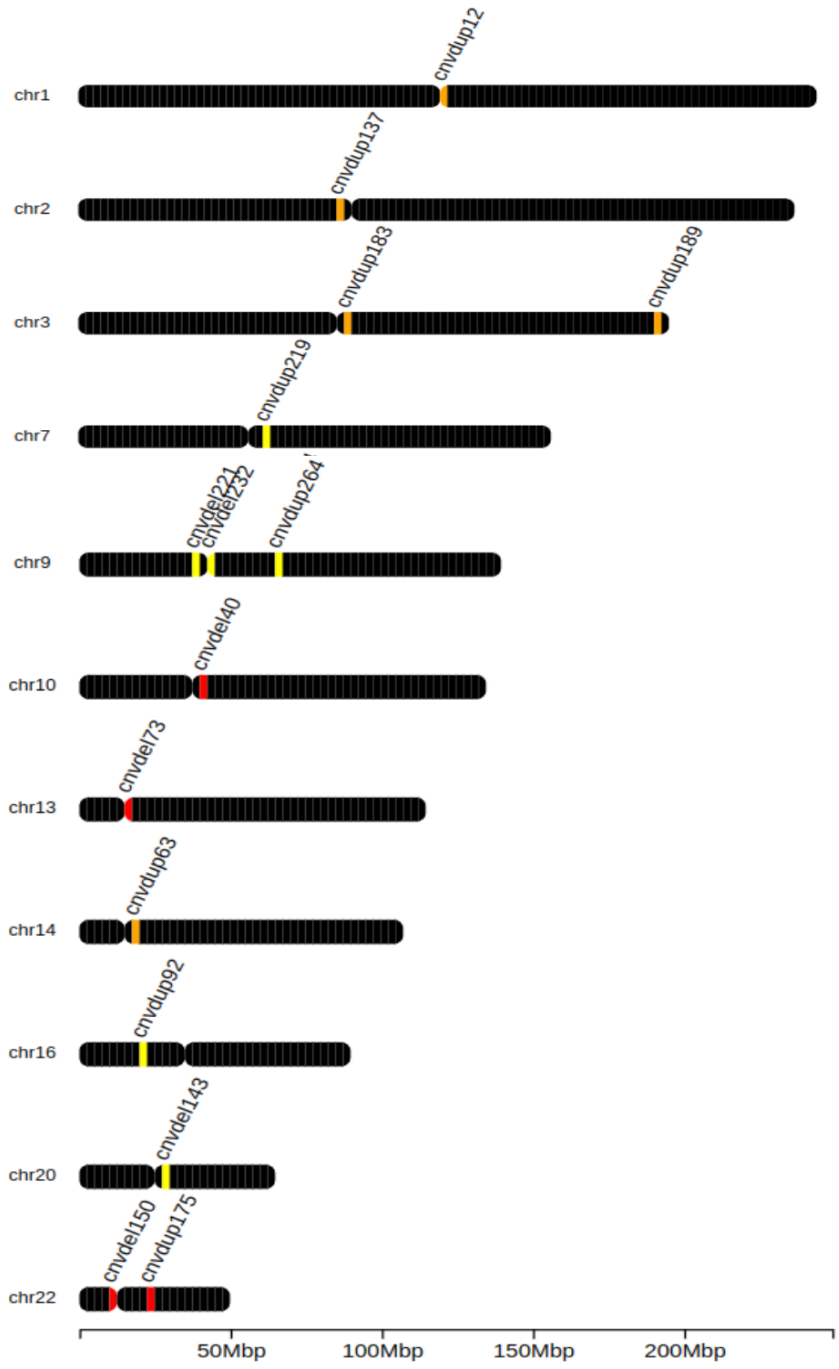

Figura 7. Ilustración de la ubicación cromosómica de las 15 CNVs significativas previo a la corrección por Bonferroni-Holm. El código de color hace referencia al fenotipo asociado, amarillo: significativas para el fenotipo de psicosis, rojo: significativas para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo y naranja: significativas en ambos fenotipos. Ambos fenotipos comparten 5 CNVs significativas previo a la corrección.

Posterior a la corrección, solamente una de las CNVs mantiene la significancia, cnvdup137, para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo (p= 0,01456).

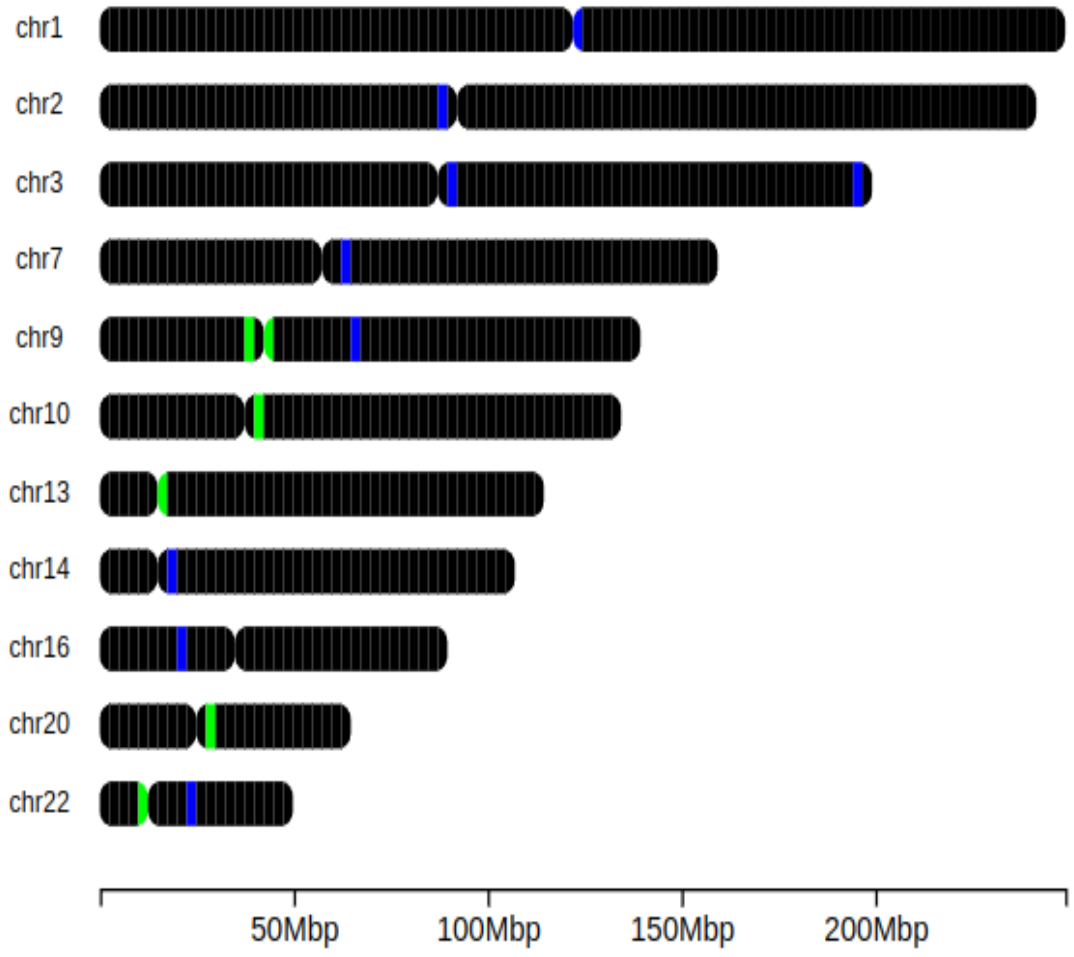

Figura 8. Ilustración de la ubicación cromosómica de las 15 CNVs significativas, 9 duplicaciones y 6 deleciones, previo a la corrección por Bonferroni-Holm, el código de color hace referencia al tipo de CNV que es: duplicación en color azul y deleción en color verde, muchas de estas se ubican en regiones cercanas al centrómero.

Anotaciones genéticas

Se analizó la presencia de genes, variantes de pérdida de función, “missense” y sinónimas reportadas en la literatura para las 15 CNVs significativas antes de la corrección. No se encontraron variantes de perdida de función, no obstante, se encontraron variantes con probabilidad de pérdida de función (pLoF). Se encontraron 29 genes distintos tanto codificantes como no codificantes (Cuadro IV).

Cuadro IV. Anotaciones para las 15 CNVs significativas antes de la corrección por Bonferroni-Holm. Se adjuntan para cada CNV las características de posición, longitud y tipo, además se añade los resultados de asociación, con los respectivos valores de p y el fenotipo al que corresponden. Se analizó la presencia de genes, variantes pLoF, missense y sinónimas reportadas en gnomAD. PS: Psicosis, TE.An: Trastornos del Estado de Ánimo, Chr: Cromosoma, Vrs: variantes, Fen: Fenotipo.

	Características CNV					**Asociación**			**Anotaciones gnomAD**					
CNV	**Chr**	**Inicio**	**Final**	**Longitud**	**Tipo**	**Fen.**	**P**	**P corregida**	**genes codificantes**	**genes no codificantes**	**Vrs. anotaciones VEP**	**Vrs. pLoF**	**Vrs. Missense**	**Vrs. Sinónimas**
cnvdel143	chr20	29125501	29160500	34999	DEL	PS	0,027	1	-	-	-	-	-	-
cnvdel150	chr22	10634001	10684000	49999	DEL	TE.An	**0,015**	1	-	-	-	-	-	-
cnvdel221	chr9	39150001	39168000	17999	DEL	PS	0,042	1	CNTNAP3	RBM17P1, AL353729.2	-	-	-	-
cnvdel232	chr9	42408501	42731000	322499	DEL	PS	0,015	1	-	SDR42E1P2,ATP5F1AP1,RAB28P3, RBPJP6,BX088651.4,BX088651.1,BX088651.2,FGF7P5,BX088651.3,FGF7P4,BX664718.1,CNTNAP3P7	7	7	-	-
cnvdel40	chr10	40430001	40435500	5499	DEL	TE.An	**0,044**	1	-	-	-	-	-	-
cnvdel73	chr13	16165001	16229000	63999	DEL	TE.An	**0,002**	0,419	-	-	-	-	-	-
cnvdup12	chr1	123664001	123769000	104999	DUP	Ambos	PS: 0,003 TE. Animo: 0,038	PS: 0,496 TE. Animo: 1	-	-	-	-	-	-
cnvdup137	**chr2**	**89032501**	**89049000**	**16499**	**DUP**	**Ambos**	PS: 0,0003 TE.An: 0,000091	PS: 0,057 TE. Animo: 0,014	**IGKV1-12**	**IGKV1-13**	**168**	**14**	**110**	**44**
cnvdup175	chr22	23992001	24009000	16999	DUP	TE.An	**0,041**	1	GSTT4	AC253536.4	242	27	151	64
cnvdup183	chr3	91514501	91545000	30499	DUP	Ambos	PS: 0,002 TE.An: 0,008	PS: 0,359 TE.An: 1	-	-	-	-	-	-
cnvdup189	chr3	195663001	195677500	14499	DUP	Ambos	PS: 0,009 TE.An: 0,001	PS: 1 TE.An: 0,236	-	MUC20-OT1,SDHAP2	10	10	-	-
cnvdup219	chr7	62259001	62299000	39999	DUP	PS	0,045	1	-	AC128676.1	-	-	-	-
cnvdup264	chr9	65954001	65997000	42999	DUP	PS	0,035	1	-	-	-	-	-	-
cnvdup63	**chr14**	**18324001**	**18345500**	**21499**	**DUP**	**Ambos**	PS: 0,004 TE.An: 0,0007	PS: 0,695 TE.An: 0,124	-	**CR383658.1,RNU6-458P**	**2**	**2**	-	-
cnvdup92	chr16	22565001	22605000	39999	DUP	PS	0,005	0,899	-	OTOAP1	6	6	-	-

Se incluyeron los genes codificantes (Cuadro V) en el programa GeneMania, únicamente 2 genes presentaban redes de interacción reportadas (*CNTNAP3* en cnvdel221 y *GSTT4* en cnvdup175) (Figura 9).

Cuadro V. Genes codificantes encontrados en CNVs significativas previo a la corrección por Bonferroni-Holm. Se adjunta la información de la posición, longitud, banda, nombre principal, otros nombres y Ensambl ID del gen. Además, se adjunta ID, posición, longitud y fenotipo al que dio asociación de la CNV.

Gen	Posición Gen	Longitud Gen	Banda	Nombre	Otros nombres	Ensembl ID	CNV	Posición CNV	Longitud CNV	Fenotipo
IGKV1-12	chr2:89040224-89040697	474	2p11.2	immunoglobulin kappa variable 1-12	IGKV112, L19	ENSG00000243290	cnvdup137	chr2:89032501-89049000	16.499	Ambos
CNTNAP3	chr9:39064710-39288166	223457	9p12	contactin associated protein family member 3	CASPR3, KIAA1714, FLJ14195, CNTNAP3A	ENSG00000106714	cnvdel221	chr9:39150001-39168000	17.999	PS
GSTT4	chr22:23989115-24005452	16338	22q11.23	glutathione S-transferase theta 4	GSTTP1, HS322B1A	ENSG00000276950	cnvdup175	chr22:23992001-24009000	16.999	TE. Amino

En esta red se determinaron 77.64% de interacciones físicas o interacciones proteína-proteína (datos recopilados de BioGRID y PathwayCommons). 8.01% de co-expresión; basado en si los genes presentan niveles de expresión similares en todas las condiciones de estudios de expresión (datos recopilados de Gene Expression Omnibus). 5.38% de predicciones de relaciones funcionales entre genes (datos recopilados de predicciones basadas en relaciones funcionales por ortología). 3.63% de relaciones de co-localización; que brinda información de si los genes son expresados en el mismo tejido, o si las proteínas de estos están en la misma ubicación. 2.87% de interacciones génicas, que determina si están asociados funcionalmente (Figura 9).

Los porcentajes más bajos de la red fueron el de vías o rutas, con 1.88%, en donde se ejemplifica si dos productos génicos participan en la misma reacción dentro de una vía; y el de dominios de proteínas compartidos, con 0.60%; en este último se brinda la información de si dos productos génicos tienen el mismo dominio proteico (Figura 9).

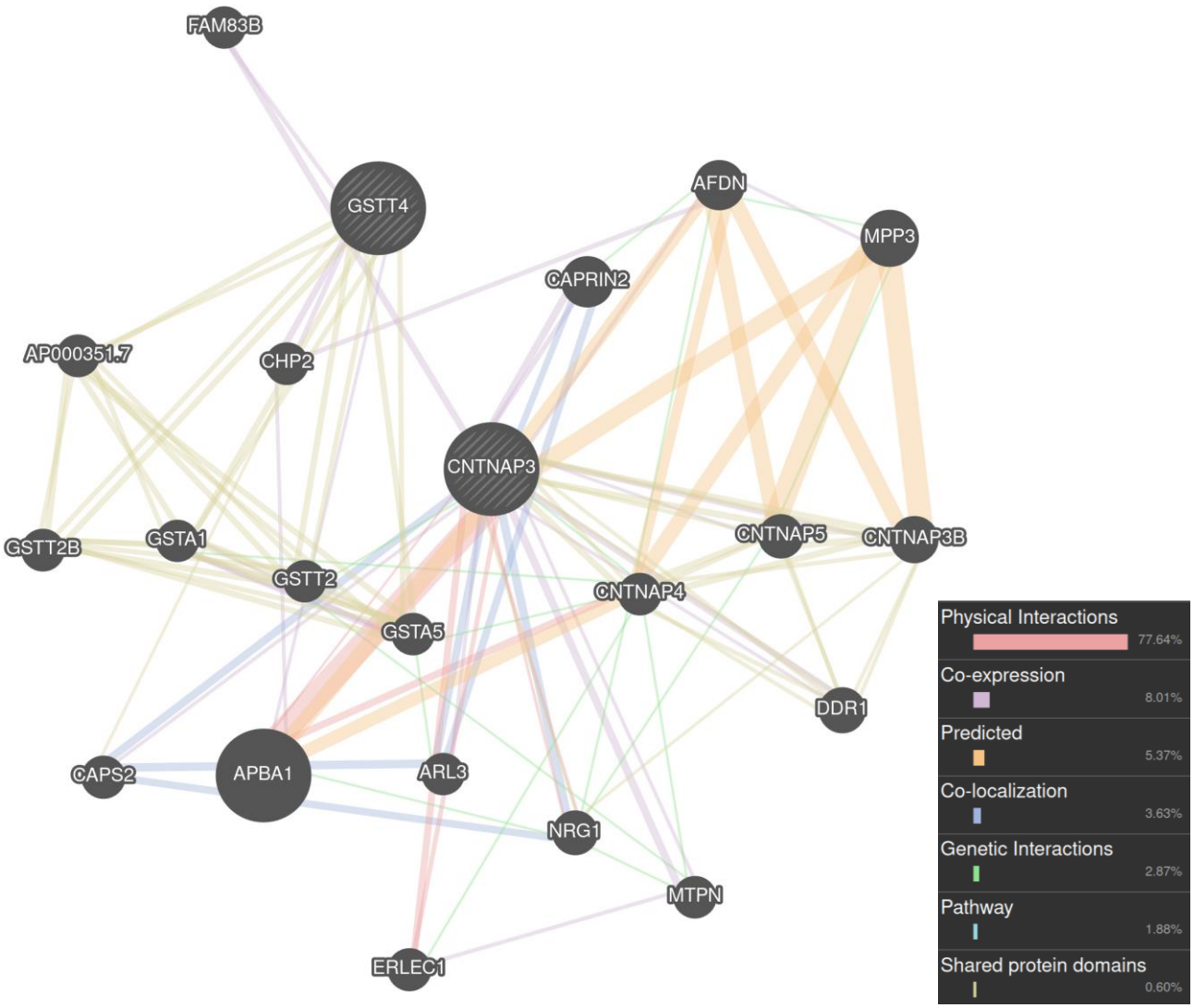

Figura 9. Red de interacción, generada con Genemania, para los genes CNTNAP3 (perteneciente al CNV cnvdel221) y GSTT4 (perteneciente al CNV cnvdup175), los cuales se pueden identificar por las rayas claras dentro del círculo gris. En color rosa se representan las interacciones físicas, esto se obtiene de datos de interacción proteína-proteína. En color morado la co-expresión, que se obtienen de datos de expresión génica. En color naranja las predicciones de relaciones funcionales entre genes, a menudo interacciones de proteínas. En azul la co-localización que se refiere a genes expresados en el mismo tejido, o proteínas encontradas en la misma ubicación. En verde las interacciones génicas. En color celeste las vías o rutas, brinda la información cuando dos productos génicos están vinculados en la misma reacción dentro de una vía. En color amarillo se denotan los dominios de proteínas compartidos.

También se realizó una segunda red con BioNetUCR, la cual brinda una topología de red de interacciones de regulación transcripcional. En esta se puede identificar el efecto que ejercen los genes de interés sobre otros elementos genéticos. Solamente se encontraron

interacciones de elementos génicos sobre un único gen, *CNTNAP3* que se enmarca en cnvdel221. Se encontraron 4 microARNs y un factor transcripcional que regulan la expresión de *CNTNAP3* (Figura 10).

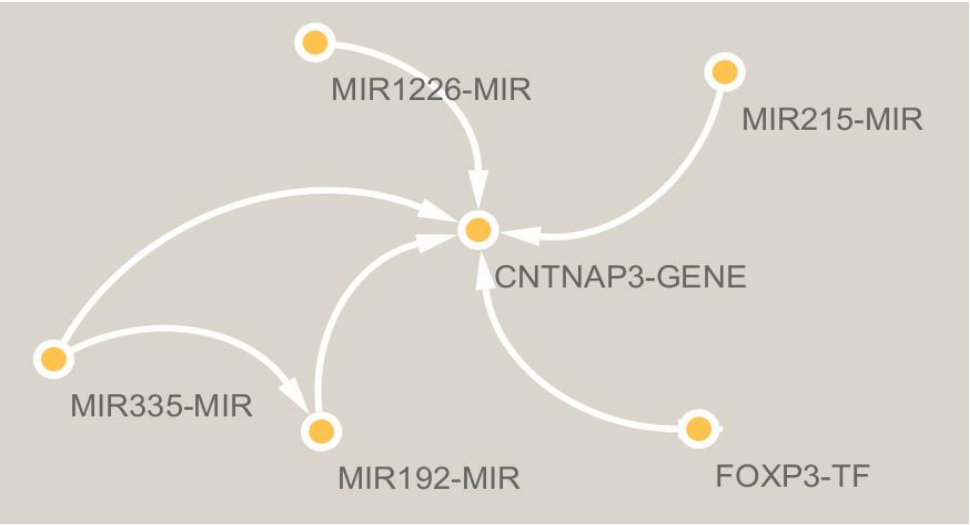

Figura 10. Topología de red de interacciones de regulación transcripcional, generada con BioNetUCR, donde se puede identificar el efecto que ejercen especies genéticas sobre uno de los genes de interés CNTNAP3.

Genes candidatos

Posterior a la corrección por Bonferroni-Holm, se encontró únicamente una CNV significativa para el fenotipo de trastorno del estado de ánimo (p=0,01456), cnvdup137. Esta también fue la CNV con mayor significancia en el fenotipo de Psicosis (p=0,05728). Dentro de esta CNV se encuentran dos genes, uno codificante *IGKV1-12* y uno no codificante *IGKV1-13.* Se validó con CNVpytor que los heterocigotos para esta variante fueran reales. En la figura 11a se evidencia la ausencia de la variante, contrario a las figuras 11b, 11c y 11d donde se observa el aumento significativo de la profundidad de lectura.

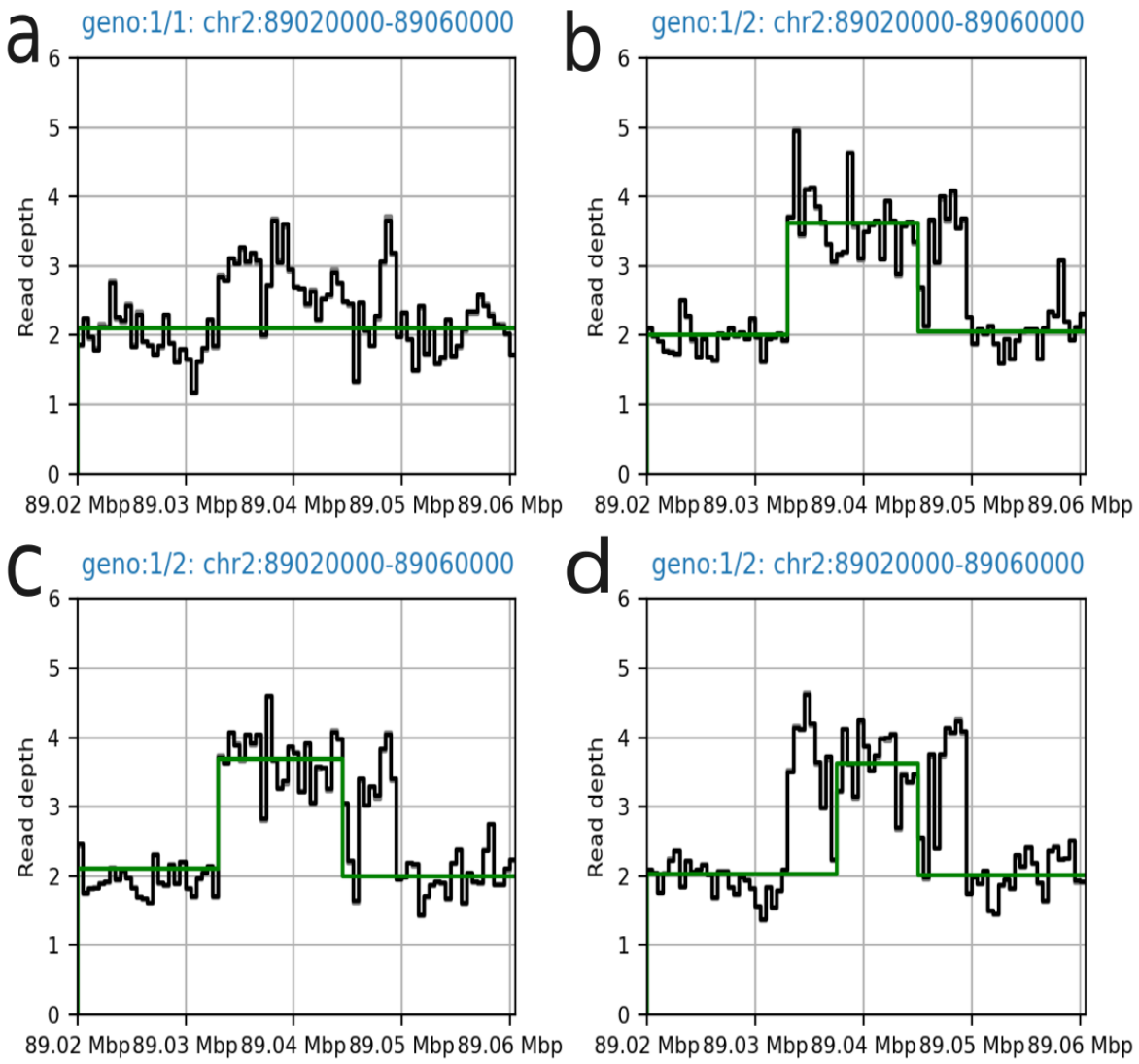

Figura 11. Validación de la variante cnvdup137, utilizando la graficación de CNVpytor. Únicamente se encontró la variante de manera heterocigota. En el recuadro a se evidencia la ausencia de la variante, mientras que en los recuadros b, c y d se evidencia la presencia de la duplicación, mediante el aumento significativo de la profundidad de lectura.

Para determinar qué vías o genes se ven comprometidos por la ganancia de cnvdup137, se analizaron los elementos génicos de la CNV en VEP, Decifer, gnomAD, UCSC Genome Browser y DGV. Se encontraron reportes de 40 pacientes con CNVs que contenían ambos genes. El fenotipo más frecuente de los pacientes fue el de capacidad intelectual disminuida. El modo de herencia fue mayoritariamente desconocido (Figura 12). Los genes comprendidos por cnvdup137, *IGKV1-12* y *IGKV1-13*, no se encontraron en redes conocidas de interacción génica.

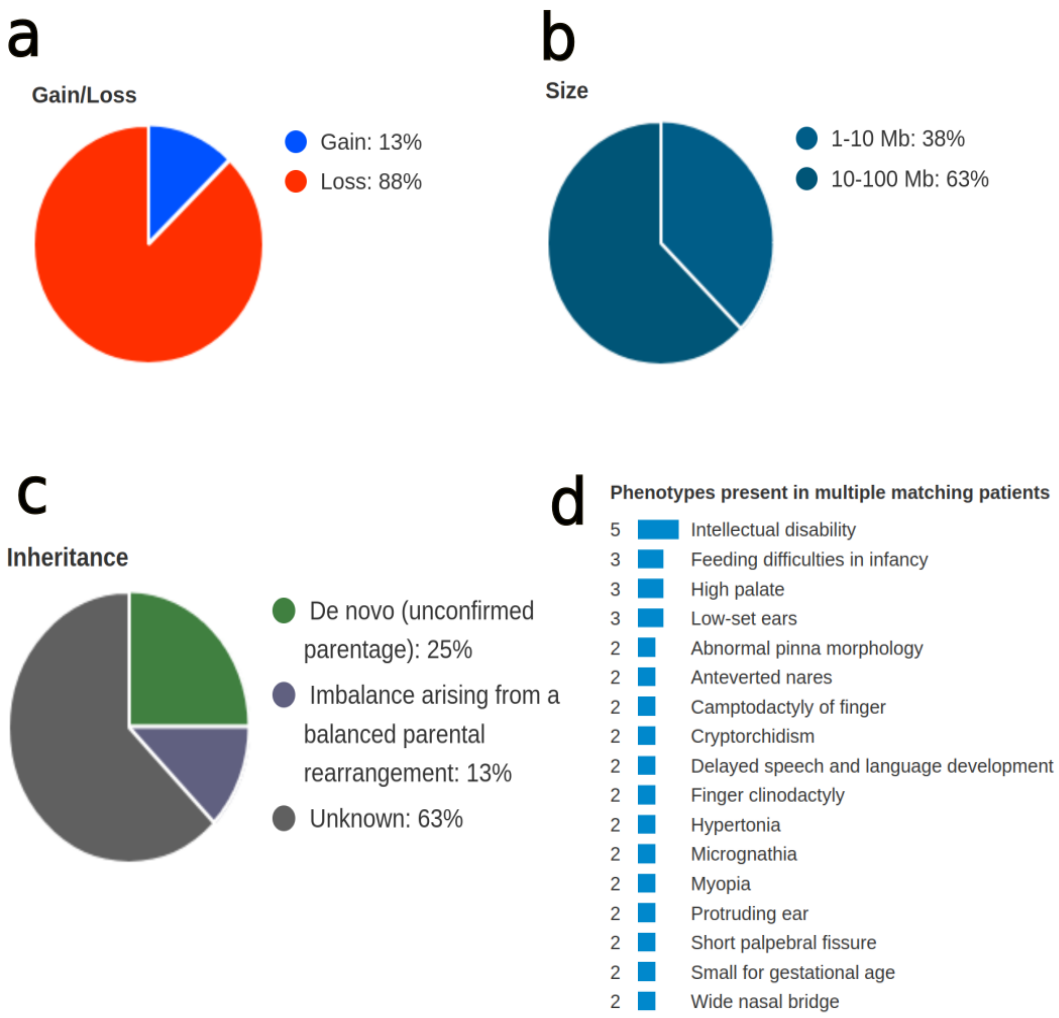

Figura 12. Ilustraciones de Decipher (Firth *et al.* 2009), para las CNVs reportadas que contienen los genes IGKV1-12 y IGKV1-13. Los reportes son de 40 pacientes. Se evidencia como los pacientes en los que se encontraron CNVs con estos genes, el fenotipo más frecuente fue el de capacidad intelectual disminuida, además de que el modo de herencia de estas CNVs fue mayoritariamente desconocido.

DISCUSIÓN

Llamado y filtrado de variantes

El hecho de que las personas de la familia presenten en promedio 278 (±17) CNVs, y alrededor de 33 (±5) CNVs no reportados en DGV, le brinda relevancia y novedad a los resultados del análisis. Se estima que se encuentran en promedio 30 CNVs por persona, sin embargo, la literatura reporta este número para CNVs grandes, aquellos mayores a 100 Kb (Itsara *et al.* 2009). Varios autores señalan que una carga mayor de CNVs ha estado asociada a medidas bajas en habilidades cognitivas (Girirajan *et al.* 2011; Jensen *et al.* 2018; Pinto *et al.* 2010).

Es relevante que las variantes reportadas estén mayoritariamente entre 5.9 a 12kb. CNVs grandes se caracterizan por ser altamente penetrantes, pero de vida corta, la gran mayoría son *de novo* y si persisten, lo hacen por muy pocas generaciones (Itsara *et al.* 2009). CNVs pequeños, menores a 100 Kb, tienen mayor probabilidad de segregar por más generaciones, debido a que están sometidos a una menor presión selectiva (Itsara *et al.* 2009). El tener mayor cantidad de duplicaciones (271), que de deleciones (235) es consistente con la literatura, ya que las deleciones por estar sometidas a una mayor presión selectiva son menos frecuentes (Iafrate *et al.* 2004). Las variantes estructurales reportadas en este estudio son de gran interés ya que ninguna de estas está situada en un “hotspot” de CNVs reportado (Perry *et al.* 2006).

Las variantes categorizadas como patogénicas o potencialmente patogénicas en ISV y strVCTVRE, no se evaluaron en la prueba de asociación con el fenotipo. Lo anterior debido a que se presentaban en menos del 5% de las personas que componen la familia. La mayoría de las variantes reportadas no eran patogénicas, no obstante, se debe tener en consideración que estas herramientas se alimentan de las bases de datos actuales de CNVs.

Las bases de datos actuales de CNVs no son extensas, como las bases de datos de SNV, esto se debe los pocos estudios en estas variantes. Pös y colaboradores (2021), reportan que, mediante una búsqueda en PubMed, desde 1983 hasta el 2020, con el término “copy number variation” solamente se encontraron 4,759 artículos, sin aplicar ningún otro filtro. Lo anterior dimensiona la falta de información que se tiene de este tipo de variantes estructurales. Esto se puede ver como una oportunidad para seguir realizando hallazgos en esta área.

Que se hayan identificado la mayoría de las personas tanto en el caso de psicosis como en el caso de personas con trastornos del estado de ánimo con 1 o más CNVs raras que no se observaron en las personas sin estos fenotipos, apoya la hipótesis de que algunas de estas CNVs están aumentando el riesgo para estos padecimientos. Esta misma lógica fue comprobada por Ikeda y colaboradores (2010) al determinar mayor frecuencia de ciertas CNVs en casos, y luego determinar asociación de estos para el fenotipo de SZ en población japonesa.

Prueba de asociación en familias

Las variantes reportadas para ambos fenotipos como significativas previo a la corrección de Bonferroni-Holm, son las de mayor interés. Estas podrían relacionarse con la variación de categorías diagnósticas vistas en la familia. Las variantes compartidas fueron: cnvdup12, cnvdup137, cnvdup183, cnvdup189 y cnvdup63. La única significativa posterior a la corrección de Bonferroni-Holm, fue cnvdup137, también fue la de mayor significancia en ambos fenotipos previo a corrección. Esto le brinda mayor peso a ser una variante candidata para explicar los fenotipos. Cabe destacar que fue la única de estas 5 variantes que contenía un gen codificante, del cual se hablará más en detalle en la sección de genes candidatos.

Que se comparta en ambos fenotipos la variante con mayor significancia es congruente con la literatura. Se ha evidenciado que los trastornos psiquiátricos se superponen sustancialmente a nivel genético (Calabrò *et al*. 2020; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013; Lee, Feng & Smoller, 2021; O'Donovan & Owen, 2016; Xia *et al.* 2019; Visscher et al., 2017). Actualmente se denota a las variantes de riesgo compartidas en varios trastornos psiquiátricos como variantes de vías de riesgo transdiagnóstico (Chawner *et al.* 2023; Grotzinger, 2021).

El termino de vías de riesgo transdiagnóstico se acuño en estudios en familias, donde los parientes cercanos a un individuo, con un trastorno psiquiátrico particular, tienen mayor riesgo de presentar varios trastornos psiquiátricos y no solo el trastorno presente en el individuo, esto por afectación a las vías de riesgo transdiagnóstico (Dean *et al.* 2010; Sharp, Critchley & Eccles, 2021). Además de esto, se estima que aproximadamente el 90 % de las variantes de trastornos complejos como los trastornos psiquiátricos, son pleiotrópicas, por lo

que pueden dar diversos resultados fenotípicos (Lee, Feng & Smoller, 2021; Watanabe *et al.* 2019; Malhotra & Sebat, 2012).

Esta CNV asociada, brinda un panorama de investigación para evaluarla en estudios futuros analizando la presencia de características prodrómicas comunes entre psicosis y trastornos del estado de ánimo, como presencia de alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento psicomotor anormal y entre otros. También plantea la posibilidad de que sea parte de la estructura génica de variantes de riesgo transdiagnóstico que pueden estar presentes en la familia.

Genes candidatos

El sistema inmunitario está implicado en el curso de numerosas enfermedades del sistema nervioso central (SNC) (Krumbholz *et al.* 2012). Un ejemplo claro de esto es la esclerosis múltiple, el cual es un trastorno autoinmune del SNC que implica respuestas inmunitarias dirigidas contra autoantígenos del SNC (Wanleenuwat & Iwanowski, 2019). Una característica de este padecimiento es el aumento de células B, células plasmáticas clonalmente expandidas e inmunoglobulinas oligoclonales (Künzle, 2007).

Dado lo anterior, se puede pensar que las inmunoglobulinas están jugando un papel relevante en la patogénesis de los fenotipos de la familia, ya que la única variante que mantuvo la significancia posterior a la corrección de Bonferroni-Holm, fue cnvdup137. Esta CNV contiene 2 genes, uno codificante *IGKV1-12*, y uno no codificante *IGKV1-13*. Además, traslapa con el locus kappa de inmunoglobulina, también conocido como IGK; esta región se ubica en 2p11.2, y contiene los genes para las cadenas ligeras kappa de anticuerpos (o inmunoglobulinas) (Lefranc, 2001).

Existen varios estudios que relacionan las inmunoglobulinas con vías del sistema nervioso central. Yin y colaboradores (2022), encontraron proteínas de anticuerpos reguladas al alza como la cadena J de inmunoglobulina (IGJ) y algunas IGK, específicamente se encontró la IGKV1-12, esto se correlacionó a problemas en el desarrollo del sistema nervioso, incluida la generación de neuronas, el desarrollo de neuronas, el reconocimiento de neuronas y el desarrollo de axones. Varios estudios identifican vías inflamatorias en las que participan inmunoglobulinas como biomarcadores sanguíneos fiables para determinar Enfermedad de Alzheimer y otras demencias (Aiyaz *et al.* 2012; Jang *et al.* 2019). Lo anterior

apoya los resultados encontrados en Decipher, donde otras CNVs que contienen *IGKV1-12*, se han presentado en individuos que mayoritariamente presentan capacidad intelectual disminuida.

Particularmente, desregulaciones en *IGKV1-12* se han correlacionado con resultados de accidentes cerebrovasculares (Carmona-Mora *et al.* 2023). Lokhande (2017) detectó a IGKV1-12 como parte de complejos proteicos estadísticamente significativos del integroma en la enfermedad de Huntington. La proteína IGKV1-12 también se encontró en muestras de péptidos filtrados de personas con epilepsia en un estudio de marcadores exosomales para este padecimiento (Bouza-Muvilla, 2022).

Por otro lado, se ha asocio significativamente *IGKV1-12* y otras inmunoglobulinas que sus cambios de expresión, desencadenan la señalización de mTOR en trastornos del neurodesarrollo, vinculando las vías del sistema inmunitario con enfermedades psiquiátricas (Feuer *et al.* 2022). Se ha documentado como la vía AKT-mTOR se puede estar siendo afectada por el aumento de IGK (Figura 13). IGK interactúa con el dinero de integrina β1, esto desencadena la fosforilación y activación de FAK, que activa a la fosfoinocitol-3-kinasa (PI3K), un factor corriente arriba de AKT (Wang *et al.* 2022). El aumento en la vía AKT-mTOR disminuye la expresión de DISC1, el cual tiene un papel fundamental en la neuro expresión de dopamina (Ryskalin *et al.* 2018; Schurov et al. 2004). Además, DISC1 tiene la función de bloquear dicha vía, con su disminución en la expresión, se estimula aún más la vía AKT-mTOR (Ryskalin *et al.* 2018).

El estímulo de esta vía desencadena una cascada de señalización que terminan en la disminución de la expresión de neoregulina1 (NRG1) (Ryskalin *et al.* 2018). La alteración en la expresión de NRG1 se ha asociado con problemas de la regulación del neurodesarrollo y la neurotransmisión (Mei & Xiong 2008). Por otro lado, la alteración en la expresión de DISC1, se ha asociado con problemas en la neurogénesis, migración neuronal, formación de sinapsis, neurotransmisión de dopamina, y un aumento del riesgo para desarrollar esquizofrenia (Schurov *et al.* 2004). Esto puede estar pasando en esta familia al existir personas que tienen una duplicación del gen completo de *IGKV1-12.* Sin embargo, esto debe demostrarse con ARNseq y la expresión del gen.

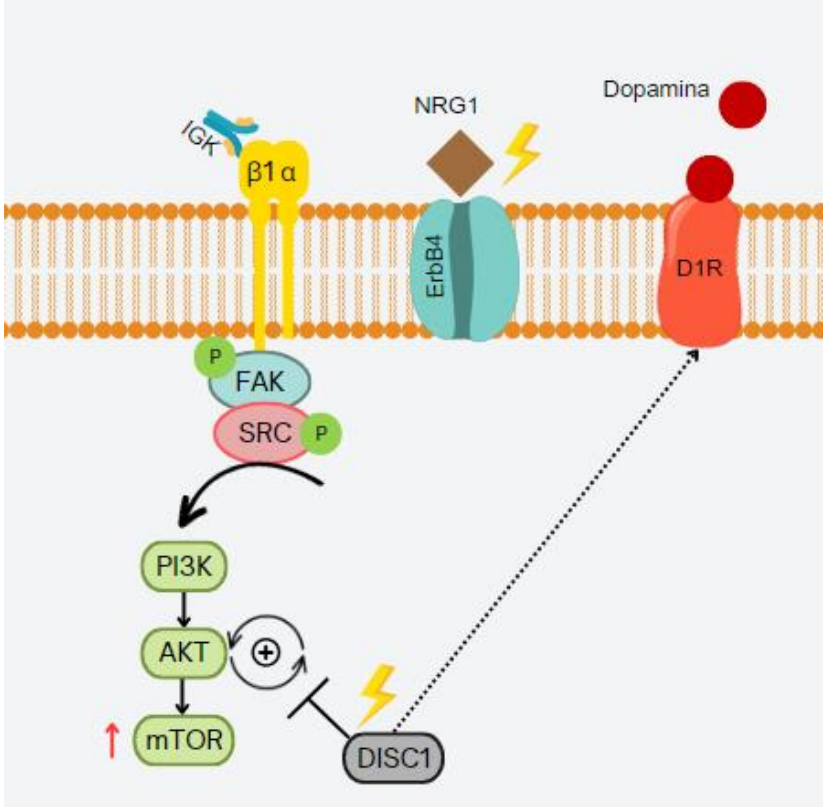

Figura 13. Ilustración del posible mecanismo por el cual IGK puede estar afectando la via AKT-mTOR. Imagen adaptada de: Ryskalin *et al.* (2018) y Wang *et al*. (2022).

Al tener mayor cantidad de inmunoglobulinas kappa variable, esto puede generar una respuesta inmune mayor, o generar respuestas inmunes atípicas (Hewitt *et al.* 2008). Algunos autores han planteado que, en padecimientos con un amplio espectro fenotípico, como los trastornos psiquiátricos, este amplio espectro se debe a variaciones de las vías inmunológicas (Gennery, 2012; Raje, 2018; Sullivan *et al.* 1998; Davies *et al.* 2001; Jawad *et al.* 2001; Gennery *et al.* 2002; Smith *et al.* 1998; Bennett & Molofsky, 2019). Raje (2018) presenta el ejemplo del síndrome de deleción 22q11.2 (22qDS), en el que se ha visto que las manifestaciones fenotípicas y la gravedad del padecimiento pueden variar incluso entre individuos dentro de una misma familia y con la misma deleción, por cambios en algunas vías de expresión en las que participan los linfocitos T. Raje (2018) además mostró varios genes de inmunoglobulinas regulados al alza en pacientes con manifestaciones diferentes de 22qDS.

El hecho de que ambos fenotipos se asociaron con cnvdup137, le da un mayor peso a esta para poder ser una posible variante de riesgo transdiagnóstico. Se debe evaluar la

expresión génica de *IGKV1-12* en personas padecientes y no padecientes de los fenotipos analizados. Esto con la finalidad de determinar el aporte de esta variante a la arquitectura genética de trastornos psiquiátricos presentes en la familia.

Anotaciones genéticas

En 6 de las 15 CNVs significativas previo a la corrección de Bonferroni reportan en gnomAD la existencia de variantes SNV con potencial de pérdida de función y cambio de sentido o missense. Esto señala la importancia de hacer un llamado de SNVs en futuros análisis para determinar si estas variantes se encuentran presentes en la familia.

En las redes de interacción únicamente se relacionaron 2 de los 3 genes codificantes encontrados en la muestra de CNVs, *CNTNAP3* (Contactin Associated Protein Family Member 3) en cnvdel221 y *GSTT4* (Glutathione S-Transferase Theta 4) en cnvdup175, para los fenotipos de psicosis y trastornos del estado de ánimo, respectivamente. En la red las interacciones físicas prevalecen, y los genes con los que estas interacciones tienen lugar son encontrados en vías de regulación de la inflamación o regulación de expresión de células linfocíticas (Alizadeh *et al.* 2000; Whisenant *et al.* 2015; Jiang *et al.* 2017; Von Hundelshausen *et al.* 2017; Lum *et al.* 2018). Además, se encuentran interacciones relevantes, como la de APBA1, en co-expresión con ambos genes. APBA1, interacciona con el precursor proteico amiloide asociado con la enfermedad de Alzheimer y se ha asociado con procesos de memoria (Mustafin *et al.* 2020), funciones cognitivas (Davies *et al.* 2016) y presencia de trastornos depresivos. (Yun *et al.* 2015). También en la red se evidencia la relación de NRG1, en co-expresión con CNTNAP3, e interacción génica con APBA1.

La proteína codificada por el gen *CNTNAP3* pertenece a la familia Neuroxin-IV/CNTNAP Paranodin, cuya función biológica es la mediación de las interacciones neurona-células gliales (Bhat *et al.* 2001). Ha sido detectada en varias regiones del cerebro de los ratones (corteza, lóbulos frontales, cuerpo calloso, hipocampo, etc.) (Spiegel *et al.* 2002). Esta proteína puede desempeñar un papel en el reconocimiento de células dentro del sistema nervioso, y puede tener roles en vías inmunológicas y de sistema nervioso central (Poliak *et al.* 1999; Rios *et al.* 2000; Spiegel *et al.* 2002; Huang *et al.* 2017). En particular, la variación del número de copias del gen *CNTNAP3* se ha encontrado asociada a la enfermedad de Crohn (Huang *et al.* 2017).

Al igual que en este estudio, otros han relacionado *CNTNAP3* con padecimientos mentales como la SZ. Estos estudios sugieren que la interrupción de los circuitos neuronales del cerebro que ocurre en SZ puede estar asociado con la desregulación de *CNTNAP3* (Chua *et al.* 2007; Wagner *et al.* 2015). Okita y colaboradores (2017), determinaron que la expresión anormal de *CNTNAP3* puede estar asociada con la patogenia de SZ.

Otros estudios determinaron, en ratones, que la ausencia completa del gen *CNTNAP3* daba como resultado déficit en interacción social y aprendizaje espacial, además de comportamientos repetitivos prominentes, y concluyeron que *CNTNAP3* juega un papel fundamental en el desarrollo de sinapsis y los comportamientos sociales (Hirata *et al.* 2016; Tong *et al.* 2019). Toda la familia de proteínas Neuroxin-IV/CNTNAP Paranodin, se ha asociado a enfermedades del sistema nervioso, ya que su estructura y función es crucial para la correcta mielinización de los axones (Zou *et al.* 2017). Esto apoya la hipótesis de que tener cnvdel221, en la cual se da una deleción parcial del gen *CNTNAP3*, puede colaborar, en conjunto con la presencia de otras variantes de riesgo, con la presencia de fenotipos anormales del comportamiento, como trastornos psicóticos.

Por otro lado, las glutatión S-transferasas (GST) constituyen una familia de enzimas multifuncionales, que catalizan la conjugación del glutatión a compuestos electrofílicos, incluidos productos del estrés oxidativo, carcinógenos, algunos fármacos quimioterapéuticos, entre otros (Keen & Jakoby 1978; Hayes *et al.* 2005; Minina *et al.* 2017). De la familia de GST, *GSTT4* no ha sido tan ampliamente estudiado, ya que antes se le categorizaba como un pseudogen, debido a que es común encontrar fusión del gen *GSTT4* con *GSTT1* y que estos se expresen como un solo gen (Lin *et al.* 2015).

Recientemente *GSTT4* ha tomado relevancia al estar asociado positivamente a la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) lo que fue confirmado con modelos animales (Chen *et al.* 2021; Christiansen *et al.* 2021). Pocos estudios han analizado las duplicaciones del gen *GSTT4*; únicamente se encontraron dos estudios con CNVs que involucraron *GSTT4*, uno evaluando su asociación a personalidad impulsiva-desinhibida (Laplana *et al.* 2014). La sobreexpresión de este gen se ha asociado con funciones gliales en Drosophila (Lago-Baldaia *et al.* 2022).

Además, otros miembros de la misma familia, como *GSTT1*, se han asociado fuertemente con riesgo de enfermedad de Alzheimer (Jafarian *et al.* 2017). Se ha encontrado

que *GSTT1* y *GSTT4* presentan una metilación diferencial en personas con problemas del desarrollo del sistema nervioso central (Cobben *et al.* 2018), y ambos genes han presentado variantes genéticas reportadas como moduladoras de enfermedades psiquiátricas (Rahbar *et al.* 2015; Shi & Wang, 2018).

Se sabe que los genes de la familia de GST son un factor clave en la regulación de la expresión del factor nuclear κB (NF-κB) (Hayes *et al.* 2005) (Figura 14). NF-κB es clave en las vías proinflamatorias ligadas a depresión, ya que estimula la liberación de otras citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-6, que junto con IL-1β e IL-18 pueden acceder al cerebro a través de rutas humorales y neurales (Bierhaus *et al.* 2003; Pase *et al.* 2006). Se ha asociado los cambios en expresión de NF-κB a trastornos del estado de ánimo (Koo *et al*. 2010).

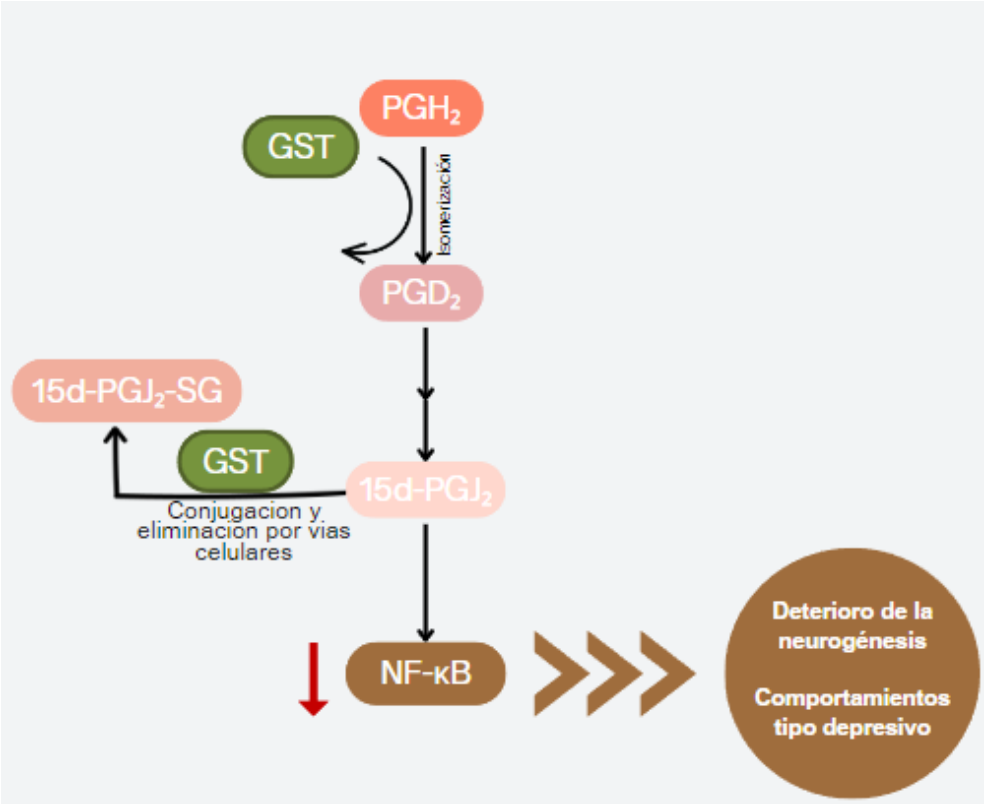

Figura 14. Ilustración del posible mecanismo por el cual GST puede estar afectando la expresión de NF-κB. GST media la isomerización de las prostaglandinas de PGH_2 a PGD_2, luego de varios procesos esta se convierte en 15-$dPGJ_2$. La eliminación de 15-$dPGJ_2$ es mediado por la conjugación del mismo con GST y se excreta por vías celulares. 15-$dPGJ_2$ inhibe la expresión de NF-κB. Imagen adaptada de: Hayes, Flanagan & Jowsey (2005) y Koo *et al.* (2010).

Otra vía con la que se relacionan las GST a trastornos del estado de ánimo es mediante la vía de los receptores de glutamato y la liberación de glutamato (Hayes *et al.* 2005; Sedlak *et al.* 2019). Al darse una liberación alta de glutamato, se bloquea la recaptación de este por parte de los astrocitos, resultando en un exceso de glutamato tanto dentro como fuera de la sinapsis; cuando se da una unión del glutamato a los receptores NMDA extrasinápticos resulta en un aumento de la excitotoxicidad y una disminución de la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Hardingham *et al.* 2002; Tavares *et al.* 2002).

El BDNF es clave en el proceso de neurogénesis, y se ha determinado como relevante en el fenotipo de depresión (Goshen *et al.* 2008; Koo *et al.* 2010). Dado lo anterior, se puede pensar que una desregulación en el gen *GSTT4* podría estar causando una expresión diferencial en NF-κB y su asociación con el fenotipo de trastornos del estado de ánimo previo a la corrección de Bonferroni-Holm. Sin embargo, es necesario validar esta hipótesis con técnicas como ARN-seq para evaluar expresión diferencial en la familia.

Si bien las variantes cnvdel221 (que contiene *CNTNAP3*) y cnvdup175 (que contiene *GSTT4*), no dieron resultados significativos para los fenotipos posterior a la corrección de Bonferroni-Holm, podrían ser buenas candidatas para variantes de riesgo transdiagnóstico, y explicar, en parte, la presencia de psicosis y trastornos del estado de ánimo en la familia. Se recomienda tomarlas en cuenta para futuros estudios en la familia analizada.

Se debe considerar que el programa utilizado para realizar la asociación en familias (FBAT), no toma en cuenta las relaciones consanguíneas, ni relaciones familiares de primos, sino únicamente las relaciones de genotipos parentales (Chen *et al.* 2022), por lo que los resultados presentados en este trabajo se pueden consideran conservadores. Se recomienda realizar una segunda prueba de asociación con otros programas para validar estos resultados.

CONCLUSIONES

Existen dos objetivos principales para este estudio. El primero fue analizar si la presente familia estaba segregando variantes genéticas estructurales asociadas a la presencia de psicosis y/o presencia de trastornos del estado de ánimo. Los resultados muestran que existe al menos una variante de número de copia, cnvdup137, que está segregando para el fenotipo de trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, existen otras variantes que por los elementos genéticos que engloban son buenas candidatas para explicar parte de la arquitectura genética de los fenotipos de estudio en la familia (cnvdel221 que contiene *CNTNAP3* y cnvdup175 que contiene a *GSTT4*). Esto plantea la posibilidad de realizar un nuevo análisis de asociación utilizando programas que estén mejor adaptados para las uniones consanguíneas presentes en la muestra. El segundo objetivo fue determinar qué vías o genes se ven comprometidas o interrumpidas por la ganancia o pérdida de estas variantes de número de copias, si es que estas existen. La variante asociada contiene 2 genes, uno codificante *IGKV1-12*, y uno no codificante *IGKV1-13*; además traslapa con el locus kappa de inmunoglobulina, que contiene los genes para las cadenas ligeras kappa de anticuerpos (o inmunoglobulinas). Estos resultados apoyan la amplia línea de investigación que demuestra la implicación que tiene el sistema inmunitario en el curso de numerosas enfermedades del sistema nervioso central. En este estudio se proporciona la primera evidencia de CNVs asociadas a padecimientos psiquiátricos en población costarricense, además plantea las bases para comenzar la investigación a fondo sobre alteraciones en la función inmunitaria de esta familia que estén aumentando el riesgo de padecimientos psiquiátricos. Se tiene claro que responder a la pregunta de cómo afecta o contribuye el sistema inmunológico a la modificación o causa de una enfermedad psiquiátrica es un gran desafío, sin embargo, hay evidencia fuerte de la estrecha relación entre ambos sistemas. Quizás reforzar la línea de investigación en inmunopsiquiatría ayude a descubrir nuevas variantes para disminuir la heredabilidad faltante de algunos de estos padecimientos. Se debe investigar a profundidad la clara evidencia de correlaciones entre la alteración inmunitaria y la enfermedad psiquiátrica. Como siguientes pasos, se propone realizar perfiles de expresión con ARNseq para determinar expresión diferencial, si es que existe, de inmunoglobulinas en las personas padecientes de psicosis y trastornos afectivos en comparación con aquellos que no los padecen, dentro de la muestra familiar.

REFERENCIAS

Acón, M., Geiß, C., Torres-Calvo, J., Bravo-Estupiñan, D., Oviedo, G., Arias-Arias, J. L., Rojas-Matey, L.A., Edwin, B., Vasquez-Vargas, G., Oses-Vergas, Y., Guevara-Coto, J., Segura-Castillo, A., Siles-Canales, F., Quiros-Barrantes, S., Regnier-Vigouroux, A., Mendes, P. & Mora-Rodríguez, R. (2021). MYC dosage compensation is mediated by miRNA-transcription factor interactions in aneuploid cancer. *IScience*, 24(12).

Aiyaz, M., Lupton, M. K., Proitsi, P., Powell, J. F., & Lovestone, S. (2012). Complement activation as a biomarker for Alzheimer's disease. *Immunobiology*, *217*(2), 204-215.

Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S., Rosenwald, A., Boldrick, J.C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J.I., Yang, L., Marti, G.E., Moore,T., Hudson, J., Lu, L., Lewis, D.B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W.C., *et al.* Staudt, L. M. (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, *403*(6769), 503-511.

American Psychiatric Association. (2014). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington. *American Psychiatric Publishing.*

Bailer, U., Leisch, F., Meszaros, K., Lenzinger, E., Willinger, U., Strobl, R., Heiden, A., Gebhardt, C., Döge, E., Fuchs, K., Sieghart, W., Kasper, S., Hornik, K., Aschauer, H. N. (2002). Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 52(1), 40-52.

Bassett, A. S., Marshall, C. R., Lionel, A. C., Chow, E. W., & Scherer, S. W. (2008). Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11. 2 deletion syndrome. *Human molecular genetics*, 17(24), 4045-4053.

Bennett, F. C., & Molofsky, A. V. (2019). The immune system and psychiatric disease: a basic science perspective. *Clinical & Experimental Immunology*, *197*(3), 294-307.

Bergen, S. E., Ploner, A., Howrigan, D., CNV Analysis Group and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, O'Donovan, M. C.,

Smoller, J. W., Sullivan, P.F., M.D., F.R.A.N.Z.C.P., Sebat, J., Neale, B. & Kendler, K. S. (2018). Joint contributions of rare copy number variants and common snps to risk for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 176(1), 29-35.

Berrettini, W. (2004). Bipolar disorder and schizophrenia. *Neuromolecular Medicine*, 5(1), 109-117.

Bierhaus, A., Wolf, J., Andrassy, M., Rohleder, N., Humpert, P. M., Petrov, D., Ferstl, R., von Eynatten, M., Wendt, T., Rudofsky, G., Joswig, M., Morcos, M., Schawaninger, M., McEwen, B., Kirschbaum, C. & Nawroth, P. P. (2003). A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(4), 1920-1925.

Bhat, M. A., Rios, J. C., Lu, Y., Garcia-Fresco, G. P., Ching, W., Martin, M. S., Li, J., Einheber, S., Chesler, M., Rosenbluth, J., Salzer, J.L. & Bellen, H. J. (2001). Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron*, *30*(2), 369-383.

Bouza Muvilla, L. I. (2022). *Marcadores exomales en epilepsia*. Tesis de Grado en Medicina. Universidad de Salamanca

Calabrò, M., Porcelli, S., Crisafulli, C., Albani, D., Kasper, S., Zohar, J., ... & Serretti, A. (2020). Genetic variants associated with psychotic symptoms across psychiatric disorders. *Neuroscience letters*, *720*, 134754.

Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 539-545.

Carmona-Mora, P., Knepp, B., Jickling, G. C., Zhan, X., Hakoupian, M., Hull, H., Alomar, N., Amini, H., Sharp, F.R., Stamova, B. & Ander, B. P. (2023). Monocyte, neutrophil, and whole blood transcriptome dynamics following ischemic stroke. *BMC medicine*, *21*(1), 1-24.

Chavarria-Siles, I., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., Contreras, S., Medina, R., Ramirez, M., Armas, R., Salazar, R., Leach, R.J., Raventos, H., & Escamilla, M.A.

(2007). TGFB-induced factor (TGIF): a candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Molecular psychiatry*, 12(11), 1033.

Chawner, S. J., Evans, A., IMAGINE-ID consortium, Williams, N., Owen, M.J., Hall, J. & van den Bree M. (2023). Sleep disturbance as a transdiagnostic marker of psychiatric risk in children with neurodevelopmental risk genetic conditions. *Translational Psychiatry, 13(1),* 7.

Chen, W., Coombes, B. J., & Larson, N. B. (2022). Recent advances and challenges of rare variant association analysis in the biobank sequencing era. *Frontiers in Genetics*, *13*, 1014947.

Chen, D., Zhu, L., Lin, X., Zhou, D., & Liu, L. (2021). Dysregulated long noncoding RNAs in the brainstem of the DBA/1 mouse model of SUDEP. *BMC genomics*, *22*, 1-11.

Christiansen, S. N., Jacobsen, S. B., Andersen, J. D., Kampmann, M. L., Trudsø, L. C., Olsen, K. B., Tfelt-Hansen, J., Banner, J. & Morling, N. (2021). Differential Methylation in the GSTT1 Regulatory Region in Sudden Unexplained Death and Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(6), 2790.

Chua, S. E., Cheung, C., Cheung, V., Tsang, J. T., Chen, E. Y., Wong, J. C., Cheung, J.P.Y., Yip, L., Tai, K., Suckling, J. & McAlonan, G. M. (2007). Cerebral grey, white matter and csf in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, *89*(1-3), 12-21.

Cobben, J. M., Krzyzewska, I. M., Venema, A., Mul, A. N., Polstra, A., Postma, A. V., Smigiel, R., Pesz, K., Niklinski, J., Chomczyk, M.A., Henneman, P., & Mannens, M. M. (2018). DNA methylation abundantly associates with fetal alcohol spectrum disorder and its subphenotypes. *Epigenomics*, *11*(7), 767-785.

Contreras, J., Dassori, A., Medina, R., Raventos, H., Ontiveros, A., Nicolini, H., Munoz, R. & Escamilla, M. (2009). Diagnosis of schizophrenia in latino populations: a comparison of direct interview and consensus based multi-source methods. *The Journal of nervous and mental disease,* 197(7), 530-535.

Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World psychiatry*, 14(2), 119-136.

Craddock, N., O'donovan, M. C., & Owen, M. J. (2007). Phenotypic and genetic complexity of psychosis: invited commentary on… Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry*, 190(3), 200-203.

Craddock, N., O'donovan, M. C., & Owen, M. J. (2006). Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia bulletin*, 32(1), 9-16.

Craddock, N., O'donovan, M. C., & Owen, M. J. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of medical genetics*, 42(3), 193-204.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature genetics, 45(9),* 984-994.

Davies, G., Marioni, R. E., Liewald, D. C., Hill, W. D., Hagenaars, S. P., Harris, S. E., ... & Deary, I. J. (2016). Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N= 112 151). *Molecular psychiatry, 21(6),* 758-767.

Davies, K., Stiehm, E. R., Woo, P. A. T. R. I. C. I. A., & Murray, K. J. (2001). Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *The Journal of rheumatology*, *28*(10), 2326-2334.

Dean, K., Stevens, H., Mortensen, P. B., Murray, R. M., Walsh, E., & Pedersen, C. B. (2010). Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of general psychiatry, 67(8),* 822-829.

Escamilla, M. A. (2001). Diagnosis and treatment of mood disorders that co-occur with schizophrenia. *Psychiatric Services, 52(7),* 911-919.

Escamilla, M., Lee, B. D., Ontiveros, A., Raventos, H., Nicolini, H., Mendoza, R., Jerez, A., Munoz, R., Medina, R., Figueroa, A., Walss-Bass C., Armas, R., Contreras, S., Ramirez M.E., & Dassori, A. (2008). The epsin 4 gene is associated with psychotic

disorders in families of Latin American origin. *Schizophrenia research, 106(2-3),* 253-257.

Escamilla, M. A., Ontiveros, A., Nicolini, H., Raventos, H., Mendoza, R., Medina, R., Munoz R., Levinson, D., Peralta, J.M., Dassori, A. & Almasy, L. (2007). A genome-wide scan for schizophrenia and psychosis susceptibility loci in families of Mexican and Central American ancestry. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 144(2),* 193-199.

Feuer, K. L., Peng, X., Yovo, C., & Avramopoulos, D. (2022). DPYSL2/CRMP2 isoform B knockout in human iPSC-derived glutamatergic neurons confirms its role in mTOR signaling and neurodevelopmental disorders. *bioRxiv*, 2022-11.

Firth, H. V., Richards, S. M., Bevan, A. P., Clayton, S., Corpas, M., Rajan, D., van Vooren, S., Moreau, Y., Pettett, R.M. & Carter, N. P. (2009). DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensembl resources. *The American Journal of Human Genetics*, *84*(4), 524-533.

Franz, M., Rodriguez, H., Lopes, C., Zuberi, K., Montojo, J., Bader, G. D., & Morris, Q. (2018). GeneMANIA update 2018. *Nucleic acids research*, *46*(W1), W60-W64.

Freedman, R., Lewis, D. A., Michels, R., Pine, D. S., Schultz, S. K., Tamminga, C. A., Gabbard, G.O., Gau, S.S.F., Javitt, D.C., Oquendo M.A., Shrout P.E., Vieta, E. & Yager, J. (2013). The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *American Journal of Psychiatry, 170(1),* 1-5

Gažiová, M., Sládeček, T., Pös, O., Števko, M., Krampl, W., Pös, Z., Hekel, R., Hlavačka, M., Kucharík, M., Radvánszky, J., Budiš J. & Szemes, T. (2022). Automated prediction of the clinical impact of structural copy number variations. *Scientific Reports*, *12*(1), 555.

Gennery, A. R. (2012). Immunological aspects of 22q11. 2 deletion syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *69*, 17-27.

Gennery, A. R., Barge, D., O'sullivan, J. J., Flood, T. J., Abinun, M., & Cant, A. J. (2002). Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11. 2 deletion syndrome. *Archives of disease in childhood*, *86*(6), 422-425.

Girirajan, S., Brkanac, Z., Coe, B. P., Baker, C., Vives, L., Vu, T. H., Shafer, N., Bernier, R., Ferreno, G.B., Silengo, M., Warren, S.T., Moreno, C.S., Fichara, M., Romano, C., Raskind, W.H. & Eichler, E. E. (2011). Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS genetics, 7(11),* e1002334.

Girirajan, S., & Eichler, E. E. (2011). De novo CNVs in bipolar disorder: recurrent themes or new directions?. *Neuron, 72(6),* 885-887.

Glahn, D. C., Nimgaonkar, V. L., Raventós, H., Contreras, J., McIntosh, A. M., Thomson, P. A., Jablensky, A., McCarthy, N.S., Charlesworth, J.C., Blackburn, N.B., Peralta, J. M., Knowles, E.E.M., Mathias, S.R., Ament, S.A., McMahon, F.J., Gur, R.C., Bucan, M., Curran, J.E., Almasy, L., Gur, R.E. & Blangero, J. (2018). Rediscovering the value of families for psychiatric genetics research. *Molecular psychiatry,* 24, 523–535.

Glessner, J. T., Reilly, M. P., Kim, C. E., Takahashi, N., Albano, A., Hou, C., Bradfield, J.P., Zhang, H., Sleiman, P.M.A., Flory, J.H., Imielinski, M., Frackelton, E.C., Chiavacci, R., Thomas, K.A., Garris, M., Otirno, F.G., Davidson, M., Weiser, M., Reichenberg, A. *et al.* & Hakonarson, H. (2010). Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(23), 10584-10589.

Goshen, I., Kreisel, T., Ben-Menachem-Zidon, O., Licht, T., Weidenfeld, J., Ben-Hur, T., & Yirmiya, R. (2008). Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Molecular psychiatry*, *13*(7), 717-728.

Grotzinger, A. D. (2021). Shared genetic architecture across psychiatric disorders. Psychological medicine, 51(13), 2210-2216.

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, *45*, 51-88.

Hardingham, G. E., Fukunaga, Y., & Bading, H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature neuroscience*, *5*(5), 405-414.

Hewitt, S. L., Farmer, D., Marszalek, K., Cadera, E., Liang, H. E., Xu, Y., Schlissel, M.S. & Skok, J. A. (2008). Association between the Igk and Igh immunoglobulin loci mediated by the 3′ Igk enhancer induces' decontraction'of the Igh locus in pre–B cells. *Nature immunology*, *9*(4), 396-404.

Hirata, H., Takahashi, A., Shimoda, Y., & Koide, T. (2016). Caspr3-deficient mice exhibit low motor learning during the early phase of the accelerated rotarod task. *PloS one*, *11*(1), e0147887.

Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, 65-70.

Huang, M., Qiao, Y., Shen, J., Cai, C., XU, X., Chen, S., & Ran, Z. (2017). CNTNAP3 Copy Number Variation and its Significance in Crohn's Disease. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 325-330.

Iafrate, A. J., Feuk, L., Rivera, M. N., Listewnik, M. L., Donahoe, P. K., Qi, Y., Scherer, S.W., & Lee, C. (2004). Detection of large-scale variation in the human genome. *Nature genetics*, *36*(9), 949-951.

Ikeda, M., Aleksic, B., Kirov, G., Kinoshita, Y., Yamanouchi, Y., Kitajima, T., Kawashima, K., Okochi, T., Kishi, T., Zaharieva, I., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Ozaki, N. & Iwata, N. (2010). Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biological psychiatry*, *67*(3), 283-286.

Itsara, A., Cooper, G. M., Baker, C., Girirajan, S., Li, J., Absher, D., Krauss, R.M., Myers, R.M., Ridker, P.M., Chasman, D.I., Mefford, H., Ying, P., Nickerson, D.A. & Eichler, E. E. (2009). Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *The American Journal of Human Genetics*, *84*(2), 148-161.

Jafarian, Z., Saliminejad, K., Kamali, K., Ohadi, M., Kowsari, A., Nasehi, L., & Khorram Khorshid, H. R. (2018). Association of glutathione S-transferases M1, P1 and T1 variations and risk of late-onset Alzheimer's disease. *Neurological research*, *40*(1), 41-44.

Jang, S., Jang, W. Y., Choi, M., Lee, J., Kwon, W., Yi, J., Park, S.J., Yoon, D., Lee, S., Kim, M.O. & Ryoo, Z. Y. (2019). Serum amyloid A1 is involved in amyloid plaque aggregation and memory decline in amyloid beta abundant condition. *Transgenic research*, *28*, 499-508.

Jawad, A. F., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E., & Sullivan, K. E. (2001). Immunologic features of chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *The Journal of pediatrics*, *139*(5), 715-723.

Jensen, M., Kooy, R. F., Simon, T. J., Reyniers, E., Girirajan, S., & Tassone, F. (2018). A higher rare CNV burden in the genetic background potentially contributes to intellectual disability phenotypes in 22q11. 2 deletion syndrome. *European journal of medical genetics*, *61*(4), 209-212.

Jiang, J., Mathijs, K., Timmermans, L., Claessen, S. M., Hecka, A., Weusten, J., Peters, R., van Delft, J.H., Kleinjans, J.C.S., Jennen, D.G.J. & de Kok, T. M. (2017). Omics-based identification of the combined effects of idiosyncratic drugs and inflammatory cytokines on the development of drug-induced liver injury. *Toxicology and applied pharmacology*, *332*, 100-108.

Keen, J. H., & Jakoby, W. B. (1978). Glutathione transferases. Catalysis of nucleophilic reactions of glutathione. *Journal of Biological Chemistry*, *253*(16), 5654-5657.

Koo, J. W., Russo, S. J., Ferguson, D., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2010). Nuclear factor-κB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(6), 2669-2674.

Knight, H. M., Pickard, B. S., Maclean, A., Malloy, M. P., Soares, D. C., McRae, A. F., Condie, A., White, A., Hawkins, W., McGhee, K., van Beck, M., MacIntyre, D.J., Starr, J.M., Deary, I.J., Vissscher, P.M., Porteous, D.J., Cannon, R.E., St Clair, D.,

Muir, W.J. & Blackwood, D.H.R. (2009). A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *The American Journal of Human Genetics*, 85(6), 833-846.

Krumbholz, M., Derfuss, T., Hohlfeld, R., & Meinl, E. (2012). B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neurology*, *8*(11), 613-623.

Krumm, N., O'Roak, B. J., Karakoc, E., Mohajeri, K., Nelson, B., Vives, L., ... & Eichler, E. E. (2013). Transmission disequilibrium of small CNVs in simplex autism. *The American Journal of Human Genetics*, 93(4), 595-606.

Kushima, I., Aleksic, B., Nakatochi, M., Shimamura, T., Okada, T., Uno, Y., ... & Arioka, Y. (2018). Comparative analyses of copy-number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell reports*, 24(11), 2838-2856.

Künzle, S. (2007). *Monocloning oligoclonality-dissecting the humoral immune response in central nervous system inflammations*. Tesis Doctoral. University of Zurich.

Laplana, M., Royo, J. L., García, L. F., Aluja, A., Gomez-Skarmeta, J. L., & Fibla, J. (2014). SIRPB1 copy-number polymorphism as candidate quantitative trait locus for impulsive-disinhibited personality. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(7), 653-662.

Lago-Baldaia, I., Cooper, M., Seroka, A., Trivedi, C., Powell, G. T., Wilson, S., ... & Fernandes, V. M. (2022). A Drosophila glial cell atlas reveals that transcriptionally defined cell types can be morphologically diverse. *Neuroscience*, *10*(2022.08), 01-502305.

Laird, N. M., Horvath, S., & Xu, X. (2000). Implementing a unified approach to family-based tests of association. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*, *19*(S1), S36-S42.

Lefranc, M. P. (2001). Nomenclature of the human immunoglobulin kappa (IGK) genes. *Experimental and clinical immunogenetics*, *18*(3), 161-174.

Lee, P. H., Feng, Y. C. A., & Smoller, J. W. (2021). Pleiotropy and cross-disorder genetics among psychiatric disorders. *Biological psychiatry*, *89*(1), 20-31.

Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., ... & Absher, D. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature genetics*, *45*(9), 984-995

Lee, B. D., Walss-Bass, C., Thompson, P. M., Dassori, A., Montero, P. A., Medina, R., ... & Salazar, R. (2007). Malic enzyme 2 and susceptibility to psychosis and mania. *Psychiatry research*, *150*(1), 1-11.

Levinson, D. F., Shi, J., Wang, K., Oh, S., Riley, B., Pulver, A. E., ... & Owen, M. J. (2012). Genome-wide association study of multiplex schizophrenia pedigrees. *American Journal of Psychiatry*, *169*(9), 963-973.

Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y. H., Leotta, A., Kendall, J., ... & Buja, A. (2011). Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*, *70*(5), 886-897.

Li, H. and Durbin R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, *25*, 1754-1760.

Li, Z., Chen, J., Yu, H., He, L., Xu, Y., Zhang, D., . . . Li, W. (2017). Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nature genetics*, *49*(11), 1576–1583

Lin, Y. L., Pavlidis, P., Karakoc, E., Ajay, J., & Gokcumen, O. (2015). The evolution and functional impact of human deletion variants shared with archaic hominin genomes. *Molecular biology and evolution*, *32*(4), 1008-1019.

Lokhande, S. (2017). Understanding Huntington's disease using Machine Learning Approaches. Tesis Doctoral. Claremont Colleges.

Lum, K. K., Song, B., Federspiel, J. D., Diner, B. A., Howard, T., & Cristea, I. M. (2018). Interactome and proteome dynamics uncover immune modulatory associations of the pathogen sensing factor cGAS. *Cell systems*, *7*(6), 627-642.

Mastrorosa, F. K. (2021). *The Role of Copy Number Variants in Severe Idiopathic Male Infertility*. Tesis Doctoral. Newcastle University.

McClellan, J. M., Susser, E., & King, M. C. (2007). Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry, 190*(3), 194-199.

Mei, L., & Xiong, W. C. (2008). Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience, 9*(6), 437-452.

Minina, V. I., Soboleva, O. A., Glushkov, A. N., Voronina, E. N., Sokolova, E. A., Bakanova, M. L., ... & Asanov, M. A. (2017). Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and chromosomal aberrations in lung cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 143*, 2235-2243.

Milaneschi, Y., Lamers, F., Peyrot, W. J., Abdellaoui, A., Willemsen, G., Hottenga, J. J., Jansen, R., Mbarek, H., Dehghan, A., Lu, C., CHARGE inflammation working group, Boomsma, D. I. & Penninx, B. W. J. H. (2016). Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Molecular psychiatry, 21*(4), 516–522.

Mustafin, R. N., Kazantseva, A. V., Enikeeva, R. F., Malykh, S. B., & Khusnutdinova, E. K. (2020). Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding, 24*(1), 87.

Newcomer, J. W. (2006). Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry, 67* (9), 25-30.

O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2016). The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nature medicine, 22*(11), 1214-1219.

Okita, M., Yoshino, Y., Iga, J. I., & Ueno, S. I. (2017). Elevated mRNA expression of CASPR3 in patients with schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry, 71*(4), 312-314.

Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry, 163*(9), 1630-1633.

Perry, G. H., Tchinda, J., McGrath, S. D., Zhang, J., Picker, S. R., Cáceres, A. M., ... & Lee, C. (2006). Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(21), 8006-8011.

Pineda-Cirera, L., Cabana-Dominguez, J., Lee, P. H., Fernandez-Castillo, N., & Cormand, B. (2022). Identification of genetic variants influencing methylation in brain with pleiotropic effects on psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 113,* 110454.

Pinto, D., Pagnamenta, A. T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., ... & Yaspan, B. L. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, *466*(7304), 368-372.

Poliak, S., Gollan, L., Martinez, R., Custer, A., Einheber, S., Salzer, J. L., ... & Peles, E. (1999). Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K+ channels. *Neuron*, *24*(4), 1037-1047.

Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752.

Quinlan, A. R., & Hall, I. M. (2010). BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics, 26*(6), 841-842.

Rabinowitz, D., & Laird, N. (2000). A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and arbitrary missing marker information. *Human heredity*, *50*(4), 211-223.

Rahbar, Mohammad H., et al. "Interaction between GSTT1 and GSTP1 allele variants as a risk modulating-factor for autism spectrum disorders." *Research in autism spectrum disorders* 12 (2015): 1-9.

Raje, N. (2018). *Transcriptome analysis of T cells in chromosome 22q11. 2 deletion síndrome*. Tesis Doctoral. University of Kansas.

Rios, J. C., Melendez-Vasquez, C. V., Einheber, S., Lustig, M., Grumet, M., Hemperly, J., ... & Salzer, J. L. (2000). Contactin-associated protein (Caspr) and contactin form a complex that is targeted to the paranodal junctions during myelination. *Journal of Neuroscience*, *20*(22), 8354-8364.

Ryskalin, L., Limanaqi, F., Frati, A., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2018). mTOR-related brain dysfunctions in neuropsychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*, *19*(8), 2226.

Sáenz, A. E., & Barrantes, R. (2009). Human population structure of the Costa Rican Central Provinces. An evaluation through isonymic methods. *Revista de Biología Tropical*, 57, 371-379.

Schurov, I. L., Handford, E. J., Brandon, N. J., & Whiting, P. J. (2004). Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Molecular psychiatry*, *9*(12), 1100-1110.

Sedlak, T. W., Paul, B. D., Parker, G. M., Hester, L. D., Snowman, A. M., Taniguchi, Y., ... & Sawa, A. (2019). The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(7), 2701-2706.

Shi, H., & Wang, Z. (2018). Atypical microdeletion in 22q11 deletion syndrome reveals new candidate causative genes: a case report and literature review. *Medicine*, *97*(8).

Sharo, A. G., Hu, Z., Sunyaev, S. R., & Brenner, S. E. (2022). StrVCTVRE: A supervised learning method to predict the pathogenicity of human genome structural variants. *The American Journal of Human Genetics*, *109*(2), 195-209.

Sharp, H. E. C., Critchley, H. D., & Eccles, J. A. (2021). Connecting brain and body: Transdiagnostic relevance of connective tissue variants to neuropsychiatric symptom expression. World Journal of Psychiatry, 11(10), 805.

Spiegel, I., Salomon, D., Erne, B., Schaeren-Wiemers, N., & Peles, E. (2002). Caspr3 and caspr4, two novel members of the caspr family are expressed in the nervous system and interact with PDZ domains. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *20*(2), 283-297.

Spielman, R. S., McGinnis, R. E., & Ewens, W. J. (1993). Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *American journal of human genetics*, *52*(3), 506.

Stahl, E., & Bipolar Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genome-Wide Association Study identifies twenty new loci associated with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S816.

St Clair, D. (2008). Copy number variation and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(1), 9-12.

Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., ... & Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, *505*(7483), 361-366.

Suvakov, M., Panda, A., Diesh, C., Holmes, I., & Abyzov, A. (2021). CNVpytor: a tool for copy number variation detection and analysis from read depth and allele imbalance in whole-genome sequencing. *Gigascience*, *10*(11), giab074.

Sullivan, K. E., Jawad, A. F., Randall, P., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., McDonald-McGinn, D. M., & Zackai, E. H. (1998). Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11. 2 deletion syndromes (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clinical immunology and immunopathology*, *86*(2), 141-146.

Smith, C. A., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., & Sullivan, K. E. (1998). Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, *5*(3), 415-417.

Takumi, T., & Tamada, K. (2018). CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurobiology*, 48, 183-192.

Tange, O. (2023). GNU Parallel 20230322 ('Arrest Warrant'). GNU Parallel is a general parallelizer to run multiple serial command line programs in parallel without changing them. *Zenodo*, doi: 10.5281/zenodo.7761866.

Tavares, R. G., Tasca, C. I., Santos, C. E., Alves, L. B., Porciúncula, L. O., Emanuelli, T., & Souza, D. O. (2002). Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochemistry international*, *40*(7), 621-627.

Tong, D. L., Chen, R. G., Lu, Y. L., Li, W. K., Zhang, Y. F., Lin, J. K., ... & Qiu, Z. (2019). The critical role of ASD-related gene CNTNAP3 in regulating synaptic development and social behavior in mice. *Neurobiology of Disease*, *130*, 104486.

Trost, B., Walker, S., Wang, Z., Thiruvahindrapuram, B., MacDonald, J. R., Sung, W. W., ... & Reuter, M. S. (2018). A comprehensive workflow for read depth-based identification of copy-number variation from whole-genome sequence data. *The American Journal of Human Genetics*, 102(1), 142-155.

Uhl, G. R., & Grow, R. W. (2004). The burden of complex genetics in brain disorders. *Archives of general psychiatry*, 61(3), 223-229.

Von Hundelshausen, P., Agten, S. M., Eckardt, V., Blanchet, X., Schmitt, M. M., Ippel, H., ... & Weber, C. (2017). Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation. *Science translational medicine*, *9*(384), eaah6650.

Wanleenuwat, P., & Iwanowski, P. (2019). Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *36*, 101416.

Wang, Q., Jiang, D., Ye, Q., Zhou, W., Ma, J., Wang, C., ... & Qiu, X. (2022). A widely expressed free immunoglobulin κ chain with a unique Vκ4-1/Jκ3 pattern promotes colon cancer invasion and metastasis by activating the integrin β1/FAK pathway. *Cancer Letters*, *540*, 215720.

Wagner, G., De la Cruz, F., Schachtzabel, C., Güllmar, D., Schultz, C. C., Schlösser, R. G., ... & Koch, K. (2015). Structural and functional dysconnectivity of the fronto-thalamic system in schizophrenia: a DCM-DTI study. *Cortex*, *66*, 35-45.

Walss-Bass, C., Escamilla, M. A., Raventos, H., Montero, A. P., Armas, R., Dassori, A., . . . Almasy, L. (2005). Evidence of genetic overlap of schizophrenia and bipolar disorder: linkage disequilibrium analysis of chromosome 18 in the Costa Rican population. *American Journal of Medical Genetics*, 139(1), 54-60.

Walss-Bass, C., Raventos, H., Montero, A. P., Armas, R., Dassori, A., Contreras, S., Liu, W., Medina, R., Levinson, D. F., Pereira, M., Leach, R. J., Almasy, L. & Escamilla, M. A. (2006). Association analyses of the neuregulin 1 gene with schizophrenia and manic psychosis in a Hispanic population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(4), 314-321.

Watanabe, K., Stringer, S., Frei, O., Umićević Mirkov, M., de Leeuw, C., Polderman, T. J., ... & Posthuma, D. (2019). A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nature genetics*, *51*(9), 1339-1348.

Whisenant, T. C., Peralta, E. R., Aarreberg, L. D., Gao, N. J., Head, S. R., Ordoukhanian, P., ... & Salomon, D. R. (2015). The activation-induced assembly of an RNA/protein interactome centered on the splicing factor U2AF2 regulates gene expression in human CD4 T cells. *PLoS One*, *10*(12), e0144409.

World Health Organization. (2004). *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization.

Xia, L., Xia, K., Weinberger, D. R., & Zhang, F. (2019). Common genetic variants shared among five major psychiatric disorders: a large-scale genome-wide combined analysis. *Glob Clin Transl Res*, *1*(1), 21-30.

Xiang, Z., Snouwaert, J. N., Kovarova, M., Nguyen, M., Repenning, P. W., Latour, A. M., ... & Koller, B. H. (2014). Mice lacking three loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug Metabolism and Disposition*, *42*(6), 1074-1083.

Yin, R., Yang, L., Hao, Y., Yang, Z., Lu, T., Jin, W., ... & Fan, P. (2022). Proteomic landscape subtype and clinical prognosis of patients with the cognitive impairment by Japanese encephalitis infection. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(1), 1-15.

Yun, H. M., Park, K. R., Kim, E. C., Kim, S., & Hong, J. T. (2015). Serotonin 6 receptor controls Alzheimer's disease and depression. *Oncotarget, 6(29)*, 26716.

Zhao, M., Wang, Q., Wang, Q., Jia, P., & Zhao, Z. (2013). Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC bioinformatics*, 14(11), S1.

Zou, Y., Zhang, W. F., Liu, H. Y., Li, X., Zhang, X., Ma, X. F., ... & Xu, D. E. (2017). Structure and function of the contactin-associated protein family in myelinated axons and their relationship with nerve diseases. *Neural regeneration research*, *12*(9), 1551.

APENDICES

Cuadro Material Suplementario 1. Información total de las 506 CNVs evaluadas para la familia. Incluye: posición de las variantes, tipo de variante, longitud, score y categoría de ISV (Interpretación de Variantes Estructurales) (Gažiová *et al.* 2022), score y categoría de StrVCTVRE (Sharo *et al*. 2022), porcentaje del total de los genomas evaluados que presentaban la variante, y el porcentaje de cada fenotipo que presentaba la variante. Además, se adjunta la información del valor de p para las CNVs que así lo presenten, y el valor p corregido, para ambos fenotipos evaluados. PS: Psicosis. TE Ánimo: Trastornos del estado de ánimo.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel104	chr16:32840501-32851500	DEL	10999	0.091	Bening	0.004423495	Benign	2.73%	5.08%	0.00%				
cnvdel130	chr2:90151501-90168000	DEL	16499	0.13	Bening	0.002927194	Benign	6.36%	5.08%	10.42%			0.641938	1
cnvdel86	chr14:106752001-106777000	DEL	24999	0.147	Bening	0.003141459	Benign	55.45%	54.24%	47.92%	0.754719	1	0.814168	1
cnvdel89	chr15:21462001-21655500	DEL	193499	0.14	Bening	0.004666934	Benign	39.09%	37.29%	33.33%	0.274079	1	0.288388	1
cnvdup1	chr1:13268501-13295000	DUP	26499	0.088	Bening	0.000529531	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup108	chr17:18494501-18516500	DUP	21999	0.11	Bening	0.008430183	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup113	chr17:21623001-21696000	DUP	72999	0.098	Bening	0.000644127	Benign	86.36%	86.44%	85.42%	0.183425	1	0.548666	1
cnvdup129	chr19:53014001-53024500	DUP	10499	0.08	Bening	0.00039184	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup134	chr2:79498501-79512000	DUP	13499	0.145	Bening	0.005574195	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup137	**chr2:89032501-89049000**	**DUP**	**16499**	**0.144**	**Bening**	**0.000776562**	**Benign**	**40.91%**	**37.29%**	**39.58%**	**0.000091**	**0.01456**	**0.000358**	**0.05728**
cnvdup138	chr2:89867001-89900000	DUP	32999	0.088	Bening	0.000344314	Benign	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdup144	chr2:95564501-95600000	DUP	35499	0.112	Bening	0.000555744	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			0.471063	1
cnvdup150	chr2:130429001-130462500	DUP	33499	0.113	Bening	0.000568862	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup151	chr2:130580501-130627500	DUP	46999	0.126	Bening	0.03572192	Benign	16.36%	10.17%	20.83%	0.083265	1	0.388663	1
cnvdup175	chr22:23992001-24009000	DUP	16999	0.126	Bening	0.00035843	Benign	30.91%	25.42%	29.17%	0.041686	1	0.33589	1
cnvdup191	chr4:15366001-15388500	DUP	22499	0.076	Bening	0.000603468	Benign	10.00%	15.25%	2.08%	0.738883	1		
cnvdup230	chr7:142341001-142352500	DUP	11499	0.085	Bening	0.000619022	Benign	2.73%	3.39%	2.08%				
cnvdup233	chr8:7442001-7466000	DUP	23999	0.119	Bening	0.000485729	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdup24	chr1:144394001-144595500	DUP	201499	0.123	Bening	0.012035038	Benign	7.27%	8.47%	4.17%				
cnvdup259	chr9:42105001-42191000	DUP	85999	0.111	Bening	0.012540633	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdup33	chr1:248339501-248372500	DUP	32999	0.081	Bening	0.000683336	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup41	chr10:47986501-48016000	DUP	29499	0.132	Bening	0.000799559	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup70	chr14:105595001-105610000	DUP	14999	0.097	Bening	0.001859468	Benign	2.73%	0.00%	2.08%				
cnvdup79	chr15:21509501-21650500	DUP	140999	0.134	Bening	0.000746371	Benign	35.45%	37.29%	35.42%	0.864079	1	0.932112	1
cnvdup80	chr15:30333501-30361000	DUP	27499	0.071	Bening	0.004597	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup93	chr16:28357501-28378000	DUP	20499	0.146	Bening	0.000372425	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel1	chr1:13165001-13173500	DEL	8499	0.18	Likely Benig	0.004532447	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel129	chr2:89058001-89107500	DEL	49499	0.152	Likely Benig	0.00022629	Benign	2.73%	0.00%	2.08%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel147	chr21:13585001-13626500	DEL	41499	0.191	Likely Benig	0.002430528	Benign	11.82%	11.86%	12.50%	0.202301	1	0.179605	1
cnvdel208	chr8:7470501-7480500	DEL	9999	0.153	Likely Benig	0.001425376	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel230	chr9:41966501-42233500	DEL	266999	0.174	Likely Benig	0.011039779	Benign	33.64%	32.20%	27.08%	0.060497	1	0.364199	1
cnvdel55	chr10:87233001-87244500	DEL	11499	0.197	Likely Benig	0.003057078	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel63	chr11:90027001-90040000	DEL	12999	0.181	Likely Benig	0.002458434	Benign	1.82%	0.00%	0.00%				
cnvdel80	chr14:105583001-105595000	DEL	11999	0.183	Likely Benig	0.00062407	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel83	chr14:106049001-106129000	DEL	79999	0.165	Likely Benig	0.003330857	Benign	87.27%	89.83%	89.58%	0.304445	1	0.934785	1
cnvdel85	chr14:106714001-106750500	DEL	36499	0.154	Likely Benig	0.006908705	Benign	12.73%	15.25%	18.75%	0.385493	1	0.774047	1
cnvdel99	chr15:50115001-50125500	DEL	10499	0.199	Likely Benig	0.003418575	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup154	chr2:240683001-240693500	DUP	10499	0.169	Likely Benig	0.000847139	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup155	chr20:3041001-3055000	DUP	13999	0.162	Likely Benig	0.001104054	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup169	chr22:15681001-15696500	DUP	15499	0.156	Likely Benig	0.000864998	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdup195	chr4:17673501-17820000	DUP	146499	0.179	Likely Benig	0.00189908	Benign	3.64%	3.39%	6.25%			0.083265	1
cnvdup206	chr5:176032001-176077500	DUP	45499	0.169	Likely Benig	0.000938228	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup232	chr8:7398501-7416000	DUP	17499	0.152	Likely Benig	0.000485729	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup25	chr1:144885001-145264000	DUP	378999	0.163	Likely Benig	0.001870786	Benign	7.27%	8.47%	4.17%				
cnvdup3	chr1:16596501-16616000	DUP	19499	0.193	Likely Benig	0.005825398	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup39	chr10:46927001-46953500	DUP	26499	0.178	Likely Benig	0.002197091	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup78	chr15:21421001-21502000	DUP	80999	0.159	Likely Benig	0.000457781	Benign	7.27%	6.78%	8.33%			1	1
cnvdel117	chr17:46668001-46689500	DEL	21499	0.719	Likely Pathogenic	0.001059896	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel123	chr2:43413001-43504000	DEL	90999	0.678	Likely Pathogenic	0.020928944	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel220	chr9:35254001-35269000	DEL	14999	0.669	Likely Pathogenic	0.003616512	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup214	chr7:17294501-17378000	DUP	83499	0.692	Likely Pathogenic	0.00789334	Benign	1.82%	3.39%	0.00%				
cnvdup240	chr9:126501-153000	DUP	26499	0.689	Likely Pathogenic	0.000640155	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup45	chr11:134335501-134345000	DUP	9499	0.655	Likely Pathogenic	0.002473767	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup84	chr16:2551501-2561000	DUP	9499	0.694	Likely Pathogenic	0.002696265	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup95	chr16:31104001-31190000	DUP	85999	0.64	Likely Pathogenic	0.004646173	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel101	chr16:19934001-19940500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.000571561	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel102	chr16:32208001-32216500	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.006473333	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel103	chr16:32442501-32454000	DEL	11499	not_exonic	not_exonic	0.000478463	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel105	chr16:32925501-32945000	DEL	19499	not_exonic	not_exonic	0.00115939	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel106	chr16:33056501-33071500	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.001116768	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdel107	chr16:33897001-33909000	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.001208339	Benign	1.82%	0.00%	4.17%				
cnvdel108	chr16:34824001-34861000	DEL	36999	not_exonic	not_exonic	0.000366114	Benign	8.18%	6.78%	12.50%			0.113846	1
cnvdel111	chr17:15566001-15574500	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.00763657	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel112	chr17:18444501-18459000	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.00209594	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdel113	chr17:18495001-18533500	DEL	38499	not_exonic	not_exonic	0.002015067	Benign	2.73%	5.08%	4.17%				
cnvdel114	chr17:36446001-36452000	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.000621765	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel115	chr17:36453001-36459500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.002481933	Benign	2.73%	5.08%	2.08%				
cnvdel116	chr17:45521501-45531500	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.004423495	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel118	chr18:8226001-8237000	DEL	10999	not_exonic	not_exonic	0.001381728	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			0.256839	1
cnvdel119	chr18:46318001-46328000	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.001274354	Benign	3.64%	5.08%	4.17%				
cnvdel12	chr1:121685501-121695000	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	2.73%	3.39%	4.17%				
cnvdel121	chr19:58219001-58226000	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.000796976	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel122	chr2:34470501-34479000	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.001275436	Benign	28.18%	32.20%	29.17%	0.175237	1	0.590014	1
cnvdel124	chr2:52548501-52558000	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.00102585	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel125	chr2:56295501-56328000	DEL	32499	not_exonic	not_exonic	0.001255146	Benign	2.73%	1.69%	0.00%				
cnvdel126	chr2:87215001-87225500	DEL	10499	not_exonic	not_exonic	0.002169393	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel127	chr2:87623001-87663000	DEL	39999	not_exonic	not_exonic	0.004652788	Benign	4.55%	6.78%	2.08%				
cnvdel128	chr2:89049001-89057000	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.000478463	Benign	3.64%	1.69%	2.08%				
cnvdel13	chr1:121725001-121743000	DEL	17999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel131	chr2:93139501-93154500	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	4.55%	3.39%	6.25%			0.317311	1
cnvdel132	chr2:93320001-93327000	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel133	chr2:93367001-93382000	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel134	chr2:93461001-93471000	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	12.73%	15.25%	6.25%	0.109594	1	0.157299	1
cnvdel135	chr2:93701001-93723500	DEL	22499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel136	chr2:93852001-93867500	DEL	15499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel137	chr2:93872501-93884000	DEL	11499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel139	chr2:110249001-110275000	DEL	25999	not_exonic	not_exonic	0.002217002	Benign	3.64%	1.69%	6.25%			0.317311	1
cnvdel14	chr1:122139001-122145500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel140	chr2:128914001-128922500	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	2.73%	5.08%	0.00%				
cnvdel141	chr2:213816501-213833500	DEL	16999	not_exonic	not_exonic	0.001437152	Benign	2.73%	5.08%	0.00%				
cnvdel143	chr20:29125501-29160500	DEL	34999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	9.09%	15.25%	10.42%	0.375579	1	0.027642	1
cnvdel144	chr20:29917501-29935000	DEL	17499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	3.39%	0.00%				
cnvdel145	chr20:30207501-30215500	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.006473333	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel146	chr20:48879001-48885500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.001175159	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel149	chr21:44191501-44197000	DEL	5499	not_exonic	not_exonic	0.000828088	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel15	chr1:122150001-122230500	DEL	80499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	10.91%	11.86%	14.58%	0.765815	1	0.96342	1
cnvdel150	chr22:10634001-10684000	DEL	49999	not_exonic	not_exonic	0.001360368	Benign	15.45%	13.56%	18.75%	0.015275	1	0.814765	1
cnvdel151	chr22:15950001-15999500	DEL	49499	not_exonic	not_exonic	0.000394335	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdel152	chr22:18877501-18890500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.000378075	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel153	chr22:21345501-21363000	DEL	17499	not_exonic	not_exonic	0.007582959	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel154	chr22:21475501-21493500	DEL	17999	not_exonic	not_exonic	0.002180398	Benign	4.55%	3.39%	0.00%				
cnvdel156	chr22:44996501-45002500	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.001320063	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel157	chr3:75519501-75525500	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.000929783	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel158	chr3:90924001-90938000	DEL	13999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel159	chr3:91103501-91123500	DEL	19999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	4.55%	6.78%	4.17%				
cnvdel16	chr1:124789001-124793000	DEL	3999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdel160	chr3:91395501-91519000	DEL	123499	not_exonic	not_exonic	0.000457949	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel161	chr3:96301001-96308000	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel162	chr3:103468001-103474500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel163	chr3:103723501-104132000	DEL	408499	not_exonic	not_exonic	0.002926203	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel164	chr3:158766001-158774000	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.002258998	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel165	chr3:158774501-158792000	DEL	17499	not_exonic	not_exonic	0.001514798	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel166	chr3:165323001-165343000	DEL	19999	not_exonic	not_exonic	0.000462548	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel167	chr4:4120501-4137000	DEL	16499	not_exonic	not_exonic	0.002481933	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdel168	chr4:9114501-9124500	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.000809673	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel169	chr4:9156501-9162000	DEL	5499	not_exonic	not_exonic	0.000323272	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel17	chr1:124794501-124803500	DEL	8999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel170	chr4:34778001-34787500	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel173	chr4:64075501-64087500	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdel174	chr4:64357001-64373000	DEL	15999	not_exonic	not_exonic	0.025971128	Benign	11.82%	15.25%	10.42%	0.190243	1	0.506428	1
cnvdel175	chr4:65040001-65049500	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.00102585	Benign	9.09%	5.08%	8.33%			0.432768	1
cnvdel176	chr4:114254001-114257000	DEL	2999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel177	chr4:119427001-119438000	DEL	10999	not_exonic	not_exonic	0.006031881	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel178	chr5:29221501-29252500	DEL	30999	not_exonic	not_exonic	0.000350247	Benign	5.45%	6.78%	2.08%				
cnvdel179	chr5:29492501-29502500	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	10.00%	13.56%	12.50%	0.669815	1	0.641938	1
cnvdel18	chr1:124824001-124854000	DEL	29999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	5.45%	3.39%	2.08%				
cnvdel180	chr5:46628501-46662500	DEL	33999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel181	chr5:46667001-46785000	DEL	117999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	17.27%	16.95%	10.42%	0.438578	1	0.763025	1
cnvdel182	chr5:46787501-46797000	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel183	chr5:104113001-104118000	DEL	4999	not_exonic	not_exonic	0.001275436	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel184	chr5:106747001-106760000	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.001932885	Benign	2.73%	0.00%	2.08%				
cnvdel185	chr5:117240001-117248000	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel187	chr5:177914001-177920500	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.001604923	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel188	chr6:9287001-9301000	DEL	13999	not_exonic	not_exonic	0.000710646	Benign	6.36%	6.78%	6.25%			0.830409	1
cnvdel189	chr6:57798001-57808000	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel19	chr1:143757001-143766000	DEL	8999	not_exonic	not_exonic	0.000646458	Benign	5.45%	8.47%	10.42%			1	1
cnvdel190	chr6:110720501-110735000	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.003503748	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdel191	chr7:42495501-42514500	DEL	18999	not_exonic	not_exonic	0.000713843	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel192	chr7:61729501-61759500	DEL	29999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel193	chr7:61767001-61777500	DEL	10499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	7.27%	11.86%	8.33%	0.912596	1	0.256839	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel194	chr7:62151001-62218000	DEL	66999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	6.36%	8.47%	8.33%			0.108809	1
cnvdel195	chr7:62219001-62235000	DEL	15999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	4.55%	6.78%	4.17%				
cnvdel196	chr7:62238001-62266000	DEL	27999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel197	chr7:62322001-62335000	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdel198	chr7:72525501-72559500	DEL	33999	not_exonic	not_exonic	0.002788176	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel199	chr7:72837001-72847500	DEL	10499	not_exonic	not_exonic	0.002005202	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel20	chr1:143860501-143875500	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.001512433	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel200	chr7:103226001-103232000	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.006473333	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel203	chr7:145781001-145790000	DEL	8999	not_exonic	not_exonic	0.000488699	Benign	10.00%	11.86%	4.17%	0.088082	1		
cnvdel204	chr7:153319501-153331500	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.000499132	Benign	1.82%	0.00%	0.00%				
cnvdel205	chr8:6114001-6139500	DEL	25499	not_exonic	not_exonic	0.000934205	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel206	chr8:7159501-7188000	DEL	28499	not_exonic	not_exonic	0.001035699	Benign	6.36%	10.17%	4.17%	0.49337	1		
cnvdel207	chr8:7200001-7219000	DEL	18999	not_exonic	not_exonic	0.0016227	Benign	2.73%	3.39%	4.17%				
cnvdel209	chr8:8099501-8107500	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.001275436	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdel210	chr8:8931001-8949500	DEL	18499	not_exonic	not_exonic	0.000582042	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel211	chr8:12049001-12060000	DEL	10999	not_exonic	not_exonic	0.000478463	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel212	chr8:55651001-55664500	DEL	13499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel213	chr8:88674501-88687500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.00029504	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel214	chr8:88690001-88702500	DEL	12499	not_exonic	not_exonic	0.000710646	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel216	chr8:102459001-102475500	DEL	16499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel219	chr8:128162001-128168000	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.000875678	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel222	chr9:39402001-39481000	DEL	78999	not_exonic	not_exonic	0.002385008	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel223	chr9:39524001-39553000	DEL	28999	not_exonic	not_exonic	0.001509367	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel224	chr9:40104001-40117000	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.001427397	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel225	chr9:40561001-40580500	DEL	19499	not_exonic	not_exonic	0.001288957	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel226	chr9:40749501-40777000	DEL	27499	not_exonic	not_exonic	0.00154894	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel227	chr9:41361501-41389500	DEL	27999	not_exonic	not_exonic	0.01945561	Benign	4.55%	3.39%	4.17%				
cnvdel228	chr9:41431501-41481000	DEL	49499	not_exonic	not_exonic	0.003957514	Benign	5.45%	6.78%	8.33%			0.178021	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel229	chr9:41781501-41792000	DEL	10499	not_exonic	not_exonic	0.00043124	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel231	chr9:42273001-42355000	DEL	81999	not_exonic	not_exonic	0.001358813	Benign	6.36%	5.08%	6.25%				
cnvdel232	chr9:42408501-42731000	DEL	322499	not_exonic	not_exonic	0.003303986	Benign	27.27%	23.73%	22.92%	0.84739	1	0.015314	1
cnvdel233	chr9:64789501-64805500	DEL	15999	not_exonic	not_exonic	0.000499132	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel234	chr9:64842001-64856500	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel235	chr9:64858501-64870000	DEL	11499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel236	chr9:66885001-66894500	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001834308	Benign	2.73%	5.08%	6.25%			0.220671	1
cnvdel237	chr9:67023501-67046000	DEL	22499	not_exonic	not_exonic	0.000571561	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel238	chr9:67110001-67124500	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.000731455	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdel239	chr9:67128501-67149000	DEL	20499	not_exonic	not_exonic	0.00145108	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel24	chr1:145458501-145471500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.000842329	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel240	chr9:67592501-67607500	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.00066859	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel241	chr9:67629501-67642500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.00284784	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel242	chr9:84095001-84105000	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.000604988	Benign	7.27%	8.47%	8.33%			0.641035	1
cnvdel243	chr9:87951001-87963000	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.005449016	Benign	11.82%	16.95%	14.58%	0.669815	1	1	1
cnvdel25	chr1:146493001-146508500	DEL	15499	not_exonic	not_exonic	0.000741413	Benign	12.73%	11.86%	18.75%	0.785063	1	0.558986	1
cnvdel27	chr1:149373001-149431000	DEL	57999	not_exonic	not_exonic	0.028985394	Benign	1.82%	3.39%	0.00%				
cnvdel28	chr1:149732501-149750000	DEL	17499	not_exonic	not_exonic	0.001276174	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel29	chr1:174613001-174630000	DEL	16999	not_exonic	not_exonic	0.00174943	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel3	chr1:25265001-25272500	DEL	7499	not_exonic	not_exonic	0.005928379	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel30	chr1:189470501-189493000	DEL	22499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel31	chr1:189562501-189575500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.000499132	Benign	5.45%	10.17%	12.50%	0.256839	1	0.10247	1
cnvdel33	chr10:27315001-27330500	DEL	15499	not_exonic	not_exonic	0.001453699	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel34	chr10:27341001-27349000	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.000610871	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel35	chr10:40087501-40097000	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	3.64%	5.08%	4.17%				
cnvdel36	chr10:40105501-40127500	DEL	21999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	8.18%	1.69%	10.42%			0.256839	1
cnvdel37	chr10:40193501-40200500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel38	chr10:40401001-40408000	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel39	chr10:40416001-40421000	DEL	4999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel4	chr1:31498501-31506000	DEL	7499	not_exonic	not_exonic	0.000994743	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdel40	chr10:40430001-40435500	DEL	5499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	12.73%	11.86%	16.67%	0.044461	1	1	1
cnvdel41	chr10:40456501-40461000	DEL	4499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			1	1
cnvdel42	chr10:40519001-40524500	DEL	5499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	5.45%	5.08%	4.17%				
cnvdel43	chr10:40547501-40555000	DEL	7499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	2.73%	5.08%	0.00%				
cnvdel44	chr10:40689001-40704500	DEL	15499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	19.09%	16.95%	14.58%	0.069123	1	0.074769	1
cnvdel45	chr10:40707001-40711500	DEL	4499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel46	chr10:40774501-40781500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdel47	chr10:40853501-40862000	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel48	chr10:40921001-40923500	DEL	2499	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel49	chr10:46333001-46357500	DEL	24499	not_exonic	not_exonic	0.001370154	Benign	1.82%	0.00%	0.00%				
cnvdel50	chr10:46669501-46676500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel51	chr10:46679501-46704000	DEL	24499	not_exonic	not_exonic	0.007641068	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel52	chr10:46813001-46828000	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.000773844	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel53	chr10:79714001-79723000	DEL	8999	not_exonic	not_exonic	0.001717335	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdel54	chr10:79732501-79745500	DEL	12999	not_exonic	not_exonic	0.000875678	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel56	chr10:110845501-110851500	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel57	chr11:3258001-3276000	DEL	17999	not_exonic	not_exonic	0.000866688	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdel58	chr11:4292001-4311000	DEL	18999	not_exonic	not_exonic	0.00102585	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel59	chr11:33953501-33960500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.003026012	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel6	chr1:70093501-70101000	DEL	7499	not_exonic	not_exonic	0.002458434	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel60	chr11:49688501-49695500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001531578	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel61	chr11:55657001-55664000	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.001437152	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel64	chr12:8416001-8423500	DEL	7499	not_exonic	not_exonic	0.001808391	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel65	chr12:9503501-9512500	DEL	8999	not_exonic	not_exonic	0.001418706	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel66	chr12:17501501-17555500	DEL	53999	not_exonic	not_exonic	0.001593373	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel67	chr12:48718001-48724000	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.000574469	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdel68	chr12:73578001-73592500	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.000499132	Benign	1.82%	3.39%	4.17%				
cnvdel70	chr12:81474501-81483000	DEL	8499	not_exonic	not_exonic	0.002357103	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel71	chr12:89759501-89771500	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.001833153	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel72	chr12:122649501-122656000	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.00102585	Benign	2.73%	1.69%	2.08%				
cnvdel73	chr13:16165001-16229000	DEL	63999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	15.45%	13.56%	12.50%	0.002669	0.419033	0.134532	1
cnvdel74	chr13:59062001-59251500	DEL	189499	not_exonic	not_exonic	0.002036989	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel75	chr13:68670501-68677500	DEL	6999	not_exonic	not_exonic	0.00102585	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel76	chr14:19219001-19233000	DEL	13999	not_exonic	not_exonic	0.00157994	Benign	2.73%	5.08%	2.08%				
cnvdel77	chr14:26785001-26791000	DEL	5999	not_exonic	not_exonic	0.001087476	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel78	chr14:35782501-35794500	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.00286706	Benign	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdel79	chr14:87622001-87631500	DEL	9499	not_exonic	not_exonic	0.001175159	Benign	2.73%	3.39%	2.08%				
cnvdel8	chr1:120201001-120272000	DEL	70999	not_exonic	not_exonic	0.003126666	Benign	4.55%	3.39%	10.42%			0.563703	1
cnvdel81	chr14:105605001-105615500	DEL	10499	not_exonic	not_exonic	0.00045291	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel82	chr14:105745001-105755000	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.00045291	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel84	chr14:106474001-106485500	DEL	11499	not_exonic	not_exonic	0.000850001	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			0.276858	1
cnvdel88	chr15:21446501-21460500	DEL	13999	not_exonic	not_exonic	0.001267406	Benign	4.55%	3.39%	6.25%			0.428038	1
cnvdel9	chr1:120328501-120354000	DEL	25499	not_exonic	not_exonic	0.000891358	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel91	chr15:24427001-24435000	DEL	7999	not_exonic	not_exonic	0.002547713	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel92	chr15:30158001-30172500	DEL	14499	not_exonic	not_exonic	0.001833153	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdel93	chr15:30212501-30225000	DEL	12499	not_exonic	not_exonic	0.000768904	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel95	chr15:32499501-32530000	DEL	30499	not_exonic	not_exonic	0.003598612	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel96	chr15:32561501-32578000	DEL	16499	not_exonic	not_exonic	0.000253947	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel98	chr15:44086501-44098500	DEL	11999	not_exonic	not_exonic	0.002706654	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup10	chr1:123220001-123275000	DUP	54999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup100	chr16:35501501-35524000	DUP	22499	not_exonic	not_exonic	0.000423951	Benign	2.73%	3.39%	0.00%				
cnvdup101	chr16:36084001-36144500	DUP	60499	not_exonic	not_exonic	0.001682323	Benign	20.00%	23.73%	33.33%	0.13306	1	0.894246	1
cnvdup103	chr16:70057001-70091500	DUP	34499	not_exonic	not_exonic	0.000485499	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup106	chr17:16830501-16844500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.00073286	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup107	chr17:18444501-18452000	DUP	7499	not_exonic	not_exonic	0.005798303	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup110	chr17:21317501-21331000	DUP	13499	not_exonic	not_exonic	0.002296994	Benign	3.64%	1.69%	0.00%				
cnvdup111	chr17:21333501-21350500	DUP	16999	not_exonic	not_exonic	0.001782532	Benign	9.09%	10.17%	4.17%	0.353837	1		
cnvdup114	chr17:36108501-36125000	DUP	16499	not_exonic	not_exonic	0.000706024	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdup115	chr17:36147501-36161500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.000554008	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup116	chr17:46246001-46251500	DUP	5499	not_exonic	not_exonic	0.024793403	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup117	chr17:46282001-46292000	DUP	9999	not_exonic	not_exonic	0.000485729	Benign	2.73%	3.39%	0.00%				
cnvdup12	chr1:123664001-123769000	DUP	104999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	12.73%	15.25%	18.75%	0.038598	1	0.003142	0.496436
cnvdup120	chr17:78592501-78601500	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.006069301	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup121	chr18:23278001-23294000	DUP	15999	not_exonic	not_exonic	0.001040729	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup123	chr18:67168001-67249500	DUP	81499	not_exonic	not_exonic	0.004726781	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup124	chr18:73885501-73930000	DUP	44499	not_exonic	not_exonic	0.000547699	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup125	chr19:7351501-7377500	DUP	25999	not_exonic	not_exonic	0.000626583	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup126	chr19:15708501-15722500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.001637284	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup127	chr19:27401001-27407000	DUP	5999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup128	chr19:43217501-43241000	DUP	23499	not_exonic	not_exonic	0.000366138	Benign	2.73%	0.00%	0.00%				
cnvdup13	chr1:123805001-123875000	DUP	69999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup130	chr19:54945001-54965000	DUP	19999	not_exonic	not_exonic	0.001377828	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup131	chr2:1014501-1027000	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.002197091	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup132	chr2:74908001-74955500	DUP	47499	not_exonic	not_exonic	0.000897615	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup135	chr2:87065001-87077500	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.000508716	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup136	chr2:87864001-87883500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.02332418	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup139	chr2:90269001-90300500	DUP	31499	not_exonic	not_exonic	0.00114251	Benign	6.36%	6.78%	4.17%				
cnvdup14	chr1:124020501-124142500	DUP	121999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	6.36%	1.69%	8.33%			0.157299	1
cnvdup140	chr2:91510001-91540500	DUP	30499	not_exonic	not_exonic	0.002037629	Benign	18.18%	13.56%	16.67%	0.361386	1	0.185686	1
cnvdup141	chr2:91641001-91672000	DUP	30999	not_exonic	not_exonic	0.000497206	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup142	chr2:91881501-91899000	DUP	17499	not_exonic	not_exonic	0.000550454	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup143	chr2:91928501-91968500	DUP	39999	not_exonic	not_exonic	0.000641403	Benign	19.09%	23.73%	22.92%	0.621447	1	0.986109	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup145	chr2:110093501-110114500	DUP	20999	not_exonic	not_exonic	0.002967156	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup147	chr2:110323001-110342500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.000669528	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdup148	chr2:111311501-111325500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.00101536	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup149	chr2:111369001-111385500	DUP	16499	not_exonic	not_exonic	0.000573873	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup15	chr1:124154501-124231500	DUP	76999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	2.73%	0.00%	2.08%				
cnvdup152	chr2:213764001-213783500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.000640155	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup153	chr2:213786001-213805000	DUP	18999	not_exonic	not_exonic	0.000768114	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup156	chr20:28605501-28641500	DUP	35999	not_exonic	not_exonic	0.001759773	Benign	82.73%	86.44%	81.25%	0.31858	1	0.87937	1
cnvdup157	chr20:29013501-29126000	DUP	112499	not_exonic	not_exonic	0.001779171	Benign	100.00%	100.00%	100.00%				
cnvdup158	chr20:29797501-29909500	DUP	111999	not_exonic	not_exonic	0.000608017	Benign	89.09%	91.53%	87.50%	0.930763	1	0.6391	1
cnvdup159	chr20:30628001-30657000	DUP	28999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup16	chr1:124318001-124396000	DUP	77999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup160	chr21:9627001-9833500	DUP	206499	not_exonic	not_exonic	0.007971646	Benign	100.00%	100.00%	100.00%				
cnvdup161	chr21:10007501-10031000	DUP	23499	not_exonic	not_exonic	0.000470188	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup162	chr21:10032001-10068000	DUP	35999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	30.00%	32.20%	29.17%	0.59162	1	0.11348	1
cnvdup163	chr21:10469001-10492500	DUP	23499	not_exonic	not_exonic	0.000508716	Benign	2.73%	3.39%	2.08%				
cnvdup165	chr22:10616501-10651500	DUP	34999	not_exonic	not_exonic	0.003859596	Benign	2.73%	1.69%	0.00%				
cnvdup166	chr22:10659501-10676000	DUP	16499	not_exonic	not_exonic	0.017977454	Benign	1.82%	3.39%	2.08%				
cnvdup167	chr22:15324001-15367500	DUP	43499	not_exonic	not_exonic	0.000588073	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup168	chr22:15625501-15653500	DUP	27999	not_exonic	not_exonic	0.001490939	Benign	4.55%	6.78%	4.17%				
cnvdup17	chr1:124450001-124696500	DUP	246499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	20.91%	20.34%	20.83%	0.086527	1	0.115659	1
cnvdup170	chr22:15733501-15780500	DUP	46999	not_exonic	not_exonic	0.001466549	Benign	4.55%	5.08%	2.08%				
cnvdup171	chr22:15912501-15943500	DUP	30999	not_exonic	not_exonic	0.000867653	Benign	13.64%	11.86%	16.67%	0.13805	1	0.453924	1
cnvdup172	chr22:16417001-16478000	DUP	60999	not_exonic	not_exonic	0.001388212	Benign	56.36%	54.24%	58.33%	0.483962	1	0.833898	1
cnvdup173	chr22:16594001-16618500	DUP	24499	not_exonic	not_exonic	0.001434457	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup174	chr22:18013501-18022000	DUP	8499	not_exonic	not_exonic	0.003897621	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup176	chr22:25271001-25288000	DUP	16999	not_exonic	not_exonic	0.000688667	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup177	chr22:25291501-25310000	DUP	18499	not_exonic	not_exonic	0.000508716	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup178	chr22:25386501-25449500	DUP	62999	not_exonic	not_exonic	0.000623821	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup179	chr22:25466501-25486500	DUP	19999	not_exonic	not_exonic	0.000371778	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup18	chr1:124711501-124789000	DUP	77499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	35.45%	33.90%	41.67%	0.28838	1	0.404016	1
cnvdup181	chr22:34694501-34723000	DUP	28499	not_exonic	not_exonic	0.000805065	Benign	9.09%	6.78%	6.25%			0.156933	1
cnvdup182	chr3:75696001-75707000	DUP	10999	not_exonic	not_exonic	0.000857775	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup183	chr3:91514501-91545000	DUP	30499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	12.73%	11.86%	6.25%	0.008136	1	0.002262	0.359658
cnvdup185	chr3:106736001-106762000	DUP	25999	not_exonic	not_exonic	0.000701015	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup186	chr3:125721001-125731500	DUP	10499	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup187	chr3:195478001-195507000	DUP	28999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	7.27%	8.47%	10.42%			0.694887	1
cnvdup188	chr3:195634501-195662500	DUP	27999	not_exonic	not_exonic	0.000777525	Benign	24.55%	23.73%	20.83%	0.160814	1	0.093121	1
cnvdup189	chr3:195663001-195677500	DUP	14499	not_exonic	not_exonic	0.000508716	Benign	13.64%	13.56%	18.75%	0.001496	0.236368	0.009116	1
cnvdup19	chr1:124852001-124875000	DUP	22999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup190	chr4:9033501-9156500	DUP	122999	not_exonic	not_exonic	0.000524239	Benign	5.45%	8.47%	8.33%			0.317311	1
cnvdup193	chr4:17201501-17236000	DUP	34499	not_exonic	not_exonic	0.002858579	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup194	chr4:17360501-17461000	DUP	100499	not_exonic	not_exonic	0.009069622	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup196	chr4:118609501-118621500	DUP	11999	not_exonic	not_exonic	0.002341697	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup197	chr4:125776501-125795000	DUP	18499	not_exonic	not_exonic	0.001644108	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup198	chr4:125796501-125809500	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.001460089	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup199	chr4:161037501-161050000	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.001682323	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup2	chr1:16036001-16043000	DUP	6999	not_exonic	not_exonic	0.000530398	Benign	2.73%	1.69%	2.08%				
cnvdup20	chr1:143453001-143548500	DUP	95499	not_exonic	not_exonic	0.001085231	Benign	7.27%	1.69%	8.33%			0.860605	1
cnvdup200	chr4:161053001-161068000	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup201	chr5:770501-782500	DUP	11999	not_exonic	not_exonic	0.00055816	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup202	chr5:26359001-26365500	DUP	6499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup204	chr5:116118001-116127000	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.000768114	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup205	chr5:145297001-145307500	DUP	10499	not_exonic	not_exonic	0.002272378	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup207	chr6:29985501-29993500	DUP	7999	not_exonic	not_exonic	0.001719452	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup208	chr6:41300001-41319500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.000566309	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup209	chr6:60514501-60522500	DUP	7999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup21	chr1:143623501-143642500	DUP	18999	not_exonic	not_exonic	0.000466656	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup210	chr6:97891501-97911500	DUP	19999	not_exonic	not_exonic	0.000867653	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup211	chr6:97916501-97932000	DUP	15499	not_exonic	not_exonic	0.005669707	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup212	chr6:164707501-164722500	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.002272378	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup215	chr7:57052001-57084000	DUP	31999	not_exonic	not_exonic	0.000792883	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup216	chr7:61016001-61073000	DUP	56999	not_exonic	not_exonic	0.004414361	Benign	62.73%	66.10%	68.75%	0.832644	1	0.756205	1
cnvdup217	chr7:61747001-61759500	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup218	chr7:62164501-62178500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup219	chr7:62259001-62299000	DUP	39999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	10.91%	11.86%	6.25%	0.198394	1	0.045097	1
cnvdup22	chr1:143801001-143817500	DUP	16499	not_exonic	not_exonic	0.000508944	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup220	chr7:63297501-63318000	DUP	20499	not_exonic	not_exonic	0.000466656	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup221	chr7:63575001-63581000	DUP	5999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			0.317311	1
cnvdup222	chr7:65813001-65824000	DUP	10999	not_exonic	not_exonic	0.000719205	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdup223	chr7:70886501-70900500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.004876986	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup224	chr7:73119001-73158500	DUP	39499	not_exonic	not_exonic	0.000901836	Benign	5.45%	6.78%	6.25%			0.485499	1
cnvdup225	chr7:74920501-74929500	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.014903374	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup227	chr7:76969501-76984000	DUP	14499	not_exonic	not_exonic	0.000380864	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup23	chr1:143826501-143846500	DUP	19999	not_exonic	not_exonic	0.001038913	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup231	chr7:152402001-152407500	DUP	5499	not_exonic	not_exonic	0.045074727	Benign	7.27%	5.08%	4.17%				
cnvdup234	chr8:12504501-12519500	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.003046552	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup235	chr8:12521501-12534000	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.000554008	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup236	chr8:50082501-50096500	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.001306005	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup237	chr8:79668001-79683500	DUP	15499	not_exonic	not_exonic	0.053464565	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdup238	chr8:91170501-91179500	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.000768114	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup241	chr9:7668501-7683500	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.003428455	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup243	chr9:39470501-39494500	DUP	23999	not_exonic	not_exonic	0.002267833	Benign	7.27%	8.47%	8.33%			0.512691	1
cnvdup244	chr9:39520501-39575000	DUP	54499	not_exonic	not_exonic	0.002308595	Benign	36.36%	38.98%	29.17%	0.61797	1	0.263086	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup245	chr9:40012001-40032000	DUP	19999	not_exonic	not_exonic	0.000508716	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup246	chr9:40049501-40071500	DUP	21999	not_exonic	not_exonic	0.000724546	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup247	chr9:40755001-40774500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.000517125	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup248	chr9:40801501-40819500	DUP	17999	not_exonic	not_exonic	0.000723123	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdup249	chr9:40838501-40984000	DUP	145499	not_exonic	not_exonic	0.001450977	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup250	chr9:40984501-41002500	DUP	17999	not_exonic	not_exonic	0.000617265	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup251	chr9:41004501-41020000	DUP	15499	not_exonic	not_exonic	0.0006608	Benign	1.82%	3.39%	4.17%				
cnvdup252	chr9:41068501-41112000	DUP	43499	not_exonic	not_exonic	0.000931774	Benign	8.18%	1.69%	10.42%			0.888638	1
cnvdup253	chr9:41385501-41394500	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup254	chr9:41443501-41503500	DUP	59999	not_exonic	not_exonic	0.000337764	Benign	3.64%	5.08%	0.00%				
cnvdup255	chr9:41546501-41579000	DUP	32499	not_exonic	not_exonic	0.000375295	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup256	chr9:41708001-41718500	DUP	10499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup258	chr9:42053501-42075500	DUP	21999	not_exonic	not_exonic	0.001470634	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup260	chr9:42247001-42258500	DUP	11499	not_exonic	not_exonic	0.000867653	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup261	chr9:42259501-42346500	DUP	86999	not_exonic	not_exonic	0.002175908	Benign	9.09%	3.39%	10.42%			0.912245	1
cnvdup262	chr9:42412501-42509000	DUP	96499	not_exonic	not_exonic	0.000695179	Benign	64.55%	66.10%	66.67%	0.425099	1	0.114949	1
cnvdup263	chr9:63784001-63798500	DUP	14499	not_exonic	not_exonic	0.001682323	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup264	chr9:65954001-65997000	DUP	42999	not_exonic	not_exonic	0.063645579	Benign	45.45%	45.76%	31.25%	0.368559	1	0.03534	1
cnvdup266	chr9:66245001-66284500	DUP	39499	not_exonic	not_exonic	0.000334129	Benign	20.00%	18.64%	22.92%	0.692061	1	0.696858	1
cnvdup267	chr9:66780501-66807500	DUP	26999	not_exonic	not_exonic	0.00253284	Benign	6.36%	5.08%	4.17%				
cnvdup268	chr9:66817501-66848500	DUP	30999	not_exonic	not_exonic	0.066335022	Benign	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdup269	chr9:67410001-67418500	DUP	8499	not_exonic	not_exonic	0.01094546	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup27	chr1:146317001-146335500	DUP	18499	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup270	chr9:67789501-67807500	DUP	17999	not_exonic	not_exonic	0.00063828	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup271	chr9:81832501-81852000	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.002206954	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup272	chr9:96915001-96924500	DUP	9499	not_exonic	not_exonic	0.001348095	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup274	chr9:138196501-138204500	DUP	7999	not_exonic	not_exonic	0.00104032	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup28	chr1:146492501-146508000	DUP	15499	not_exonic	not_exonic	0.000379619	Benign	5.45%	1.69%	4.17%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup29	chr1:148620501-148641500	DUP	20999	not_exonic	not_exonic	0.00120574	Benign	3.64%	5.08%	4.17%				
cnvdup31	chr1:161600501-161613500	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.001118034	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup32	chr1:234789001-234802000	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.075417154	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup34	chr10:38688001-38701000	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.000792883	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup35	chr10:44713001-44757000	DUP	43999	not_exonic	not_exonic	0.001373948	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdup36	chr10:46196001-46211000	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.004876986	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdup37	chr10:46408501-46424500	DUP	15999	not_exonic	not_exonic	0.000856278	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup38	chr10:46817501-46860500	DUP	42999	not_exonic	not_exonic	0.000436148	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdup4	chr1:121435001-121454500	DUP	19499	not_exonic	not_exonic	0.001051086	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup40	chr10:47584001-47611500	DUP	27499	not_exonic	not_exonic	0.001165864	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup42	chr10:132020501-132029000	DUP	8499	not_exonic	not_exonic	0.002272378	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup43	chr11:4507501-4517500	DUP	9999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup44	chr11:21764501-21788500	DUP	23999	not_exonic	not_exonic	0.000814336	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup46	chr12:7843501-7861500	DUP	17999	not_exonic	not_exonic	0.000457018	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup47	chr12:7875501-7894500	DUP	18999	not_exonic	not_exonic	0.000545623	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup48	chr12:7958501-7972000	DUP	13499	not_exonic	not_exonic	0.002628362	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup49	chr12:29815001-29834000	DUP	18999	not_exonic	not_exonic	0.001669961	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup5	chr1:121464001-121491000	DUP	26999	not_exonic	not_exonic	0.01583326	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup50	chr12:86576001-86586500	DUP	10499	not_exonic	not_exonic	0.000768114	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup51	chr12:86587001-86603000	DUP	15999	not_exonic	not_exonic	0.000857775	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup52	chr12:86604001-86630000	DUP	25999	not_exonic	not_exonic	0.001221519	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup53	chr13:16104501-16168000	DUP	63499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	90.91%	89.83%	85.42%	0.157299	1	0.463415	1
cnvdup54	chr13:16179001-16278000	DUP	98999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	80.91%	81.36%	91.67%	0.461372	1	0.412043	1
cnvdup55	chr13:16679001-16711000	DUP	31999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup56	chr13:16713501-16777000	DUP	63499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup57	chr13:17211501-17262500	DUP	50999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup58	chr13:18521001-18535500	DUP	14499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	2.73%	1.69%	0.00%				
cnvdup59	chr13:52265501-52277500	DUP	11999	not_exonic	not_exonic	0.000423951	Benign	10.91%	10.17%	12.50%	0.758415	1	0.678639	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup6	chr1:121498501-121532500	DUP	33999	not_exonic	not_exonic	0.000596378	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup60	chr13:52328001-52337500	DUP	9499	not_exonic	not_exonic	0.002195202	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup61	chr13:57608501-57622000	DUP	13499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup62	chr14:16401001-16404000	DUP	2999	not_exonic	not_exonic	0.002272378	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup63	chr14:18324001-18345500	DUP	21499	not_exonic	not_exonic	0.000457781	Benign	9.09%	10.17%	10.42%	0.000785	0.124815	0.004427	0.695039
cnvdup64	chr14:18999001-19026500	DUP	27499	not_exonic	not_exonic	0.003634071	Benign	3.64%	1.69%	2.08%				
cnvdup65	chr14:19057001-19279500	DUP	222499	not_exonic	not_exonic	0.00051347	Benign	4.55%	3.39%	6.25%			0.149821	1
cnvdup66	chr14:19282001-19293000	DUP	10999	not_exonic	not_exonic	0.000455524	Benign	4.55%	5.08%	6.25%			0.492159	1
cnvdup67	chr14:19338501-19351000	DUP	12499	not_exonic	not_exonic	0.002019379	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdup69	chr14:78782001-78793000	DUP	10999	not_exonic	not_exonic	0.00072091	Benign	1.82%	3.39%	0.00%				
cnvdup7	chr1:121588001-121604000	DUP	15999	not_exonic	not_exonic	0.017566808	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup71	chr14:105680001-105692000	DUP	11999	not_exonic	not_exonic	0.001637284	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup72	chr15:20030501-20041000	DUP	10499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup73	chr15:20042001-20056000	DUP	13999	not_exonic	not_exonic	0.001602298	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup74	chr15:20159001-20181000	DUP	21999	not_exonic	not_exonic	0.000466656	Benign	6.36%	5.08%	6.25%			1	1
cnvdup75	chr15:20317001-20324000	DUP	6999	not_exonic	not_exonic	0.000867653	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup76	chr15:21034001-21049000	DUP	14999	not_exonic	not_exonic	0.000867653	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup77	chr15:21359501-21391500	DUP	31999	not_exonic	not_exonic	0.000537369	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdup8	chr1:122867001-122955000	DUP	87999	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup81	chr15:32297001-32321000	DUP	23999	not_exonic	not_exonic	0.000337764	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup83	chr15:32496501-32526500	DUP	29999	not_exonic	not_exonic	0.002267833	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup85	chr16:3161501-3173000	DUP	11499	not_exonic	not_exonic	0.001550223	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup86	chr16:18212501-18221500	DUP	8999	not_exonic	not_exonic	0.014582771	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup87	chr16:18650501-18672500	DUP	21999	not_exonic	not_exonic	0.006069301	Benign	2.73%	3.39%	0.00%				
cnvdup88	chr16:21490501-21511000	DUP	20499	not_exonic	not_exonic	0.000545623	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup89	chr16:21570501-21583500	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.002858579	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup9	chr1:123129501-123187000	DUP	57499	not_exonic	not_exonic	0.00201818	Benign	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdup90	chr16:21772001-21783000	DUP	10999	not_exonic	not_exonic	0.002733247	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup92	chr16:22565001-22605000	DUP	39999	not_exonic	not_exonic	0.000405304	Benign	9.09%	5.08%	10.42%			0.005765	0.89934
cnvdup94	chr16:30274001-30287000	DUP	12999	not_exonic	not_exonic	0.001719452	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup96	chr16:33764501-33778000	DUP	13499	not_exonic	not_exonic	0.002396616	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdup97	chr16:34686001-34772000	DUP	85999	not_exonic	not_exonic	0.006686197	Benign	51.82%	54.24%	66.67%	0.454461	1	0.929044	1
cnvdup98	chr16:35252001-35283500	DUP	31499	not_exonic	not_exonic	0.000664296	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup99	chr16:35470001-35501000	DUP	30999	not_exonic	not_exonic	0.000914544	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel10	chr1:120705001-120733500	DEL	28499	0.416	Uncertain	0.004549777	Benign	2.73%	5.08%	2.08%				
cnvdel100	chr16:19786001-19808500	DEL	22499	0.565	Uncertain	0.010047254	Benign	51.82%	52.54%	47.92%	0.239072	1	0.092256	1
cnvdel11	chr1:120753001-120830000	DEL	76999	0.57	Uncertain	0.007937356	Benign	9.09%	10.17%	6.25%	0.563703	1	0.563703	1
cnvdel120	chr19:43026001-43043000	DEL	16999	0.233	Uncertain	0.005406536	Benign	10.00%	15.25%	12.50%	0.4795	1	1	1
cnvdel138	chr2:101923001-102204000	DEL	280999	0.411	Uncertain	0.145981565	Benign	1.82%	1.69%	0.00%				
cnvdel142	chr2:232670001-232676000	DEL	5999	0.493	Uncertain	0.002458434	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel171	chr4:37856001-37895500	DEL	39499	0.561	Uncertain	0.002947419	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel172	chr4:48984001-49020500	DEL	36499	0.457	Uncertain	0.002089651	Benign	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdel2	chr1:22005001-22012000	DEL	6999	0.446	Uncertain	0.001368006	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel215	chr8:91029001-91045500	DEL	16499	0.358	Uncertain	0.002214447	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel221	chr9:39150001-39168000	DEL	17999	0.552	Uncertain	0.001983864	Benign	3.64%	5.08%	6.25%			0.042153	1
cnvdel26	chr1:148523001-148535500	DEL	12499	0.401	Uncertain	0.002337211	Benign	2.73%	1.69%	4.17%				
cnvdel32	chr10:13098501-13108500	DEL	9999	0.281	Uncertain	0.051669691	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdel5	chr1:67093501-67109000	DEL	15499	0.277	Uncertain	0.001621137	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel62	chr11:72187501-72193500	DEL	5999	0.303	Uncertain	0.053641126	Benign	1.82%	0.00%	0.00%				
cnvdel7	chr1:109550501-109576000	DEL	25499	0.523	Uncertain	0.12837331	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdel87	chr15:21406501-21414000	DEL	7499	0.404	Uncertain	0.002458434	Benign	0.91%	1.69%	2.08%				
cnvdel94	chr15:32153501-32165500	DEL	11999	0.521	Uncertain	0.00121734	Benign	2.73%	3.39%	4.17%				
cnvdel97	chr15:40304001-40311000	DEL	6999	0.55	Uncertain	0.004322254	Benign	3.64%	5.08%	2.08%				
cnvdup102	chr16:69950501-69961000	DUP	10499	0.235	Uncertain	0.002967156	Benign	1.82%	3.39%	0.00%				
cnvdup104	chr16:74359501-74382500	DUP	22999	0.238	Uncertain	0.000457018	Benign	2.73%	1.69%	0.00%				
cnvdup105	chr17:16753001-16774000	DUP	20999	0.498	Uncertain	0.005416566	Benign	7.27%	5.08%	10.42%			0.333669	1

Continua: Cuadro Material Suplementario 1.

ID CNV	Posicion	Tipo	Longitud	Score StrVCTVRE	Categoria StrVCTVRE	Score ISV	Categoria ISV	% personas con WGS (110) que la presentan	% personas con TE Animo que la presentan	% de personas PS que la presentan	Valor P fenotipo TE Animo	Valor P fenotipo TE Animo corregida	Valor P fenotipo PS	Valor P fenotipo PS corregida
cnvdup109	chr17:21290501-21299500	DUP	8999	0.558	Uncertain	0.002967156	Benign	4.55%	3.39%	6.25%				
cnvdup112	chr17:21410501-21417500	DUP	6999	0.259	Uncertain	0.000864998	Benign	2.73%	1.69%	2.08%				
cnvdup118	chr17:59347501-59401500	DUP	53999	0.586	Uncertain	0.000713009	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup119	chr17:64895001-64908000	DUP	12999	0.36	Uncertain	0.000457018	Benign	11.82%	13.56%	10.42%	0.980756	1	0.178328	1
cnvdup122	chr18:23294501-23306500	DUP	11999	0.522	Uncertain	0.001162303	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup133	chr2:75032501-75120500	DUP	87999	0.268	Uncertain	0.000577878	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup146	chr2:110190501-110229000	DUP	38499	0.214	Uncertain	0.029684914	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup164	chr21:45923501-45968000	DUP	44499	0.538	Uncertain	0.000941008	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup180	chr22:33796001-34052000	DUP	255999	0.308	Uncertain	0.007204186	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup184	chr3:100616001-100640000	DUP	23999	0.589	Uncertain	0.004221614	Benign	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdup192	chr4:16823501-17200500	DUP	376999	0.542	Uncertain	0.002575441	Benign	1.82%	3.39%	4.17%				
cnvdup213	chr7:16877501-16896000	DUP	18499	0.296	Uncertain	0.000538966	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup226	chr7:75083001-75106500	DUP	23499	0.375	Uncertain	0.001537405	Benign	0.91%	0.00%	0.00%				
cnvdup228	chr7:100962501-100977000	DUP	14499	0.288	Uncertain	0.002513363	Benign	6.36%	8.47%	6.25%			0.12663	1
cnvdup229	chr7:135730501-135739000	DUP	8499	0.223	Uncertain	0.001225785	Benign	1.82%	3.39%	4.17%				
cnvdup239	chr8:91181501-91192000	DUP	10499	0.398	Uncertain	0.001306005	Benign	0.91%	0.00%	2.08%				
cnvdup242	chr9:21006501-21041500	DUP	34999	0.2	Uncertain	0.000830092	Benign	7.27%	10.17%	2.08%	0.694887	1		
cnvdup257	chr9:41923501-42004500	DUP	80999	0.476	Uncertain	0.002090646	Benign	56.36%	59.32%	66.67%	0.616237	1	0.695028	1
cnvdup26	chr1:145274001-145309000	DUP	34999	0.427	Uncertain	0.000853974	Benign	1.82%	0.00%	2.08%				
cnvdup265	chr9:66146501-66175000	DUP	28499	0.295	Uncertain	0.001746301	Benign	7.27%	8.47%	2.08%				
cnvdup273	chr9:128313501-128324000	DUP	10499	0.306	Uncertain	0.050118163	Benign	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdup30	chr1:149363001-149497000	DUP	133999	0.431	Uncertain	0.002100862	Benign	1.82%	1.69%	4.17%				
cnvdup82	chr15:32366001-32410500	DUP	44499	0.252	Uncertain	0.000425296	Benign	1.82%	0.00%	4.17%				
cnvdup91	chr16:22521501-22555000	DUP	33499	0.303	Uncertain	0.000637847	Benign	13.64%	11.86%	16.67%	0.463207	1	0.804559	1
cnvdel186	chr5:143284501-143291000	DEL	6499	not_exonic	not_exonic	0.202844217	Likely Beningn	1.82%	1.69%	2.08%				
cnvdel90	chr15:22769501-22784500	DEL	14999	not_exonic	not_exonic	0.150475159	Likely Beningn	0.91%	1.69%	0.00%				
cnvdel109	chr17:14186501-14235000	DEL	48499	0.474	Uncertain	0.751774609	Likely Pathogenic	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdel110	chr17:14238001-15545000	DEL	1306999	0.653	Likely Pathogenic	0.960477293	Pathogenic	3.64%	3.39%	4.17%				
cnvdel148	chr21:29509501-29519500	DEL	9999	not_exonic	not_exonic	0.401062161	Uncertain	3.64%	6.78%	0.00%				
cnvdel69	chr12:79300001-79334500	DEL	34499	not_exonic	not_exonic	0.31109944	Uncertain	2.73%	1.69%	0.00%				